

審議結果報告書

令和 8 年 8 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] イムシブリー皮下注10mg
[一 般 名] セトメラノチド酢酸塩
[申 請 者 名] リズムファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年12月 5 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 8 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品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、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

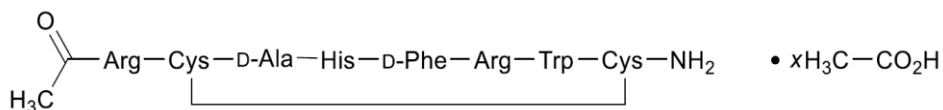
令和 8 年 7 月 21 日

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] イムシブリー皮下注 10 mg
[一 般 名] セトメラノチド酢酸塩
[申 請 者] リズムファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 12 月 5 日
[剤形・含量] 1 バイアル (1 mL) 中にセトメラノチド酢酸塩 13.3 mg (セトメラノチドとして 10 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: $\text{C}_{49}\text{H}_{68}\text{N}_{18}\text{O}_9\text{S}_2 \cdot x\text{CH}_3\text{COOH}$

分子量: 1117.3 (遊離塩基として)

化学名:

(日 本 名) N^2 -アセチル-L-アルギニル-L-システイニル-D-アラニル-L-ヒスチジル-D-フェニルアラニル-L-アルギニル-L-トリプトフィル-L-システイナミド, 環状(2→8)-ジスルフィド酢酸塩

(英 名) N^2 -Acetyl-L-arginyl-L-cysteinyl-D-alanyl-L-histidyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophyl-L-cysteineamide, cyclic(2→8)-disulfide acetate

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R7 薬) 第 676 号、令和 7 年 3 月 31 日付け医薬薬審発 0331 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の後天性視床下部性肥満に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

後天性視床下部性肥満

[用法及び用量]

通常、成人及び4歳以上の小児には、1日1回、セトメラノチドとして0.5 mgから皮下投与を開始する。1週間毎に年齢及び体重に応じて0.5 mg又は1.0 mgずつ、以下に示す年齢及び体重に応じた1回用量まで漸増する。なお、患者の状態に応じて、以下に示す年齢及び体重に応じた1回用量を超えない範囲で適宜増減する。

年齢	体重	1回用量
6歳未満	20 kg 未満	1.5 mg
	20 kg 以上 25 kg 未満	2.0 mg
	25 kg 以上 30 kg 未満	2.5 mg
	30 kg 以上	3.0 mg
6歳以上	—	3.0 mg

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 8 年 6 月 26 日

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

申請品目

[販 売 名] イムシブリー皮下注 10 mg
[一 般 名] セトメラノチド酢酸塩
[申 請 者] リズムファーマ株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 12 月 5 日
[剤形・含量] 1 バイアル (1 mL) 中にセトメラノチド酢酸塩 13.3 mg (セトメラノチドとして 10 mg) を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]
後天性視床下部性肥満

[申請時の用法・用量]

通常、成人及び 4 歳以上の小児には、初回用量としてセトメラノチド 0.5 mg を 1 日 1 回皮下投与する。その後、1 週間毎に 0.5 mg 又は 1.0 mg ずつ年齢及び体重に応じて下記の用量まで増量する。なお、患者の症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

年齢	体重	1 回最高用量
6 歳未満	20 kg 未満	1.5 mg
	20～25 kg 未満	2.0 mg
	25～30 kg 未満	2.5 mg
	30 kg 以上	3.0 mg
6 歳以上	—	3.0 mg

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	16
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	23
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	37
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	60

9. 審査報告（1）作成時における総合評価	60
-----------------------------	----

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

aHO は、後天的な視床下部の解剖学的損傷により急激かつ持続的な体重増加が生じる二次性肥満であり、aHO の主な原因は視床下部性腫瘍（頭蓋咽頭腫、神経膠腫、下垂体腺腫、視床下部過誤腫等）及びその治療のための手術又は放射線療法等（Obes Rev 2010; 11: 709-21）に伴う視床下部弓状核の POMC ニューロンの損傷による、MC4R の内因性リガンドである α -MSH の産生低下である。MC4R が α -MSH により活性化されると、副交感神経シグナル伝達の抑制及び交感神経シグナル伝達の亢進に伴う食欲の抑制やエネルギー消費量の増加により体重低下を引き起こすことが報告されている（J Endocrinol 2019; 241: R1-33, Cell 2013; 152: 612-9）が、aHO 患者では α -MSH の産生低下に伴い MC4R 活性が低下することで、食欲の増加やエネルギー消費量の低下により急激な体重増加が引き起こされる（Obesity (Silver Spring) 2015; 23: 1226-33）。

現在、本邦において aHO を効能・効果として承認された薬剤はない。

本薬は、Rhythm Pharmaceutical 社により開発された合成環状オクタペプチドの MC4R アゴニストであり、MC4R に結合して活性化することにより、aHO 患者における空腹感を抑制し、エネルギー消費量を改善させることで体重減少効果を示すことが期待される。

今般、申請者は、臨床試験成績等に基づき aHO 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

海外において、本剤は、aHO に係る効能・効果で、2026 年 3 月に米国で、2026 年 4 月に欧州で承認されている。また、特定の希少な遺伝性肥満に係る効能・効果で米国及び欧州を含む 8 の国又は地域において承認されている。

なお、本剤は、aHO を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号：(R7 薬) 第 676 号、令和 7 年 3 月 31 日付け医薬薬審発 0331 第 1 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色～灰白色の粉末であり、性状、吸湿性、結晶性、旋光度、分配係数、溶解性、熱分析（示差走査熱量測定及び熱重量分析）について検討されている。

原薬の化学構造は、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、ESI-MS/MS、GC-MS、FT-IR、UV-VIS により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、¹⁾ []、[]、²⁾ []、[]、
[]、[]、[]又は []
[]及び []を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

1) []

2) []

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験 (HPLC 保持時間、 XXXXXXXXXX)	製造方法、規格及び試験方法
分子量	製造方法、規格及び試験方法
元素不純物	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
ペプチド類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
XXXXXXXXXX	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
酢酸量	製造方法、規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程が設定されている。また、重要中間体として、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが管理されている。

2.1.3 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 (HPLC 保持時間、XXXXXXXXXX [XXXXXXXXXX])、分子量 (ESI-MS)、純度試験 (元素不純物 [ICP-MS]、XXXXXXXXXX [UHPLC]、ペプチド類縁物質 [UHPLC]、XXXXXXXXXX [HPLC、UHPLC]、残留溶媒 [GC、HPLC])、酢酸量 (HPLC)、水分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法 (UHPLC) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	-20±5℃	—	ポリプロピレン製スクリーキャップ付き HDPE 製ボトル+アルミ袋	■ カ月 ^{a)} ^{b)}
長期保存試験	実生産 3 ロット	5±3℃	—		■ カ月 ^{b)}
加速試験	実生産 3 ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月 ^{b)}

a) 2 ロットでは、検体不足により ■ カ月時点で水分と微生物限度以外の試験項目の成績が得られなかった。

b) 長期保存試験では ■ カ月以前、加速試験では 6 カ月以前に、予定されていた測定時期に試験が実施されず予定されていなかった測定時期に試験が実施されたロットや一部の測定時期で試験成績が得られなかったロットがあった。

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリプロピレン製スクリーキャップ付き HDPE 製ボトルに入れ、アルミ袋に入れて遮光し、-15℃以下で保存するとき、■ カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル (1 mL) 中に原薬をセトメラノチドとして 10 mg 含有する水性注射剤である。製剤には、mPEG-DSPE、D-マンニトール、カルメロースナトリウム、フェノール、ベンジルアルコール、エ

デト酸ナトリウム水和物、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。mPEG-DSPE 及びカルメロースナトリウムは原薬中の [] と会合して [] を形成する [] である。

2.2.2 製造方法

製剤は薬液調製、無菌ろ過、無菌充てん、打栓及び巻き締め、試験、表示及び包装、保管からなる工程により製造される。薬液調製、無菌ろ過、無菌充てん並びに打栓及び巻き締め工程が重要工程とされ、薬液調製、無菌ろ過、無菌充てん並びに打栓及び巻き締め工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の検討

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	製造方法、規格及び試験方法
確認試験（原薬）	製造方法、規格及び試験方法
確認試験 （ [] ）	製造方法、規格及び試験方法
浸透圧	規格及び試験方法
pH	製造方法、規格及び試験方法
純度試験	製造方法、規格及び試験方法
エンドトキシン	製造方法、規格及び試験方法
採取容量	製造方法、規格及び試験方法
不溶性異物	製造方法、規格及び試験方法
不溶性微粒子	製造方法、規格及び試験方法
無菌	製造方法、規格及び試験方法
保存剤含量	製造方法、規格及び試験方法
[] 含量	規格及び試験方法

2.2.3 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（原薬 [HPLC 保持時間、UV-VIS]、[] [呈色反応]）、浸透圧、pH、純度試験（HPLC）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、保存剤含量（HPLC）、[] 含量（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、9 カ月及び 12 カ月時点で性状及びその他の個々の類縁物質が規格外となった。光安定性試験の結果、ガラスバイアルの状態では光に不安定であったが、紙箱による遮光下では安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 4 ロット ^{a)}	5±3℃	—	ガラスバイアル+臭素化ブチルゴム栓+アルミニウム製キャップ	■ カ月
加速試験	実生産 4 ロット ^{a)}	25±2℃	60±5%RH		12 カ月

a) 申請製法と異なる製法で製造された原薬を用いた製剤 3 ロット及び申請製法で製造された原薬を用いた製剤 1 ロット

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充てんし、これを臭素化ブチルゴム栓及びアルミニウム製キャップで密栓したものを紙箱で遮光し 2～8℃で保存するとき ■ カ月と設定された。なお、使用時を想定した安定性試験³⁾の結果、30 日間まで安定であった。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。

2.R.1 新添加剤について

本剤には、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められるとされている mPEG-DSPE が添加剤として含まれる。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、mPEG-DSPE の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

申請者は、本剤の添加剤に mPEG-DSPE を使用した理由及び mPEG-DSPE の安全性について、以下のよう説明している。

本薬の 1 日 1 回皮下投与製剤の開発に際して、本薬の皮下組織からの吸収を緩徐かつ持続的にすることを期待して、本薬中の ■ と会合して ■ を形成する ■ について、既承認の注射剤に使用されている複数の添加剤を候補に検討を行い、製剤化した際に本薬の薬物動態プロファイルを臨床的に望ましいものとし、かつ製剤の製造性の観点から適した添加剤として mPEG-DSPE 及びカルメロースナトリウムを選択した。

mPEG-DSPE の安全性について、本剤の 1 日最高投与量（セトメラノチドとして 3.0 mg/日）を皮下投与したときの mPEG-DSPE の投与量は 30 mg/日（体重 60 kg の場合、0.5 mg/kg/日）であり、本薬の反復投与毒性試験においてラットに 26 週間 mPEG-DSPE を 30 mg/kg/日まで反復皮下投与したとき（CTD4.2.3.2-3）及びサルに 39 週間 mPEG-DSPE を 10/3⁴⁾ mg/kg/日まで反復皮下投与したとき（CTD4.2.3.2-5）に、投与部位の炎症性変化が認められたものの、全身性の毒性変化は認められなかった（5.2 参照）。投与部位の炎症性変化について、臨床試験での関連する有害事象の発現状況を踏まえると、当該変化に関して本剤の臨床使用上の特段の懸念はないと考える（5.R.1、7.R.2.3 参照）。また、mPEG-DSPE をラットに 5 mg/kg 以上を反復皮下投与したときに脈絡叢上皮細胞の空胞化が認められ、サルに 5/2.5 mg/kg 以上を反復皮下投与したときに脈絡叢の泡沫状マクロファージ集簇が認められ、これらの試験の休薬期間では回復性は認められなかったものの、以下の点を踏まえ毒性ではないと判断した（5.2 参照）。

- これらの変化は限局的及び軽微であり、脳実質及び脳室における病理組織学的変化や非臨床安全性試験における中枢神経症状の発現は認められていないこと

3) 製剤 2 ロットについて、5℃（遮光）、成り行き室温（自然光）、又は 30℃（遮光）で保存し、保存中に毎日穿刺した。

4) 投与部位の皮膚肥厚により投与が困難となった個体が複数認められたため、Day53 又は 54 以降は減量された。

- PEG による空胞化は適応性の変化であり、細胞の変化、壊死、変性、炎症又は機能障害を伴わない場合は非有害所見と見なされ、回復に要する期間は組織によって異なるものの可逆的な変化であるとの報告があること (Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83, Toxicol Pathol 2018; 46: 616-35 等)

なお、これらの変化が認められたときの mPEG-DSPE の用量 (ラット: 5 mg/kg/日以上、サル: 5/2.5 mg/kg/日以上) は本剤の臨床使用時における mPEG-DSPE の 1 日最高投与量の 5~60 倍である。また、ラット及びウサギに mPEG-DSPE を 50 mg/kg/日及び 2 mg/kg/日まで反復皮下投与した結果、生殖発生毒性は認められなかった (5.5 参照)。さらに、マウスを用いたがん原性試験で mPEG-DSPE を 50 mg/kg/日まで反復皮下投与した結果、がん原性は認められず、反復投与毒性試験等に基づく WoE 評価においても mPEG-DSPE によるがん原性の懸念は低いと考えられた (5.3 参照)。以上より、皮下投与における mPEG-DSPE の 30 mg/日の安全性は確認されていると判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の製剤開発に関する申請者の説明を踏まえると、XXXXXXXXXX として mPEG-DSPE を使用することは理解できる。mPEG-DSPE を用いた毒性試験で認められた投与部位の炎症性変化については、臨床試験での注射部位反応の重症度を踏まえると、本剤の臨床使用にあたって安全性上の問題となる可能性は低いと考える (5.R.1、7.R.2.3 参照)。また、ラットの脈絡叢上皮細胞の空胞化及びサルの脈絡叢の泡沫状マクロファージ集簇に関しては、申請者の説明も踏まえると、本剤での mPEG-DSPE の使用を妨げるほどの所見ではないと考える。以上より、本剤における mPEG-DSPE の使用に際して大きな安全性上の懸念はないものと判断するが、本剤は小児期から長期間使用される可能性があることから、ラット及びサルの長期反復投与毒性試験の成績については添付文書で情報提供することが適切である。また、以上の内容等を踏まえ、本剤に含まれる mPEG-DSPE については、使用前例としては取り扱わないことが適切である。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において本薬の MCR に対する結合親和性等が、*in vivo* において肥満モデル動物を用いた本薬の体重減少作用や摂餌量減少作用等が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体に対する結合親和性等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び肝機能に対する影響が評価された。薬力学的薬物相互作用試験として、公表文献に基づき、本薬の GLP-1 受容体作動薬との併用時の作用が検討された。以下に、主な試験の成績を示す。なお、以降の項では、本薬及び本剤の投与量、用量及び濃度はセトメラノチドとしての量で表記する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 MCR に対する結合親和性及び MCR の活性化作用 (CTD4.2.1.1-1~3)

hMC1R、hMC3R、hMC4R、hMC5R 又はラット MC4R を発現させた CHO-K1 細胞から調製した細胞膜画分を用いて、放射標識したリガンド ($[^{125}\text{I}]$ -NDP- α -MSH) の受容体結合に対する本薬の競合的阻害作用を評価した。その結果、本薬の各受容体 (hMC1R、hMC3R、hMC4R、hMC5R 及びラット MC4R、以下同順) に対する K_i 値 (平均値) は、それぞれ 3.9、10、2.1、430 及び 2.7 nmol/L であった。

また、hMC1R、hMC3R、hMC4R、hMC5R 又はラット MC4R を発現させた CHO-K1 細胞に、本薬を処置した後、細胞内 cAMP 濃度を ECL 法により測定し、各受容体の活性化作用を評価した。その結果、本

薬の各受容体における cAMP 産生に関する EC₅₀(平均値)は、それぞれ 5.8、5.3、0.27、1600 及び 0.28 nmol/L であった。

マウス、ラット、イヌ、カンクイザル、アカゲザル又はヒトの各 MCR サブタイプを発現させた HEK293 細胞に本薬を処置した後、細胞内 cAMP 濃度を HTRF 法により測定し、各受容体の活性化作用を評価した。その結果、本薬の各 MCR における cAMP 産生に関する EC₅₀ は表 5 のとおりであった。

表 5 本薬の各 MCR における cAMP 産生に関する EC₅₀ (nmol/L)

動物種	MC1R	MC2R	MC3R	MC4R	MC5R
マウス	26.04±4.94	—	1.31±0.34	0.21±0.09	—
ラット	0.83±0.01	—	0.39±0.11	0.26±0.04	—
イヌ	3.35±1.41	—	0.65±0.17	0.28±0.01	2.49±0.98
カンクイザル	7.20±1.36	—	0.43±0.09	3.05±1.25	7.78±0.81
アカゲザル	26.60±11.89	—	0.34±0.03	1.21±0.24	29.25±6.06
ヒト	1.73±0.79	—	0.48±0.09	0.79±0.25	—

平均値±標準誤差、—：算出不能

3.1.2 in vivo 試験

3.1.2.1 DIO マウスを用いた検討 (CTD4.2.1.1-4 及び 4.2.1.1-15：参考資料)

雄性 C57BL/6 DIO マウス (18 週齢、5～7 例/群) に本薬 (0.22、0.67 又は 2.00 mg/kg/日) 又は溶媒⁵⁾を 14 日間持続皮下投与した結果、溶媒群では投与期間を通じて投与前と比較して体重が増加した一方で、本薬群では投与 2 日目以降、いずれの用量群においても投与前と比較して体重は減少した。また、14 日間の投与終了後にグルコース負荷試験を行った結果、溶媒群と比較して本薬群では血中グルコース濃度上昇の程度が抑制された。

雄性 C57BL/6 DIO マウス (16 週齢、8 例/群) に本薬 (0.11、0.45 又は 1.12 mg/kg/日) 又は溶媒⁵⁾を 14 日間持続皮下投与した際の、投与 14 日目の体重、体脂肪率及び摂餌量、並びに血漿中のレプチン、インスリン、グルコース及び TG 濃度は表 6 のとおりであった。

表 6 DIO マウスにおける本薬の作用

項目	溶媒	本薬 0.11 mg/kg/日	本薬 0.45 mg/kg/日	本薬 1.12 mg/kg/日
体重 (g)	32.3±0.06	32.2±0.4	30.4±0.7	24.6±0.8
体脂肪率 (%)	25.9±1.3	24.5±1.6	20.2±1.9	15.2±0.8
摂餌量 (kcal/日)	13.1±0.7	12.3±0.4	10.8±0.7	8.5±0.2
レプチン濃度 (ng/mL)	14.9±1.2	9.9±0.8	6.3±1.5	3.6±0.5
インスリン濃度 (ng/mL)	3.6±0.4	2.7±0.3	2.1±0.5	1.1±0.3
グルコース濃度 (mg/dL)	161.6±8.9	156.1±7.3	133.4±5.7	135.4±8.0
TG 濃度 (mg/dL)	95.8±5.1	86.8±6.9	102.6±6.3	73.4±4.4

平均値±標準誤差

また、14 日間の投与終了後にグルコース負荷試験及びインスリン負荷試験を行った結果、血中グルコース濃度及び血中グルコース濃度のベースラインからの変化率のいずれについても、本薬 1.12 mg/kg/日群で溶媒群より低かった。

さらに、雄性 C57BL/6 DIO マウス (16 週齢、8 例/群) に本薬 (0.45 又は 1.12 mg/kg/日) 又は溶媒⁵⁾を 14 日間持続皮下投与後、高インスリン正常血糖クランプ試験によりインスリン感受性を評価した結果、溶媒群と比較して本薬のいずれの用量群でもグルコース注入速度が上昇した。

5) 0.9%塩化ナトリウム、2%熱不活化正常マウス血清、2% Tween 80、5% N,N-ジメチルアセトアミド

3.1.2.2 遺伝子変異マウスを用いた検討 (CTD4.2.1.1-16 : 参考資料)

雄性 *Mc4r* KO マウス (6~10 週齢、6 例/群) 又は C57BL/6 DIO マウス (10 週齢、8 例/群) に本薬 (13.41 mg/kg) 又は溶媒⁶⁾を単回皮下投与し、その 30 分後にグルコース負荷試験及びインスリン負荷試験を行った。その結果、血中グルコース濃度及び血中グルコース濃度のベースラインからの変化率は、C57BL/6 DIO マウスでは本薬群で溶媒群よりも低かった一方で、*Mc4r* KO マウスでは本薬群と溶媒群で同程度であった。

3.1.2.3 遺伝子変異ラットを用いた検討 (CTD4.2.1.1-11 : 参考資料)

雄性 Zucker ラット⁷⁾ (7~9 週齢、8 例/群) に本薬 (0.06 又は 0.56 mg/kg/日) 又は溶媒⁸⁾を 7 日間持続皮下投与した結果、投与 2 日目以降、溶媒群と比較して本薬群では用量依存的に体重及び摂餌量が低値を示す傾向が認められた。また、7 日間の投与終了後にグルコース負荷試験を行った結果、溶媒群と比較して本薬群では血漿中グルコース濃度の低下傾向が認められ、血漿中の TG、コレステロール及び遊離脂肪酸の濃度は溶媒群と比較して本薬群で用量依存的に減少する傾向が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 MC4R 以外の各種受容体に対する影響 (CTD4.2.1.2-1 : 参考資料)

70 種類の受容体、イオンチャンネル及びトランスポーター並びに 16 種の酵素に対する本薬 (1 µmol/L、本剤の臨床投与時の C_{max} と比較して約 59 倍⁹⁾) の結合親和性を、各受容体とそのリガンドの結合に対する本薬による競合阻害作用を検討することで評価した。その結果、オピオイド受容体、ムスカリン受容体、ニューロキニン 2 受容体、シグマ受容体、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン及び GABA トランスポーターに対して約 20~60%の阻害作用が認められた。

3.2.2 皮膚色素沈着及び MC4R 経路の活性化に対する影響 (CTD4.2.1.1-13 : 参考資料)

本薬は MC4R に加えて MC1R の活性化作用も示す (3.1.1.1 参照) が、MC1R の活性化はメラニン生成を促進し、皮膚の色素沈着を亢進させること (J Eur Acad Dermatol Venereol 2025; 39: 39-51)、及び MC4R 経路の活性化は筋肉の硬直、あくび、陰茎勃起等の行動変化と関連することが報告されていること (N Engl J Med 2009; 360: 44-52、Brain Res Bull 2000; 51: 425-31 等) から、雌雄 DIO アカゲザル (9~10 歳齢、雌雄各 3 例/群) に本薬 (0.5 mg/kg/日) を 8 週間持続皮下投与し、皮膚の色素沈着及び MC4R 経路活性化に関連する行動変化の有無を評価した。その結果、本薬投与終了時点 (投与 8 週後) で過剰な皮膚の色素沈着が認められたが、皮膚の黒化及び被毛の色の変化は認められず、また、筋肉の硬直や陰茎勃起等の行動変化は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系、呼吸系及び肝機能に及ぼす影響は、一部は効力を裏付ける試験において実施され、表 7 のとおり評価された。

6) 生理食塩水

7) レプチン受容体遺伝子に変異を有し、高インスリン血症、高 TG 血症、高コレステロール血症、高血圧等を伴う肥満を呈する。

8) 0.9%塩化ナトリウム、2%熱不活化正常ラット血清、2% Tween 80、5% N,N-ジメチルアセトアミド

9) 肥満を有する健康成人を対象に本剤の薬物動態等を検討した海外第 I 相試験 (RM-493-026 試験) における本剤 3.0 mg/日投与時の C_{max} は約 0.034 µmol/L (38 ng/mL) であり、本薬は約 50%がタンパク結合型であることを踏まえて算出された。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄 8 例/群)	FOB 法	0 ^{a)} 、10、60、 120 mg/kg、 24 時間持続	皮下	影響なし	4.2.1.3-8
心血管系	HEK293 細胞 (3 標本/群)	hERG 電流	0 ^{b)} 、10、300 µmol/L	<i>in vitro</i>	300 µmol/L 処置時に、陰性対照と比較して、hERG テール電流を 9.2%減少させた (IC ₅₀ 値: 300 µmol/L 超)。	4.2.1.3-1
	SD ラット (雄 7~8 例/群)	心拍数、血圧	0 ^{a)} 、0.01、0.03、0.1、 0.3、3 mg/kg、 単回	皮下	0.01 mg/kg 以上で心拍数の増加、 0.03 mg/kg 以上で平均血圧の上昇が認められた。	4.2.1.3-2 ^{c)} 参考
	SD ラット (雄 5 例/群)	心拍数、血圧 (テレメトリー法)	0 ^{d)} 、0.67 mg/kg、 1 日 1 回 5 日間	皮下	心拍数の増加及び平均血圧の上昇が認められた。	4.2.1.3-3 ^{c)} 参考
	SD ラット (雄 7 例/群)	心拍数、血圧	0 ^{a)} 、0.3 mg/kg、 単回 ^{e)}	皮下	本薬投与後の心拍数の増加及び平均血圧の上昇は、テラゾシン及びプロプラノロールの併用により抑制された。	4.2.1.3-4 ^{c)} 参考
	SD ラット (雄 6 例/群)	心拍数、血圧 (テレメトリー法)	0 ^{d)} 、0.67 mg/kg/日、 14 日間持続	皮下	心拍数の増加及び平均血圧の上昇が認められた。	4.2.1.3-5 ^{c)} 参考
	カニクイザル (雌雄各 4 例)	心拍数、血圧、心電図 (テレメトリー法)	0 ^{a)} 、2.5、12、 25 mg/kg/日、 3 日間持続 ^{f)}	皮下	影響なし	4.2.1.3-6
	DIO アカゲザル (雌雄各 3 例/群)	心拍数、血圧 (テレメトリー法)	0 ^{g)} 、0.5 mg/kg、 単回又は 8 週間持続	皮下	単回投与時に血圧の低下及び心拍数の上昇が、反復投与時に心拍数の低下が認められた。	4.2.1.1-13 ^{c)} 参考
	ブタ (雄 4 例/群)	心拍数、血圧、心電図 (テレメトリー法)	0 ^{h)} 、0.5 mg/kg、 単回又は 24 時間持続 ^{g)}	皮下	心拍数の軽度の上昇が認められた。	4.2.1.3-7
呼吸系	SD ラット (雄 6 例/群)	1 回換気量、呼吸数、導出分時換気量 (プレチスモグラフィ)	0 ^{a)} 、10、60、 120 mg/kg、 24 時間持続	皮下	影響なし	4.2.1.3-9
肝機能	マウス (雄 7~8 例/群)	AST、ALT、ALP、GGT、総ビリルビン、直接ビリルビン	0 ^{j)} 、0.168、0.503、 1.51 mg/kg/日、 14 日間持続	皮下	DIO マウスに対しては影響なし。正常マウスに対しては 1.51 mg/kg で AST 及び ALT の上昇 ^{k)} が認められた。	4.2.1.3-10 ^{c)} 参考

a) 0.9%塩化ナトリウム

b) HEPES 緩衝生理食塩水

c) GLP 非適用

d) 0.9%塩化ナトリウム、2%熱不活化正常ラット血清、2% Tween 80、5% N,N-ジメチルアセトアミド

e) 溶媒又は本薬と併用して、テラゾシン (0.5 mg/kg/h) 及びプロプラノロール (0.5 mg/kg/h) を静脈内投与した。

f) クロスオーバー法により、少なくとも 7 日間の休薬期間を設けて溶媒又は本薬の各用量を 3 日間持続投与。

g) 0.9%塩化ナトリウム、2%熱不活化正常アカゲザル血清、5% N,N-ジメチルアセトアミド

h) 0.9%塩化ナトリウム、2%熱不活性化ミニブタ血清、5% N,N-ジメチルアセトアミド

i) クロスオーバー法により、少なくとも 48 時間の休薬期間を設けて溶媒又は本薬を単回又は 24 時間持続投与。

j) 0.9%塩化ナトリウム、2%熱不活性化正常マウス血清、2% Tween 80、5% N,N-ジメチルアセトアミド

k) 軽度な上昇であり、肝毒性を示唆する所見ではないと判断された。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

3.4.1 GLP-1 受容体作動薬との併用 (EMBO Mol Med 2015; 7: 288-98)

雄性 DIO マウス (8 例/群) に対して本薬 (4 mg/kg/日)、リラグルチド (0.038 mg/kg/日) 又は本薬 (4 mg/kg/日) 及びリラグルチド (0.038 mg/kg/日) を 1 日 1 回 22 日間反復皮下投与した結果、投与 22 日目におけるベースライン時からの体重低下率 (平均値±標準誤差) は、本薬単独群で 24.55±1.33%、リラグルチド単独群で 29.55±1.66%、併用投与群で 35.36±0.82%であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。 α -MSH は、視床下部弓状核の POMC ニューロンから放出されるホルモンであり、主に視床下部の MC4R に作用することで食欲の抑制やエネルギーの消費量の増加を引き起こす (J Endocrinol 2019; 241: R1-33 等)。aHO では、POMC ニューロンが損傷されることにより α -MSH の産生量が低下し、MC4R を介した経路が機能せず、過食やエネルギー消費量の低下により体重増加が引き起こされる (Metabolism 2010; 59: 186-94、Obesity (Silver Spring) 2015; 23: 1226-33 等)。

本薬は MC4R アゴニストであり、MC4R に結合し、MC4R を活性化させることが示されている (3.1.1.1 参照)。また、効力を裏付ける *in vivo* 試験の結果から、本薬の投与により、摂餌量の低下作用、体重低下作用、インスリン感受性の改善作用等が示されており (3.1.2.1~3.1.2.3 参照)、*Mc4r* KO マウスに本薬を投与した場合、体重減少作用は認められないとの報告 (Peptides 2009; 30: 1892-900) も考慮すると、本薬は MC4R を介した体重減少作用を有するものと考ええる。aHO では、視床下部の損傷に伴い、 α -MSH の産生量だけでなく MC4R の発現量も低下する可能性があるが、MC4R は視床下部以外に脳幹や脊髄 (内側視索前野、内側扁桃核、孤束核等) にも発現しており、これらの MC4R を介しても摂食抑制作用を引き起こすことが知られている (Diabetes 2000; 49: 177-82、Int J Neuropsychopharmacol 2013; 16: 105-20、J Neurosci 2014; 34: 12636-45 等) ことも考慮すると、本薬は、MC4R を介した食欲の抑制やエネルギー消費量の増加により、aHO に対する体重減少作用を示すものと期待される。

機構は、申請者の説明を了解した。

3.R.2 本薬の安全性薬理試験等について

申請者は、以下のように説明している。安全性薬理試験の結果から、本薬の中枢神経系及び呼吸系に対する影響は認められなかった。心血管系に対する影響について、ラットを用いた試験において心拍数の上昇や平均血圧の上昇が認められ、テラゾシン及びプロプラノロールの併用により抑制されたことから、同所見は MC4R を介した交感神経の亢進に起因することが示唆された。しかしながら、以下の点を踏まえると、同所見は、臨床的に意義のある変化ではないと考えられる。

- 単回又は短期間での反復投与時の所見であり、明確な用量反応性は示されていないこと
- ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-3) では心毒性を示唆する所見は認められなかったこと
- ラットとヒトでは中枢神経系組織内での MC4R の発現部位が異なり (J Comp Neurol 2003; 457: 213-35、Eur J Endocrinol 2013; 168: 361-9 等)、また、心臓の解剖学的及び生理学的特性に種差があることが知られていること (ICH S7B ガイドライン)

また、DIO アカゲザルを用いた試験では、単回投与時に一過性の血圧低下及び心拍数の上昇が認められ、反復投与時に心拍数の低下が認められたが、減少幅は小さく、臨床的に意義のある変化ではないと考えた。さらに、カニクイザルを用いた試験では、本薬 25 mg/kg/日までの投与で心血管系への影響を示唆する所見は認められず、カニクイザルに本薬 25 mg/kg/日投与時の曝露量は、ヒトに臨床最高用量を投

与した時の曝露量 ($C_{\max}$) と比較して約 187 倍¹⁰⁾であった。したがって、本薬をヒトに投与した際に、心血管系への影響を及ぼす可能性は低いと考える。

サルを用いた本薬の副次的薬理試験において、MC1R への作用に起因すると考えられる皮膚の色素沈着が認められたことに関しては、MC1R の活性化に伴いメラニンの産生が増加し、皮膚の色素沈着が亢進するものの、MC1R の活性化が悪性黒色腫のリスクを増加させることはないことが報告されている (J Eur Acad Dermatol Venereol 2025; 39: 39-51)。

以上を踏まえると、本薬の安全性薬理試験等で認められた所見について、本剤の臨床使用上における懸念を示唆する可能性は低いものとする。

機構は、申請者の説明を了解するが、ヒトにおける本薬の安全性については「7.R.2 安全性について」の項で引き続き議論する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬、本薬の ^{14}C 標識体又は mPEG-DSPE の ^{14}C 標識体をラット又はサルに単回静脈内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、ラット、サル及びウサギを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬（添加剤として mPEG-DSPE 及びカルメロースナトリウムを含む）を反復皮下投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には LC-MS/MS 法が用いられ、定量下限は 5.00 ng/mL であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。以下に、主な試験の成績を示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1~3)

雌雄ラットに本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内又は単回皮下投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 ラットに本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内又は単回皮下投与したときの血漿中の総放射能の薬物動態パラメータ

投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g eq/g}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	吸収率 ^{a)} (%)
静脈内	1	雄	3/時点	—	5.38	—	5.40 ^{b)}	—
		雌	3/時点	—	4.55	—	61.9 ^{b)}	—
皮下	2	雄	3/時点	1.99	8.19	1.00	7.51 ^{b)}	76.1
		雌	3/時点	1.83	7.75	1.00	7.61 ^{b)}	85.2

平均値（各測定時点の平均値から算出）、—：未算出

a) (皮下投与時の AUC_{last} /用量) / (静脈内投与時の AUC_{last} /用量) $\times 100$

b) 消失相の決定係数 (R^2) が 0.8 未満又は AUC_{inf} に占める外挿面積の割合が 20%を超えたことにより、消失半減期が長く見積もられた可能性がある。

雄性ラット及び雄性サルに本薬（添加剤として mPEG-DSPE 及びカルメロースナトリウムを含む）を単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

10) 肥満を有する健康成人を対象に本剤の薬物動態等を検討した海外第 I 相試験 (RM-493-026 試験) における本剤 3.0 mg/日投与時の $C_{\max}$ は約 38 ng/mL であり、カニクイザルを用いた 13 週間の反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.7.7-2) における本薬 25 mg/kg/日投与時の $C_{\max}$ は 7090 ng/mL であった。

表9 本薬（添加剤として mPEG-DSPE 及びカルメロースナトリウムを含む）を
単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物種	本薬濃度 (mg/mL)	用量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
ラット	10 ^{a)}	5	6/時点	431	4192	1.00	4.56
		10	6/時点	615	8562	5.00	4.39
		30	6/時点	1230	35870	3.00	8.89
	5 ^{b)}	10	6/時点	704	8915	2.00	4.14
サル	10 ^{a)}	0.5	6/時点	344	5045	8.00	5.08 ^{c)}
		1	6/時点	687	10790	9.00	5.09 ^{d)}
		5	6/時点	2650	51370	11.33	5.30 ^{e)}
		10	6/時点	6420	115100	11.33	4.83 ^{e)}
	5 ^{b)}	5	6/時点	3220	49810	9.00	5.00 ^{f)}

平均値（各測定時点の平均値から算出）

a) 溶媒は 100 mg/mL mPEG-DSPE、8 mg/mL カルメロースナトリウム、22 mg/mL D-マンニトール

b) 溶媒は a)の溶液を 5%マンニトール溶液で 2 倍希釈

c) 5 例、d) 3 例、e) 1 例、f) 4 例

4.1.2 反復投与（CTD4.2.3.2-3、4.2.3.2-5、4.2.3.5.2-2、4.2.3.5.4-2）

雌雄ラット、雌雄幼若ラット、雌雄サル及び妊娠ウサギに本薬（添加剤として mPEG-DSPE 及びカルメロースナトリウムを含む）を 1 日 1 回反復皮下投与したときの薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 本薬（添加剤として mPEG-DSPE 及びカルメロースナトリウムを含む）の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg/日)	例数	評価時点	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
ラット	0.5	雌雄各 3/時点	1 日目	158	108	384	295
		雌雄各 3/時点	180 日目	156	121	1480	325
	1.5	雌雄各 3/時点	1 日目	379	247	1330	858
		雌雄各 3/時点	180 日目	417	314	2930	1300
	3	雌雄各 3/時点	1 日目	599	376	2730	1520
		雌雄各 3/時点	180 日目	644	901	6160	4040
幼若 ラット	0.5	雌雄各 6/時点	1 日目	213	146	449	410
		雌雄各 3/時点	49 日目	202	115	583	295
	1.5	雌雄各 6/時点	1 日目	495	526	1480	1680
		雌雄各 3/時点	49 日目	495	347	2020	1500
	3	雌雄各 6/時点	1 日目	823	899	2850	2990
		雌雄各 3/時点	49 日目	805	806	3870	3760
サル	0.5/0.25 ^{a)}	雌雄各 4	1 日目	329±69.2	307±59.4	3540±497	3070±212
		雌雄各 4	39 週目	439±346	346±218	5990±6300	3730±4730
	1.5/0.5 ^{a)}	雌雄各 4	1 日目	706±130	575±84.4	9450±1350	8730±1300
		雌雄各 4	39 週目	399±72.5	468±145	3820±700	3200±1100
	3/1 ^{a)}	雌雄各 6	1 日目	1390±389	1670±822	20000±4630	20300±2860
		雌雄各 6	39 週目	766±336	1640±899	8890±7390	21600±18500
妊娠 ウサギ	0.05	雌 4/時点	1 日目 ^{b)}	—	60.7	—	149
		雌 4/時点	7 日目 ^{b)}	—	77.9	—	214
		雌 4/時点	1 日目 ^{c)}	—	88.8	—	223
		雌 4/時点	7 日目 ^{c)}	—	53.0	—	206
	0.1	雌 4/時点	1 日目 ^{c)}	—	152	—	524
		雌 4/時点	7 日目 ^{c)}	—	139	—	436
	0.2	雌 4/時点	1 日目 ^{b)}	—	244	—	958
		雌 4/時点	7 日目 ^{b)}	—	212	—	941
		雌 4/時点	1 日目 ^{c)}	—	319	—	1160
		雌 4/時点	7 日目 ^{c)}	—	242	—	862

ラット、幼若ラット及び妊娠ウサギ：平均値（各測定時点の平均値から算出）、サル：平均値±標準偏差、—：未算出

a) 投与部位の皮膚肥厚により投与が困難となった個体が複数認められたため、Day53 又は 54 以降は減量された。

b) 妊娠 7 日目から 13 日目に投与した。

c) 妊娠 13 日目から 19 日目に投与した。

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合 (CTD4.2.2.3-2~3)

マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける本薬 (5 µmol/L) の血漿タンパク結合率 (平均値、平衡透析法) はマウスで 82.4%、ラットで 80.6 及び 82.1%¹¹⁾、ウサギで 76.3%、サルで 78.3%であった (ヒトでの検討については、6.2.1 参照)。

4.2.2 組織分布

4.2.2.1 本薬の組織分布 (CTD4.2.2.2-1)

雌雄白色ラット (各 1 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 168 時間後までにおける放射能の組織分布が検討された。放射能の分布は雌雄で同様であり、大部分の組織で投与 0.5~8 時間後に放射能濃度は最大値を示し、その後、経時的に低下した。AUC_{0-168 h} の組織中/血漿中放射能濃度比が高値 (2 以上) であった組織 (放射能濃度比) は、腎皮質 (36.7 及び 36.0、雄及び雌の順、以下同様)、腎臓 (26.5 及び 29.9)、腎髄質 (14.3 及び 23.3)、甲状腺 (4.02 及び 2.14)、肝臓 (3.33 及び 2.75) であった。また、脳における AUC_{0-168 h} の組織中/血漿中放射能濃度比は、それぞれ 0.57 及び 0.00 であった。投与 168 時間後において、大部分の組織で放射能が認められた。

雄性 Long-Evans ラット (1 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 504 時間後までにおける放射能の組織分布が検討された。AUC_{0-504 h} の組織中/血漿中放射能濃度比は、ブドウ膜、眼 (水晶体)、有色皮膚及び脂肪でそれぞれ 1.72、1.36、0.76 及び 0.03 であり、投与 336 時間以降においても、ブドウ膜及び眼 (水晶体) で放射能が検出された。

4.2.2.2 mPEG-DSPE の組織分布 (CTD4.2.2.3-4)

雌雄ラット (各 3 例/時点) に mPEG-DSPE の ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回皮下投与した 24 時間後、並びに 1 日 1 回 7 日間反復投与した 24 時間後、2 週間後、7 週間後及び 12 週間後の放射能の組織分布が検討された。多くの組織で放射能濃度は 7 日間反復投与の 24 時間後に最大値を示し、その後減少した。各組織の最高放射能濃度は、投与部位を除き、副腎 (38.6 及び 40.3 µg eq/g、雄及び雌の順、以下同様)、脾臓 (25.6 及び 22.6 µg eq/g)、甲状腺 (15.6 及び 8.76 µg eq/g)、肝臓 (15.2 及び 14.7 µg eq/g)、腎臓 (13.6 及び 12.7 µg eq/g) 及び胸腺 (12.1 及び 9.94 µg eq/g) の順で高かった。また、血漿中及び脳の最高放射能濃度は、それぞれ 6.81 及び 6.85 µg eq/g 並びに 0.68 及び 0.55 µg eq/g であった。7 日間反復投与の 12 週間後では大部分の組織で放射能は認められなかった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 代謝 (CTD4.2.2.4-4)

ラット及びサルの肝及び腎ミクロソームに本薬 1 µmol/L を添加し、37°C で 1 時間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体の残存率 (肝及び腎ミクロソームの順) は、ラットで 71% 及び 97%、サルで 92% 及び 100% であった。

11) ラットは 2 試験で検討された。

4.3.2 *in vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD4.2.2.2-1)

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 0.5～2 時間後のプール血漿中における血漿中総放射能に対する本薬由来の放射能の割合（雄及び雌の順、以下同様）は 85.0%及び 89.1%であった。また、代謝物として、構造未同定の M16 及び M17 並びに C 末端アミドの加水分解体である M19 が認められ、血漿中総放射能に対する各代謝物由来の放射能の割合は M16 で 6.5%及び 4.5%、M17 で 3.5%及び 3.6%、M19 で 5.0%及び 2.9%であった。

4.3.2.2 尿中及び糞中代謝物 (CTD4.2.2.2-1)

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 48 時間後までの尿中に排泄された本薬又は主な代謝物の割合（投与放射能に対する放射能の割合、雄及び雌の順、以下同様）は、本薬で 6.8%及び 3.8%、M19 で 31.1%及び 19.1%、M19 の加水分解及びアセチル化体である M12 で 9.2%及び 11.4%、M19 の加水分解体である M10 で 6.0%及び 11.2%であった。その他 14 種類の代謝物が認められた。糞中には雄では投与 24 時間後、雌では投与 48 時間後までに本薬は認められず、1 種類の代謝物が認められ、投与放射能に対する当該代謝物由来の放射能の割合（雄及び雌）は、1.7%及び 1.8%であった。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD4.2.2.2-1)

雌雄ラット（雌雄各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与放射能に対する投与 168 時間後までの尿中累積排泄率（平均値、雄及び雌の順、以下同様）は 74.2%及び 76.2%、糞中累積排泄率は 6.65%及び 5.76%であった。胆管カニューレーションを施した雌雄ラット（雌雄各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与放射能に対する投与 48 時間後までの胆汁中累積排泄率は 1.70%及び 2.05%であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD4.2.3.5.3)

授乳ラット（分娩後 11 日目、各群 3～4 例）に本薬 0.5、3 及び 5 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 2 時間後の乳汁中/母体血漿中本薬濃度比（平均値）はそれぞれ 0.39、0.21 及び 0.17 であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績及び以下の検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

4.R.1 本薬及び mPEG-DSPE の組織分布に基づく安全性について

申請者は、以下のように説明している。組織分布試験において、雌雄白色ラットに本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、本薬由来の放射能は全身に広く認められ、特に腎臓、甲状腺及び肝臓で高い放射能の集積が認められた。雄性 Long-Evans ラットに本薬の ^{14}C 標識体 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、ブドウ膜及び眼（水晶体）では投与 336 時間以降においても放射能が認められた。また、雌雄ラットに本剤の主要な添加剤である mPEG-DSPE の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回皮下投与したとき、

mPEG-DSPE 由来の放射能は全身に広く認められ、特に副腎、脾臓、甲状腺、肝臓、腎臓及び胸腺で高い放射能の集積が認められた (4.2.2 参照)。

本薬 (添加剤として mPEG-DSPE を含む) のラット 26 週間及びサル 39 週間反復投与毒性試験では、腎臓、副腎、肝臓、脾臓、甲状腺、胸腺及び眼において重要な所見は認められなかった。ラット 26 週間反復投与毒性試験における本薬の無毒性量 (3 mg/kg/日) 投与時の本薬の C_{max} 及び AUC は、ヒトにおける臨床最高用量 3.0 mg/日での臨床曝露量と比較して、それぞれ 20 倍及び 9 倍、サル 39 週間反復投与毒性試験における本薬の無毒性量 (3/1 mg/kg/日) 投与時の本薬の C_{max} 及び AUC は、ヒトにおける臨床最高用量 3.0 mg/日での臨床曝露量と比較して、それぞれ 32 倍及び 26 倍であった。また、ラット 26 週間反復投与毒性試験における mPEG-DSPE の無毒性量 (30 mg/kg/日) は、ヒトにおける本剤の臨床最高用量 3.0 mg/日での mPEG-DSPE の投与量 (約 0.5 mg/kg/日) の約 60 倍、サル 39 週間反復投与毒性試験における mPEG-DSPE の無毒性量 (3/10 mg/kg/日) は、ヒトにおける本剤の臨床最高用量 3.0 mg/日での mPEG-DSPE の投与量 (約 0.5 mg/kg/日) の 6 倍又は 20 倍であった。

臨床試験において、腎臓、肝臓、脾臓、甲状腺、胸腺及び眼に関連する有害事象について、プラセボ群に比較して本剤群で発現割合が高値を示す傾向や臨床的に意味のある安全性上の所見は認められなかった。副腎に関連する有害事象については、040 試験の本剤群において、重篤な有害事象として副腎機能不全及び急性副腎皮質機能不全がそれぞれ 3.2% (3/94 例) 及び 2.1% (2/94 例) 認められたが、副腎不全は一般的に肥満や視床下部損傷を有する患者で予期される事象であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

以上より、本薬、本薬の代謝物又は mPEG-DSPE が多く分布すると考えられる腎臓、副腎、肝臓、脾臓、甲状腺、胸腺及び眼について、臨床使用時に問題となる安全性上の懸念は認められないと考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬、本薬の代謝物及び添加剤である mPEG-DSPE について臨床使用時に問題となる安全性上の懸念は認められないとした申請者の説明は、組織分布の観点からは副腎以外に関しては妥当と判断する。副腎については、関連する重篤な有害事象が本剤群のみで発現していることから、臨床試験等の結果を含めて考察する必要があるとあり、本薬及び mPEG-DSPE 投与時の安全性については、「5.R.1 投与部位の炎症性変化について」及び「7.R.2 安全性について」の項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験 (幼若動物試験及び不純物の毒性試験) が実施された。以下に、主な試験の成績を示す。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されず、ラットを用いた小核試験及びカニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.3.2-1 及び 4.2.3.2-5) の初回投与時の結果より本薬の急性毒性が評価された。急性毒性の兆候は認められず、皮下投与による本薬の概略の致死量は、ラットで 200 mg/kg/日超、カニクイザルで 25 mg/kg/日超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット（最長 26 週間）及びサル（最長 39 週間）を用いた反復投与毒性試験が実施された（表 11）。主な所見として、体重及び体重増加量の低値並びに投与部位の炎症性変化が認められた。

ラットに 26 週間及びサルに 39 週間反復投与したときの無毒性量（ラット：3 mg/kg/日、サル：3/1 mg/kg/日）における $AUC_{0-\tau}$ （ラット：5,100 ng・h/mL、サル：15,245 ng・h/mL）は、臨床最高用量（3.0 mg）投与時の AUC_{0-inf} （576 ng・h/mL）¹²⁾と比較して、それぞれ 9 倍及び 26 倍であった。

12) 肥満を有する健康成人を対象とした海外第 I 相試験（RM-493-026 試験）において本剤 3.0 mg/日を投与したときの AUC_{0-inf}

表 11 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	皮下	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、10、 30、60	早期安楽死例 ^{b)} 10：雌 1/15 例 60：雄 1/15 例 生存例 ≧0：投与部位の炎症 ^{c)} ≧10：体重・体重増加量・摂餌量低値、好中球数高値、副腎皮質肥大 ≧30：投与部位の潰瘍（雄） 60：単球数・好酸球数高値、心臓重量高値（雄）、心房・心室の拡張（雄）、心室壁の肥厚（雄） 回復性：あり	30	4.2.3.7.7-1
雌雄 ラット (SD)	皮下	26 週 ^{d)} (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{e)} 、0.5、 1.5、3	≧0：体重・体重増加量低値、好中球数高値、血中フィブリノゲン高値、血中アルブミン（雄）・TG（雄）低値、投与部位の変化 ^{f)} （肥厚・痂皮形成・被毛菲薄化）、脈絡叢上皮細胞の空胞化 ^{g)} ≧0.5：血中コレステロール・A/G 比（雄）低値、前立腺の重量高値 ≧1.5：尿比重低値（雌）、投与部位筋線維の変性・再生 ^{h)} 回復性：あり	3	4.2.3.2-3
			0 ^{a)} 、3、15	死亡例 ^{b)} 15：雄 2/15 例（尿路障害） 生存例 ≧3：体重・体重増加量低値、投与部位の変化 ^{f)} （肥厚・混合細胞浸潤・出血・線維化）、好中球数高値、血中フィブリノゲン高値、血中アルブミン（雄）・A/G 比（雄）・グルコース（雄）・TG（雄）・コレステロール低値、アルドステロン（雄）低値、尿比重低値（雌）、前立腺の重量高値 15：投与部位の変化 ^{f)} （痂皮・被毛菲薄化・血管炎・炎症・びらん・潰瘍・毛包萎縮・壊死・筋線維の変性・再生） 回復性：あり	15	
雌雄 カニク イザル	皮下	13 週 (1 回/日) + 休薬 10 週	0 ^{a)} 、1、 10、25	≧1：鼻部・下唇の色素沈着、投与部位の変化（肥厚・硬結・腫瘤・炎症） 回復性：あり	25	4.2.3.7.7-2
雌雄 カニク イザル	皮下	39 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{h)} 、 0.5/0.25 ^{j)} 、 1.5/0.5 ^{j)} 、 3/1 ^{j)}	≧0：投与部位の変化 ^{f)} （炎症・単核細胞浸潤）、脈絡叢の泡沫状マクロファージ集簇 ^{g)} ≧0.5/0.25：顔面の暗色化・色素沈着 3/1：体重・体重増加量低値（雄）、血中フィブリノゲン高値 回復性：あり（顔面の暗色化・色素沈着、脈絡叢の泡沫状マクロファージ集簇を除く）	3/1	4.2.3.2-5
			0 ^{a)} 、3	3：体重・体重増加量低値、尿中 NAG 高値、尿比重低値（雌）、顔面の暗色化・色素沈着、投与部位の変化 ^{f)} （炎症・単核細胞浸潤） 回復性：あり	3	

a) 生理食塩水

b) 10 mg/kg/日群の雌 1 例では Day76 に投与部位の穿孔、60 mg/kg/日群の雄 1 例では Day63 に投与部位からの被験物質の漏出が認められ、外科的整復を行ったものの、投与の継続が困難となり安楽殺を行った。

c) 反復皮下投与による物理的刺激による変化と考えられた。

d) 雄ラットについては Day29 より未処置の雌ラットと交配させ、交配後、雌の黄体数・着床数・胎盤異常・生存・死亡胚・早期吸収胚の数及び分布並びに雄の交尾率・受胎率評価、精子検査、病理組織学的検査による精子形成サイクル評価を行った（5.5 参照）。

e) 100 mg/mL mPEG-DSPE、8 mg/mL カルメロースナトリウム、22 mg/mL D-マンニトールからなる溶液を 5%マンニトール溶液で 10 倍希釈

f) 全身の病理組織学的変化は認められなかったことから、無毒性量の算出には考慮しなかった。

g) 本薬との用量相関性は認められなかったことから、mPEG-DSPE の投与との関連性が考えられた。脈絡叢の空胞化は限局的であり、脈絡叢の空胞化及び泡沫状マクロファージの集簇の変化の程度は軽微であった。また、脳実質及び脳室に変化が認められなかったこと、一般状態観察では脳の機能異常を示唆する変化は認められなかったことも踏まえ、毒性ではないと判断された。なお、PEG による空胞化は適応性の変化で、細胞の変化、壊死、変性、炎症又は機能障害を伴わない場合は非有害所見と見なされ、空胞化が認められた細胞及び組織によって必要な期間は異なるものの可逆的な変化であるとの報告がある（Toxicol Pathol 2015; 43: 959-83、Toxicol Pathol 2018; 46: 616-35 等）。

h) 1 例では精囊・前立腺の炎症、膀胱の拡張・出血・鉍質沈着、腎臓の尿管変性・鉍質沈着・腎盂拡張に伴う死亡が Day164 に認められ、1 例では、尿路障害、精囊・前立腺の暗色化、陰茎突出、膀胱・尿管・腎盂の拡張に伴う死亡が Day23 に認められた。いずれの個体においても閉塞性腎症が認められたものの、これらに関連する一般状態の変化は認められなかったこと、尿比重を除く臨床病理学的検査において変化が認められなかったこと、15 mg/kg/日群の他の個体及び他の投与群において同様の変化は認められなかったこと、並びにこれらの動物の死亡時期が大きく異なっていることから、本薬投与に関連する死亡ではないと判断された。

i) 100 mg/mL mPEG-DSPE、8 mg/mL カルメロースナトリウム、22 mg/mL D-マンニトール

j) 溶媒群を含め、投与部位の皮膚肥厚により投与が困難となった個体が複数認められたため、Day53 又は 54 以降は本薬及び溶媒の投与量が減量された。

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された（表 12）。いずれの試験でも陰性の結果が得られたことから、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと申請者は説明している。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	S9 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	－/＋	0 ^{a)} 、320、640、1280、2560、5000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	－/＋ (4 時間)	0 ^{a)} 、640 ^{b)} 、1280、2500、5000 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			－ (21 時間)	0 ^{a)} 、800、966、1167 µg/mL	陰性 ^{c)}	
in vivo	小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄	／	0 ^{d)} 、50、100、200 mg/kg/日 (2 日間皮下投与)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 水

b) S9 処置時のみ

c) 0、640、1280、2500 µg/mL で試験を実施したところ、2500 µg/mL で染色体異常が認められたが、当該濃度では強い細胞毒性（相対分裂指数 37%）が認められていたことから、相対分裂指数が 40%となる 1167 µg/mL を最高用量として追加試験が実施された。

d) 生理食塩水

5.4 がん原性試験

Tg-ras H2 マウスを用いた 26 週間のがん原性試験が実施され、がん原性は認められなかった（表 13）。申請者は、以下の WoE 評価を踏まえ、ラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施しても、がん原性が認められる可能性は低いと説明している。

- 本薬の標的である MC4R の活性化とがん原性との関連は報告されていない。また、MC4R アゴニスト作用を有する Bremelanotide のラット及びマウスを用いた 2 年間がん原性試験¹³⁾においてがん原性は認められていない。
- 本薬は MC1R 及び MC3R にも結合性を示すが、MC1R 及び MC3R に対してもアゴニスト作用を有する Bremelanotide ではがん原性が認められていない。
- 本薬の副次的薬理試験において 70 種の受容体、イオンチャネル及びトランスポーター並びに 16 種の酵素に対する本薬の結合親和性を評価した結果、6 種¹⁴⁾の標的で 20～60%の阻害作用が認められたものの、これらの作用は臨床用量投与時の本薬非結合型の C_{max} の 59 倍の濃度で認められた。
- ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験の本薬投与群において前立腺の重量高値が認められたが、明確な用量反応性は認められず、前立腺に肉眼的変化及び病理組織学的変化は認められなかった。また、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では MC1R アゴニスト作用によると考えられる顔面の色素沈着が認められたが、カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験においてメラノサイトに発現する S-100 タンパク質の免疫組織化学染色により皮膚切片を検査した結果、投与群と対照群との間で細胞質及び核における S-100 タンパク質陽性を示す表皮細胞数に差は認められなかったことから、顔面の色素沈着はメラノサイトの細胞増殖によるものではなく、メラノサイト内のメラニン顆粒の増加によるものであり、がん原性を示唆する増殖性病変及び前がん病変ではないと考えられる。なお、MC1R の活性化が悪性黒色腫のリスクを増加させることはないことが報告されてい

13) Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Multi-Discipline Review. Application Number: 210557Orig1s000

14) オピオイド受容体、ムスカリン受容体、ニューロキニン 2 受容体、シグマ受容体、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン及び GABA トランスポーター

る (3.R.2 参照)。また、Tg-rasH2 マウスを用いた 26 週間のがん原性試験において、被毛の黒色化が認められた一方でがん原性は認められなかったことは、上記の考察と整合する。

- 本薬の遺伝毒性試験において、遺伝毒性を示唆する結果は得られていない。
- 本薬の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び幼若動物試験において、ホルモン変動及び免疫抑制の徴候は認められていない。

表 13 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	結果					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD		
雌雄 マウス (Tg-rasH2) ^{a)}	皮下	26 週 (1 回/日)	主な所見	匹 ^{b)}	用量 (mg/kg/日)					10	4.2.3.4.2-3
					0 ^{c)}	0 ^{d)}	1 ^{d)}	3 ^{d)}	10 ^{d)}		
					雄 14/11 雌 11/14	雄 12/13 雌 17/8	雄 16/9 雌 20/5	雄 14/11 雌 17/8	雄 15/10 雌 14/11		
			腫瘍性病変	特記すべき所見なし							
			非腫瘍性病変	特記すべき所見なし							
その他の所見	≧1：削瘦、被毛の黒色化、投与部位の変化（皮膚肥厚・被毛菲薄化・痂皮形成・白色/淡色皮膚・軟性腫脹）										
雌雄 マウス (Tg-rasH2) ^{e)}	皮下	26 週 (1 回/日)	主な所見	匹	用量 (mg/kg/日)					10	4.2.3.4.2-4
					0 ^{c)}	0 ^{d)}	1 ^{d)}	3 ^{d)}	10 ^{d)}		
					雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25		
			腫瘍性病変	特記すべき所見なし							
			非腫瘍性病変	特記すべき所見なし							
その他の所見	≧0 ^{d)} ：投与部位の変化（肥厚・痂皮形成・白色化・混合細胞浸潤・空胞化マクロファージ浸潤）										
雌雄 マウス (Tg-rasH2)	皮下	26 週 (1 回/日)	主な所見	匹	用量 (mg/kg/日)					10	4.2.3.4.2-5
					0 ^{c)}	0 ^{d)}	1 ^{d)}	3 ^{d)}	10 ^{d)}		
					雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25	雄 25 雌 25		
			腫瘍性病変	特記すべき所見なし							
			非腫瘍性病変	特記すべき所見なし							
その他の所見	≧0 ^{d)} ：投与部位の肥厚・空胞化マクロファージ浸潤 ≧1：被毛の菲薄化・暗色化、投与部位の混合細胞浸潤										

a) TK 群を除く本薬投与群において Tg-rasH2 マウスと野生型マウスが誤って無作為化された。試験の結果、Tg-rasH2 マウス及び野生型マウスのいずれにおいても死亡及び腫瘍発現の増加は認められなかったが、Tg-rasH2 マウスにおけるがん原性評価結果を確認するために、追加の Tg-rasH2 マウスを用いたがん原性試験 (CTD4.2.3.4.2-4) が実施された。

b) Tg-rasH2 マウス/野生型マウス

c) 生理食塩水

d) 溶媒: 100 mg/mL mPEG-DSPE、8 mg/mL カルメロースナトリウム、11 mg/mL D-マンニトール、保存剤 (5 mg/mL フェノール、10 mg/mL ベンジルアルコール及び 1 mg/mL エデト酸ナトリウム水和物) からなる溶液を 5%マンニトールで 5 倍希釈

e) 給水システムの故障によって 10 mg/kg/日群の雄 10 例が Day120~122 に死亡したため、試験を終了し、追加の Tg-rasH2 マウスを用いたがん原性試験 (CTD4.2.3.4.2-5) が実施された。

5.5 生殖発生毒性試験

雌ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 14)。雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響は、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において評価され、受胎能及び初期胚発生に関する変化は認められなかった。ラット及びウサギでの胚・胎児発生に関する試験での胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット: 5 mg/kg/日、ウサギ: 0.05 mg/kg/日) における AUC_{0-τ} (ラット: 6,450 ng・h/mL、ウサギ: 210 ng・h/mL¹⁵⁾) は、臨床最高用量 (3.0 mg) 投与時の AUC_{0-inf} (576 ng・h/mL)¹²⁾と比較して、それぞれ 11 倍及び 0.4 倍であった。

15) 0.05 mg/kg/日群のうち、妊娠 7~13 日に投与したときの AUC_{0-τ} (214 ng・h/mL) と妊娠 13~19 日に投与したときの AUC_{0-τ} (206 ng・h/mL) の平均値。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び 胚・胎児発生 に関する試験	雌ラット (SD)	皮下	雌：交配開始 14 日前～妊娠 17 日 (1 回/日) 雄：未処置	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、 0.5 ^{b)} 、3 ^{b)} 、5 ^{b)}	母動物： ≥0.5：摂餌量・体重・体重増加量低 値 5：投与部位の暗色斑 胎児：毒性変化なし	一般毒性：5 生殖機能：5 初期胚・胚・胎児 発生：5	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生 試験	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 7～19 日 (1 回/日)	0 ^{b)}	母動物：投与部位の暗色斑 胎児：毒性変化なし	母動物の一般毒 性：0.05 胚・胎児発生：0.05	4.2.3.5.2-2
			妊娠 7～13 日 (1 回/日)	0.05 ^{b)} 、0.2 ^{b)}	母動物： ≥0.05：投与部位の暗色斑、摂餌量・ 体重・体重増加量低値 0.2：糞便量低値、生存胎児数低値、 吸収胚数・着床後胚損失率高値 ^{c)} 胎児：毒性変化なし		
			妊娠 13～19 日 (1 回/日)	0.05 ^{b)} 、0.1 ^{b)} 、 0.2 ^{b)}	母動物： ≥0.05：投与部位の暗色斑、摂餌量・ 体重・体重増加量低値 ≥0.1：糞便量低値、生存胎児数低値、 吸収胚数・着床後胚損失率高値 ^{c)} 胎児： 0.2：体重低値		
出生前及び 出生後の発 生並びに母 体の機能に 関する試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6 日～ 分娩後 21 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、 0.5 ^{b)} 、3 ^{b)} 、5 ^{b)}	母動物： ≥0 ^{b)} ：投与部位の変化（痂皮・被毛 菲薄化・暗色斑・腫脹・肥厚） ≥0.5：摂餌量・体重・体重増加量低 値 F ₁ ： ≥3：体重低値	母動物の一般毒 性：5 F ₁ の発生・発育：5	4.2.3.5.3-1

a) 生理食塩水

b) 溶媒：100 mg/mL mPEG-DSPE、8 mg/mL カルメロースナトリウム、22 mg/mL D-マンニトールからなる溶液を 5%マンニトール溶液で 10 倍希釈

c) 摂餌量及び体重の低値に関連して認められたと考えられた。ウサギの器官形成期において摂餌量を制限することで吸収胚数及び着床後胚損失率の増加が生じることが報告されている（Birth Defects Research 2005; 74: 424-30）。

5.6 局所刺激性試験

ラットを用いた局所刺激性試験が実施された（表 15）。その結果、本薬群において投与部位の炎症性変化並びに側部及び背部の腫脹が認められたものの、mPEG-DSPE を含む溶媒対照群においても同様の変化が認められたことから、これらは主に mPEG-DSPE に起因すると判断された。

表 15 局所刺激性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌性ラット (SD)	皮下 ^{a)}	7 日間 (1 回/日) ＋ 休薬 1 週	0 ^{b)} 、0 ^{c)} 、 5 ^{c)} 、10 ^{c)}	≥0 ^{c)} ：投与部位の変化（浮腫・腫脹・肥厚・ 痂皮・白色線状条痕・白色化・赤色化・筋線 維の変性）、側部・背部の腫脹 回復性：あり（筋線維の変性を除く）	4.2.3.6-1

a) 肩甲骨部

b) 生理食塩水

c) 溶媒：100 mg/mL mPEG-DSPE、8 mg/mL カルメロースナトリウム、22 mg/mL D-マンニトール

5.7 その他の試験

5.7.1 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いた反復投与毒性試験が実施され（表 16）、成熟ラット（5.2 参照）と比較して新たな毒性所見は認められなかった。幼若ラットに 7 週間反復投与したときの無毒性量（3 mg/kg/日）における AUC_{0-7} （3,840 ng・h/mL）は、臨床最高用量（3.0 mg）投与時の AUC_{0-inf} （576 ng・h/mL）¹²⁾と比較して 7 倍であった。

表 16 幼若動物を用いた毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	皮下	生後 7～55 日 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} 、0.5、 1.5、3	≥ 0 ：投与部位の変化（混合細胞浸潤（雄）・筋線維の変性・再生）、好中球数高値、血中アルブミン（雄）・グロブリン・A/G 比・フィブリノゲン高値 ≥ 0.5 ：血中 TG 高値 ≥ 1.5 ：摂餌量・体重・体重増加量低値、投与部位の変化（出血・痂皮（雄）） 回復性：あり	3	4.2.3.5.4-2
			0 ^{b)} 、15	≥ 15 ：投与部位の変化（痂皮（雄）・混合細胞浸潤（雄）・筋線維の変性・再生・出血）、血中アルブミン（雄）・グロブリン・A/G 比（雄）・TG・フィブリノゲン高値 回復性：あり	15	

a) 100 mg/mL mPEG-DSPE、8 mg/mL カルメロースナトリウム、22 mg/mL D-マンニトールからなる溶液を 5%マンニトール溶液で 10 倍希釈

b) 生理食塩水

5.7.2 不純物の毒性試験

ラット及びカニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）の結果から、原薬に含まれるペプチド類縁不純物（不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物H*、不純物I* 及び 不純物J*）の安全性を検討した。その結果、無毒性量（ラット：30 mg/kg/日、カニクイザル：25 mg/kg/日）におけるこれらのペプチド類縁不純物の投与量は、ペプチド類縁不純物の臨床最高投与量（3.0 mg）投与時の各ペプチド類縁不純物の理論上限量と比較してそれぞれ 132 倍以上、110 倍以上であった。

5.8 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、投与部位の炎症性変化については「7.R.2.3 注射部位反応関連事象」の項で引き続き検討が必要と考えるものの、その他については、毒性学的観点から本剤の臨床使用において問題となるような特段の懸念は示されていないと判断した。

5.8.1 投与部位の炎症性変化について

申請者は、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において認められた投与部位の出血、線維化、血管炎、びらん、潰瘍、筋線維の変性及び壊死等を伴う炎症性変化について、以下のように説明している。

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では、添加剤である mPEG-DSPE 及び本薬の投与、並びに反復皮下投与による物理的刺激に起因すると考えられる投与部位の炎症性変化が認められた。しかしながら、いずれの試験においても全身性の毒性変化との関連は認められず、休薬期間後には回復傾向が認

められたことを踏まえると、本剤の臨床使用において投与部位の炎症性変化による安全性上の特段の懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。投与部位の炎症性変化は、mPEG-DSPE を含まない本薬群、mPEG-DSPE を含む溶媒対照群、生理食塩水対照群のいずれにおいても認められていることから、本薬投与だけでなく、添加剤である mPEG-DSPE の投与や反復皮下投与による物理的刺激も関与した可能性が考えられる。当該変化について、回復傾向は認められているものの、ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において本薬投与との関連が否定できない投与部位の穿孔が認められていること等から、ヒトにおける投与部位の炎症性変化に関する安全性については、臨床試験成績も踏まえ、「7.R.2.3 注射部位反応関連事象」の項で引き続き検討する。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、処方異なる製剤が使用され、主な臨床試験で使用された製剤の内訳は、表 17 のとおりであった。なお、以降においては、例えば RM-493-001 試験を 001 試験と記載するように、試験名のうち「RM-493-」を省略して記載する。

表 17 臨床試験で使用された製剤の内訳

製剤の種類	開発の相 (試験名)	
	国際共同試験	海外試験
生理食塩水製剤 ^{a)}	—	第 I 相 (001 試験、002 試験、006 試験、008 試験) 第 II 相 (003 試験)
mPEG-DSPE 製剤 ^{b)}	—	第 I 相 (008 試験) 第 Ib/IIa 相 (009 試験) 第 II 相 (010 試験、011 試験、014 試験) 第 III 相 (012 試験)
mPEG-DSPE 製剤 (保存剤添加) ^{c,d)}	第 III 相 (040 試験)	第 I 相 (026 試験、029 試験) 第 II 相 (011 試験、014 試験、030 試験、034 試験) 第 III 相 (012 試験、015 試験、022 試験、023 試験、033 試験) 第 IV 相 (032 試験)

—: 該当なし

a) 本薬 1 又は 10 mg/mL、XXXXXXXXXX mg/mL、XXXXXXXXXX mg/mL、XXXXXXXXXX mg/mL 及び注射用水を含む。

b) 本薬 10 mg/mL、XXXXXXXXXX mg/mL、XXXXXXXXXX mg/mL、XXXXXXXXXX mg/mL 及び注射用水を含む。
c) 本薬 10 mg/mL、mPEG-DSPE 100 mg/mL、カルメロースナトリウム 8 mg/mL、D-マンニトール 11 mg/mL、保存剤 (フェノール 5 mg/mL、ベンジルアルコール 10 mg/mL 及びエデト酸ナトリウム水和物 1 mg/mL)、pH 調整剤 (XXXXXXXXXX) 及び注射用水を含む。

d) 市販予定製剤

ヒト血漿中及び尿中の本薬濃度は、LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は 0.500 ng/mL であった。ヒト血清中の抗本薬抗体は ELISA 法又は ECL 法で、ヒト血清中の抗 α -MSH 抗体は ELISA 法で測定された。

生物薬剤学に関する参考資料として、海外で実施された製剤別の薬物動態を検討した第 I 相試験 (008 試験 (パート 1)) の成績が提出された。

6.1.1 製剤別の薬物動態を検討した第 I 相試験 (CTD5.3.3.1-5 : (008 試験 (パート 1)) <2013 年 9 月 ~2013 年 12 月>参考資料)

肥満¹⁶⁾を有する外国人健康成人 (目標治験参加者数:8~12 例) を対象に、生理食塩水製剤¹⁷⁾及び mPEG-DSPE 製剤を単回皮下投与したときの薬物動態を検討するため、非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、生理食塩水製剤又は mPEG-DSPE 製剤 1.5 mg を単回皮下投与とされ、各期の休薬期間は 5~7 日間とされた。

総投与例数 8 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、生理食塩水製剤又は mPEG-DSPE 製剤 1.5 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 生理食塩水製剤又は mPEG-DSPE 製剤 1.5 mg 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	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (h・ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
生理食塩水製剤	8	37.6±8.58	253±43.8	1.00 [0.50, 1.00]	8.95±2.28
mPEG-DSPE 製剤	8	18.9±4.26	285±44.7	6.00 [5.00, 10.00]	9.42±1.19

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、海外第 I 相試験 (029 試験)、海外第 II 相試験 (030 試験)、海外第 III 相試験 (033 試験)、海外第 IV 相試験 (032 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (040 試験) の成績が提出された。参考資料として、海外試験の 15 試験 (001、002、003、006、008、009、010、011、012、014、015、022、023、026、034 試験) の成績及び PPK 解析の結果が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績も提出された。以下に主な試験の成績を示す。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合 (CTD4.2.2.3-1~2 : 参考資料)

ヒトにおける本薬 (1、10 及び 100 µmol/L) の血漿タンパク結合率 (平均値、限外ろ過法) は、それぞれ 45.5%、46.9%及び 53.4%であった。また、ヒトにおける本薬 (5 µmol/L) の血漿タンパク結合率 (平均値、平衡透析法) は 79.1%であった。

6.2.1.2 *in vitro* 代謝 (CTD4.2.2.4-1 及び 4.2.2.4-4 : 参考資料)

ヒト肝細胞に本薬 (50 µmol/L) を添加し、37°Cで 2 時間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体の残存率は 68.2~138.2%であり、ヒト肝細胞に本薬 (1 µmol/L) を添加し、37°Cで 2 時間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体の残存率は 109%であった。

ヒト肝及び腎ミクロソームに本薬 (1 µmol/L) を添加し、37°Cで 1 時間インキュベーションしたとき、本薬の未変化体の残存率はそれぞれ 98 及び 100%であった。

16) BMI 30 kg/m² 以上 45 kg/m² 以下

17) 本薬濃度 10 mg/mL

6.2.1.3 薬物代謝酵素に関する検討

6.2.1.3.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD4.2.2.6-1～3 : 参考資料)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 (0～1000 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) に対する阻害作用を検討した結果、CYP3A4/5 に対する IC_{50} は 54～76 $\mu\text{mol/L}$ 、それ以外の CYP 分子種に対する IC_{50} は 1000 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 (1.2 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても IC_{50} は 1.2 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。また、本薬 (0～2.4 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する時間依存的阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害作用は認められなかった。

6.2.1.3.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD4.2.2.6-4 : 参考資料)

ヒト肝細胞を用いて、本薬 (0.05、0.2 及び 0.5 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) に対する誘導作用を検討した結果、CYP2B6 及び CYP3A4 についてはいずれの濃度でも酵素活性の誘導及び mRNA 発現量の増加は認められなかった。CYP1A2 について、本薬 0.05 及び 0.2 $\mu\text{mol/L}$ では酵素活性の誘導及び mRNA 発現量の増加は認められなかったが、本薬 0.5 $\mu\text{mol/L}$ の対照¹⁸⁾に対する CYP1A2 の mRNA 誘導倍率は、ドナー3 例中 1 例の肝細胞において 2.38 倍に増加し、酵素活性の誘導は認められなかった。

6.2.1.4 トランスポーターに関する検討

6.2.1.4.1 トランスポーターの基質特異性 (CTD4.2.2.6-6～7 : 参考資料)

MDR1 発現 MDCK 細胞及び BCRP 発現 MDCK 細胞を用いて、本薬 (0.01、0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$) の膜透過性を検討した結果、本薬濃度が 0.01 及び 0.1 $\mu\text{mol/L}$ のとき、見かけの膜透過係数比 ($B \rightarrow A/A \rightarrow B$ 、平均値、以下同様) は算出できず、本薬濃度が 1 $\mu\text{mol/L}$ のときの見かけの膜透過係数比は、MDR1 発現 MDCK 細胞で 0.0222、BCRP 発現 MDCK 細胞で 0.525 であった。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は OCT2 発現 HEK293 細胞を用いて本薬 (0.01、0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$) の取込みを検討した結果、非発現細胞と比較した取込み比は、OATP1B1 で 0.552～1.01、OATP1B3 で 0.378～1.02、OAT1 で 1.04～1.60、OAT3 で 0.771～2.38¹⁹⁾、OCT2 で 0.570～1.10 であった。MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いて本薬 (2.1 $\mu\text{mol/L}$) の取込みを検討した結果、非発現細胞と比較した取込み比は、MATE1 で 1.41～1.44、MATE2-K で 1.39～2.17²⁰⁾であった。

6.2.1.4.2 トランスポーターの阻害作用 (CTD4.2.2.6-6～7)

MDR1 発現又は BCRP 発現 MDCK 細胞を用いて、各トランスポーター基質²¹⁾の細胞内取込みに対する本薬 (1.12 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターに対しても阻害作用は認められなかった。

18) 0.1% DMSO

19) 本薬 (0.1 $\mu\text{mol/L}$) の取込み比は 2.0 を超えたが、OAT3 阻害剤であるプロベネシドの存在下又は非存在下で本薬 (0.1 $\mu\text{mol/L}$) の取込み比に差はなかったことから、本薬が OAT3 の基質である可能性は低いと考えられた。

20) 本薬処置 2 分後のみで本薬の取込み比が 2.0 を超えたが、その他の評価時点 (本薬処置 5 分及び 10 分後) では 2.0 を超えず、一貫した結果ではなかったこと等から、本薬の MATE2-K の基質としての寄与は限定的であると考えられた。

21) 各トランスポーターの基質として以下が用いられた。

P-gp : ジゴキシシン、BCRP : クラドリビン

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質²²⁾の細胞内取込みに対する本薬²³⁾の阻害作用を検討した結果、いずれのトランスポーターに対しても阻害作用は認められなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.3.1.4 : 026 試験<2018 年 11 月～2020 年 6 月>参考資料)

肥満²⁴⁾を有する外国人健康成人男女 (目標治験参加者数 : 最大 112 例) を対象に、本剤の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²⁵⁾。

用法は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回皮下投与とされ、用量は表 19 のとおりとされた。

表 19 投与スケジュール

コホート	1 週目	2 週目	3 週目	4～7 週目	8～12 週目
コホート 3	2.0 mg	3.0 mg			
コホート 7	2.0 mg	3.0 mg		4.0 mg	5.0 mg

本剤が投与された 29 例 (コホート 3 : 13 例、コホート 7 : 16 例) のうち、14 例²⁶⁾が薬物動態解析対象集団とされた。

本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 本剤を 1 日 1 回反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

コホート	用量 (mg)	例数	評価時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	尿中排泄率 (%)
コホート 3	2.0	6	1 日目	19.7±2.80	253±35.4	8.50 [6.00, 10.0]	6.18±0.613	34.3±3.83 ^{a)}
	3.0	6	12 週目	37.9±5.31	495±83.3	8.00 [3.00, 9.00]	7.11±0.999	39.1±7.98
コホート 7	2.0	8	1 日目	18.9±3.08	230±38.9	8.00 [5.00, 8.15]	6.07±0.785	—
	5.0	8	12 週目	51.5±11.6	684±167	8.50 [6.00, 10.0]	7.81±2.87	—

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]、— : 未算出、尿中排泄率 (%) : 本剤投与量に対する投与 24 時間後までの累積排泄量の割合

a) 5 例

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1-1 及び 3 : 040 試験<2023 年 4 月～継続中 (データカットオフ日 : 20 年 月 日及び 20 年 月 日)>)

aHO 患者 (目標治験参加者数 120 例 (プラセボ群と本剤群に 1 : 2 の比率で割付) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、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・用量を含む試験のデザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については 7.2.1 参照)。

22) 各トランスポーターの基質として以下が用いられた。

OATP1B1 及び OATP1B3 : アトルバスタチン、OAT1 : パラアミノ馬尿酸、OAT3 : フロセミド、OCT2 : 1-メチル-4-フェニルピリジニウムヨウ化物、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン

23) OATP1B1 及び OATP1B3 : 0.56 µmol/L、OAT1、OAT3 及び OCT2 : 1.12 µmol/L、MATE1 及び MATE2-K : 1.1 µmol/L

24) BMI 35 kg/m² 以上

25) 026 試験では、本剤以外に別途開発されていた本薬の週 1 回投与と製剤の薬物動態についても検討されたが、本項では本剤が投与されたコホートの結果のみを記載する。

26) 少なくとも 1 回以上本剤の投与を受け、ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータが算出できる十分な数の血漿中本薬濃度データを有する治験参加者

薬物動態について、日本人 aHO 患者²⁷⁾に本剤を 1 日 1 回皮下投与したときの評価時点別の本薬の薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 日本人 aHO 患者に本剤を 1 日 1 回皮下投与したときの評価時点別の本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng・h/mL)
0.3	6 週目	1	3.73	36.8
0.5	1 週目	8	6.80±1.49	71.0±18.8
2.0	6 週目	1	32.3	247
	12 週目	1	51.1	441
3.0	6 週目	1	56.2	552
	12 週目	1	53.9	492

平均値±標準偏差、1 例の場合は個別値

抗体について、本剤投与後のいずれかの時点で抗本薬抗体が陽性であった治験参加者は認められず、抗 α-MSH 抗体が陽性であった治験参加者の割合は 3.8% (5/132 例)²⁸⁾であった。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害を有する者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3.1 : 029 試験<2020 年 7 月～2021 年 4 月>)

外国人成人男女 (目標治験参加者数 32 例) を対象に、本剤を投与したときの腎機能障害程度別 (eGFR (mL/min/1.73 m²) が正常 : 90 以上、軽度 : 60 以上 90 未満、中等度 : 30 以上 60 未満及び重度 : 15 以上 30 未満) の薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2.0 mg を単回皮下投与とされた²⁹⁾。

総投与例数 32 例 (正常な腎機能を有する者 7 例、軽度腎機能障害を有する者 8 例、中等度腎機能障害を有する者 9 例、重度腎機能障害を有する者 8 例) 全例が薬物動態解析対象集団とされた。

腎機能障害の程度別の本薬の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。正常な腎機能を有する者に対する軽度、中等度及び重度腎機能障害を有する者の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.04 [0.83, 1.30] 及び 1.15 [0.96, 1.37]、0.97 [0.78, 1.20] 及び 1.35 [1.13, 1.61]、並びに 1.13 [0.91, 1.41] 及び 1.86 [1.55, 2.23] であった。

表 22 腎機能障害の程度別の本薬の薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常 (7 例)	軽度腎機能障害 (8 例)	中等度腎機能障害 (9 例)	重度腎機能障害 (8 例)
C _{max} (ng/mL)	26.0±3.90	27.8±7.67	25.9±7.26	29.8±7.28 ^{a)}
AUC _{last} (ng・h/mL)	360±33.8	420±92.1	501±133	673±96.9 ^{a)}
t _{max} (h)	6.00 [2.98, 8.00]	7.00 [5.02, 8.00]	6.00 [3.00, 12.0]	5.50 [3.98, 7.93]
t _{1/2} (h)	12.8±2.15	14.6±4.76	19.6±2.91	23.5±7.25
CL/F (L/h)	5.31±0.473	4.78±1.18	4.07±1.16	2.72±0.390
V/F (L)	96.9±12.5	96.5±23.5	113±26.6	89.6±19.5

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 本剤 0.5 又は 1.0 mg を投与された治験参加者においては、本剤 2.0 mg に補正したパラメータ値を算出した。

27) 薬物動態プロファイルは日本人治験参加者のみで検討された。なお、本剤群に割り付けられた日本人 aHO 患者はいずれも 18 歳以上であった。

28) ベースライン時点で陽性だった 1 例を含む。

29) 軽度腎機能障害を有する者及び中等度腎機能障害を有する者に対する投与後の安全性評価結果から、重度腎機能障害を有する者における有害事象 (悪心及び嘔吐による脱水並びに腎機能悪化) の発現の可能性が懸念されたため、重度腎機能障害を有する者に対する用量が 1.0 mg に減量された。なお、重度腎機能障害を有する者のうち最初に組み入れられた治験参加者には誤って 2.0 mg が投与された。また、重度腎機能障害を有する者の 4 例目以降では用量が 0.5 mg に更に減量された。

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 QT/QTc 評価試験 (CTD5.3.4.1-2 : 032 試験<2021 年 8 月～2022 年 4 月>)

外国人健康成人男女 (目標治験参加者数 72 例) を対象に、本剤を反復皮下投与したときの QTc 間隔に対する影響を検討するため、プラセボ対照及びモキシフロキサシンを陽性対照とした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、表 23 の投与スケジュールのとおりであった。

表 23 投与スケジュール

投与群	1～16 日目 ^{a)}	10 日目 ^{b)}	16 日目 ^{b)}
グループ 1	本剤	プラセボ (モキシフロキサシン)	プラセボ (モキシフロキサシン)
グループ 2	プラセボ (本剤)	モキシフロキサシン 400 mg	プラセボ (モキシフロキサシン)
グループ 3	プラセボ (本剤)	プラセボ (モキシフロキサシン)	モキシフロキサシン 400 mg

a) 用法は 1 日 1 回皮下投与、用量は 1～7 日目に 2.0 mg、8～10 日目に 3.0 mg、11～13 日目に 5.0 mg、14～16 日目に 7.0 mg とされた。

b) 用法は単回経口投与とされ、本剤又はプラセボ (本剤) に加えて投与された。

総投与例数 77 例 (グループ 1 : 28 例、グループ 2 : 24 例、グループ 3 : 25 例) が安全性解析対象集団とされ、心電図及び薬物動態のデータが入手できなかった 6 例を除く 71 例が心電図解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、グループ 1 で本剤 3.0 mg を反復皮下投与したとき (10 日目) 及び本剤 7.0 mg を反復皮下投与したとき (16 日目) の本薬の薬物動態パラメータは、表 24 のとおりであった。

表 24 本剤を反復皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	評価時点	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)
3.0	10 日目	23	43.75 (24.7)	564.0 (18.8)	7.02 [4.05, 11.99]
7.0	16 日目	21	105.9 (24.3)	1429 (19.0)	7.03 [4.03, 10.00]

幾何平均値 (幾何変動係数%)、t_{max} は中央値 [範囲]

心電図について、QTcF³⁰⁾間隔のベースラインからの変化量の推定値におけるプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}^{31)}$ の最小二乗平均値 [90%信頼区間] の最大値は、本剤 3.0 mg 投与時 (10 日目) では 5.2 [1.5, 8.9] (投与 4 時間後)、本剤 7.0 mg 投与時 (16 日目) では 8.6 [4.8, 12.3] (投与 10 時間後) であり、本剤 7 mg 投与時に 90%信頼区間の上限が 10 ms を上回った。なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与時の $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値は、10 日目では 10.1 [6.4, 13.8] (投与 4 時間後)、16 日目では 11.8 [8.4, 15.2] (投与 12 時間後) であり、いずれも 90%信頼区間の下限値は 5 ms を上回り、十分な分析感度を有すると判断された。

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、グループ 1 で 96.4% (27/28 例) 及び 96.4% (27/28 例)、グループ 2 で 91.7% (22/24 例) 及び 79.2% (19/24 例)、グループ 3 で 60.0% (15/25 例) 及び 52.0% (13/25 例) であった。いずれかのグループで 10%以上に発現した有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。死亡例は認められず、重篤な有害事象はグループ 1 の 1 例 (急性膵炎/急性肝炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、グループ 1 の 4 例 (悪心/浮動性めまい、嘔吐、急性膵炎/急性肝炎、悪心/嘔吐、各 1 例) に認められ、1 例 (急性膵炎/急性肝炎) を除き、副作用と判断された。

30) Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔

31) 投与、時間及び投与と時間との交互作用を因子、ベースラインの QTcF 間隔を共変量とする分散分析モデルを用いた推定値

表 25 いずれかのグループで 10%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (032 試験：安全性解析対象集団)

事象名	グループ 1 (28 例)		グループ 2 (24 例)		グループ 3 (25 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	96.4 (27)	96.4 (27)	91.7 (22)	79.2 (19)	60.0 (15)	52.0 (13)
注射部位紅斑	60.7 (17)	60.7 (17)	25.0 (6)	25.0 (6)	24.0 (6)	24.0 (6)
注射部位疼痛	60.7 (17)	60.7 (17)	66.7 (16)	66.7 (16)	44.0 (11)	44.0 (11)
悪心	50.0 (14)	50.0 (14)	4.2 (1)	4.2 (1)	8.0 (2)	8.0 (2)
注射部位腫脹	32.1 (9)	32.1 (9)	16.7 (4)	16.7 (4)	36.0 (9)	36.0 (9)
嘔吐	32.1 (9)	32.1 (9)	4.2 (1)	4.2 (1)	0	0
注射部位そう痒感	28.6 (8)	28.6 (8)	12.5 (3)	12.5 (3)	16.0 (4)	16.0 (4)
皮膚色素過剰	28.6 (8)	28.6 (8)	8.3 (2)	8.3 (2)	0	0
雀卵斑	25.0 (7)	25.0 (7)	0	0	4.0 (1)	4.0 (1)
食欲減退	21.4 (6)	21.4 (6)	0	0	0	0
頭痛	21.4 (6)	21.4 (6)	8.3 (2)	4.2 (1)	4.0 (1)	4.0 (1)
勃起増強	17.9 (5)	17.9 (5)	0	0	0	0
疲労	14.3 (4)	14.3 (4)	0	0	4.0 (1)	4.0 (1)
便秘	10.7 (3)	10.7 (3)	4.2 (1)	4.2 (1)	8.0 (2)	8.0 (2)
注射部位硬結	10.7 (3)	10.7 (3)	4.2 (1)	4.2 (1)	0	0
医療機器使用部位皮膚炎	7.1 (2)	0	8.3 (2)	0	12.0 (3)	0
注射部位内出血	3.6 (1)	3.6 (1)	4.2 (1)	4.2 (1)	12.0 (3)	12.0 (3)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.25.0

6.2.6 PPK 解析 (CTD5.3.3.5-6)

国内外で実施された 12 試験³²⁾の 513 例 (性別：男性 215 例、女性 298 例、疾患：肥満患者 330 例、aHO 患者 102 例、健康成人 81 例、人種/民族：日本人 8 例、外国人 505 例、年齢：18 歳以上 314 例、12 歳以上 18 歳未満 122 例、6 歳以上 12 歳未満 64 例、4 歳以上 6 歳未満 8 例、4 歳未満 5 例) から得られた 8564 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された (使用したソフトウェア:NONMEM (ver.7.6))。

PPK 解析対象とされた治験参加者の各背景項目 (中央値 [範囲]、以下同様) は、年齢が 22.0 [2.0, 78.0] 歳、体重が 108 [17.8, 246] kg、BMI が 44.1 [19.3, 91.0] kg/m²、eGFR が 110 [15.8, 230] mL/min/1.73 m² であった。

最終モデルとして、血漿中本薬の薬物動態は、0 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述され、見かけのクリアランス (CL/F) に対して体重に基づくアロメトリックスケーリングが、見かけの分布容積 (V/F) に対して理想体重に基づくアロメトリックスケーリングが組み込まれた。また、各薬物動態パラメータに対して以下の因子が共変量として選択された³³⁾。

- CL/F に対し、eGFR、性別、疾患 (遺伝性肥満/aHO/健康成人) 及び人種 (日本人/非日本人)
- V/F に対し、人種 (日本人/非日本人)
- 中央コンパートメントへの 0 次吸収時間 (D2) 及びバイオアベイラビリティ (F) に対し、製剤の種類

最終モデルから、体重が 120 kg の治験参加者に対して 63 及び 160 kg の治験参加者では AUC が 1.62 倍及び 0.806 倍、eGFR が 90 mL/min/1.73 m² の治験参加者に対して 75、50 及び 22 mL/min/1.73 m² の治験参加者では AUC が 1.11 倍、1.39 倍及び 2.21 倍、性別が男性に対して女性では AUC が 1.06 倍、疾患が遺伝性肥満に対して aHO 及び健康成人では AUC が 1.02 倍及び 1.07 倍、人種が非日本人に対して日本

32) 第 I 相試験 (008、026、029 試験)、第 II 相試験 (010、011、014 試験)、第 III 相試験 (012、015、022、023、033、040 試験)

33) 検討された共変量の因子は以下のとおりであり、フルモデル法を用いて共変量が選択された。

年齢、eGFR、性別、疾患 (遺伝性肥満/aHO/健康成人)、人種 (日本人/非日本人)、製剤の種類

人では AUC が 1.20 倍、投与された製剤の種類が mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加）の治験参加者に対して mPEG-DSPE 製剤又は製剤が不明な治験参加者では AUC が 0.938 倍となることが推定された。

また、最終モデルに基づき、040 試験において、18 歳以上及び 6 歳以上 18 歳未満の aHO 患者に対して最高用量である本剤 3.0 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを推定した結果は表 26 のとおりであった。

表 26 040 試験において 18 歳以上及び 6 歳以上 18 歳未満の aHO 患者に本剤を 1 日 1 回皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値

年齢	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)
18 歳以上	3.0	42	39.5 (20.6)	530 (29.9)
6 歳以上 18 歳未満	3.0	57	52.9 (36.2)	653 (38.0)

幾何平均値（幾何変動係数%）

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 国内外の薬物動態の比較について

申請者は、以下のように説明している。PPK 解析の結果、人種（日本人/非日本人）は本薬の CL/F 及び V/F に対する共変量として選択されたものの、本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であった（6.2.6 参照）。一方で、PPK モデル（6.2.6 参照）に基づき、日本人及び外国人 aHO 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（040 試験）において、18 歳以上の患者に本剤 0.5 mg を初回投与したとき、及び本剤 3.0 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータを推定した結果は表 27 のとおりであり、いずれの用量投与時でも本薬の曝露量は外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められた。040 試験に組み入れられた 18 歳以上の患者のベースライン時の体重（平均値±標準偏差（評価例数））は日本人患者で 98.3±21.8 kg（8 例）、外国人患者で 116±33.8 kg（33 例）³⁴⁾であり、PPK 解析結果から、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす変動因子と特定されていること（6.2.6 参照）を踏まえると、日本人患者は外国人患者と比較してベースラインの体重の平均値が低いことが、外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量が高くなる要因と考えられた。

表 27 040 試験において 18 歳以上の aHO 患者に本剤を 1 日 1 回皮下投与したときの初回投与時及び定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値

	用量 (mg)	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)
初回投与時	0.5	日本人	8	6.73 (24.7)	85.1 (18.1)
		外国人	33	5.08 (15.8)	64.9 (17.7)
定常状態	3.0	日本人	8	49.9 (19.8)	657 (23.2)
		外国人	33	37.5 (16.8)	503 (29.6)

幾何平均値（幾何変動係数%）

機構は、以下のように考える。外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量は高い傾向が認められ、その要因が体重の違いにあるとする申請者の説明は妥当と考えられる。体重に起因した薬物動態の違いが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、040 試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項で引き続き検討する。

6.R.2 6 歳未満の aHO 患者に対する推奨用法・用量について

申請者は、6 歳未満の aHO 患者に対する本剤の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

34) Pivotal Cohort

国際共同第 III 相試験（040 試験）では、6 歳未満の aHO 患者に対する本剤の用法・用量を以下のように設定した。

- 開始用量について、6 歳以上の aHO 患者を対象とした海外第 II 相試験（030 試験、7.1.1 参照）において、開始用量が 1.0 mg とされた 16 歳未満の患者集団では、開始用量が 2.0 mg とされた 16 歳以上の患者集団と比較して悪心及び嘔吐の発現割合が低かったことから、忍容性を高めるためには低用量から開始し、緩徐に漸増することが有用と考え、6 歳未満の患者を含む全ての治験参加者について、開始用量を 2 歳以上 6 歳未満の遺伝性肥満患者を対象とした海外第 III 相試験（033 試験、7.2.2 参照）における開始用量と同じ 0.5 mg と設定した。
- 漸増方法について、漸増用量幅は、030 試験では一律 1.0 mg であったが、より緩徐に漸増する観点から、6 歳未満かつ体重 30 kg 未満の患者では 0.5 mg、6 歳未満かつ体重 30 kg 以上及び 6 歳以上の患者では初回の増量時の漸増用量幅は 0.5 mg、2 回目以降は 1.0 mg と設定し、忍容性に応じて 1.0 mg から 0.5 mg に変更することを可能とした。また、漸増間隔は、全ての患者で最短 1 週間としたが、忍容性に応じて、030 試験や 033 試験と同様に 2 週間間隔とすることも可能とした。
- 最高用量について、030 試験及び 033 試験での最高用量に加え、本剤に含まれる添加剤（フェノール及びベンジルアルコール）の体重あたりの 1 日投与量が国内外で承認されている医薬品での使用量の範囲内となることも考慮し、体重区分別に 1.5～3.0 mg の範囲（表 40）で設定した。

上記の設定で 040 試験が実施されたものの、本剤群に組み入れられた 6 歳未満の aHO 患者数は 2 例で、かついずれも体重 30 kg 以上の患者であった。6 歳未満の患者に対する本剤の投与経験は非常に限られていることから、040 試験で規定されたとおり申請用法・用量を設定することの妥当性を検討するために PPK モデル（6.2.6 参照）に基づくモンテカルロシミュレーションを実施した。本検討にあたっては、18 歳以上の aHO 患者に本剤 3.0 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの定常状態、及び 6 歳未満の aHO 患者に本剤の体重区分別の最高用量（表 40）を 1 日 1 回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータを推定し、比較した。その結果、6 歳未満の患者では、いずれの体重区分の集団においても、18 歳以上の患者と比較して本薬の曝露量が高くなると予測された（表 28）。

表 28 18 歳以上及び 6 歳未満の aHO 患者における本薬の薬物動態パラメータの推定値

年齢	体重	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
18 歳以上	—	3.0	2000	36.9 [22.7, 57.5]	470 [259, 816]
6 歳未満	15 kg 以上 20 kg 未満	1.5	2000	69.7 [47.2, 103]	942 [584, 1550]
	20 kg 以上 25 kg 未満	2.0	2000	79.2 [53.4, 115]	1040 [637, 1680]
	25 kg 以上 30 kg 未満	2.5	2000	89.9 [59.8, 131]	1120 [713, 1820]
	30 kg 以上 56.5 kg 未満	3.0	2000	87.0 [56.6, 132]	970 [576, 1620]

中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

しかしながら、以下の点を踏まえると、6 歳未満の aHO 患者に体重区分別の最高用量を投与したときの曝露量が 18 歳以上の患者に最高用量（3.0 mg）を投与したときと比較して高値となることに伴う安全性や忍容性の問題は限定的と考える。

- 本剤の申請用法・用量では、低用量から開始し、忍容性に応じて用量漸増を行う規定としていることに加えて、患者の症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて用量を適宜増減する規定としており、忍容性が認められる用量で慎重に投与されること。
- 6 歳未満の aHO 患者に本剤の体重区分別の用量（表 40）を投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータの推定値の中央値（表 28 参照）は、QT/QTc 評価試験である 032 試験にお

いて 7.0 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値 (105.9 ng/mL 及び 1429 ng·h/mL) を下回っており、032 試験において大きな忍容性に関する問題は認められていないこと (6.2.5.1 参照)。

以上より、6 歳未満の aHO 患者に対する本剤の申請用法・用量は、040 試験で規定されたとおり設定することが妥当であると考ええる。なお、4 歳未満の患者は 040 試験の対象から除外されていたことから、添付文書において、4 歳未満の患者を対象とした有効性及び安全性を評価した臨床試験は実施していない旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

6 歳未満の小児 aHO 患者に対する本剤の投与経験は限られており、また、提出された試験成績及び検討内容を踏まえると、6 歳未満の小児 aHO 患者に本剤を申請用法・用量で投与した際に、成人 aHO 患者に本剤を申請用法・用量で投与したときと比較して曝露量が高くなる可能性は否定できないものの、以下の点を考慮すると、安全性上の観点からは、臨床上大きな問題が生じる可能性は低いとする申請者の説明は理解可能である。

- 忍容性に応じて用量漸増を行い、患者の症状、忍容性及び本剤に対する反応性等に応じて用量を適宜増減する規定としていること。
- 032 試験において、本剤を最大 7.0 mg で 1 日 1 回反復投与したときに特段の安全性の懸念はなく、6 歳未満の小児 aHO 患者に本剤の体重区分別の用量 (表 40) を投与したときの本薬の曝露量の推定値の中央値はその際の曝露量を下回っていること。
- 症例数は限られるものの、2 歳以上 6 歳未満の遺伝性肥満患者を対象とした 033 試験での有害事象の発現傾向を踏まえると、小児で特有の安全性上の課題は示唆されていないこと。

また、添付文書において、4 歳未満の aHO 患者を対象とした有効性及び安全性を評価した臨床試験は実施していない旨を注意喚起することは適切である。

6 歳未満の患者も含む本剤の用法・用量については、実施した臨床試験の有効性及び安全性の成績も踏まえて、7.R.4 項において引き続き議論する。

6.R.3 腎機能障害を合併する aHO 患者に対する推奨用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。海外第 I 相試験 (026 試験) の結果、本薬投与量の約 39% が未変化体として尿中へ排泄され、本薬の消失において腎排泄が寄与すると考えられたことから、腎機能障害を有する者における本剤投与時の薬物動態を検討する海外第 I 相試験 (029 試験) を実施した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する者並びに正常な腎機能を有する者を対象に、本剤 2.0 mg を単回皮下投与した結果、 $C_{\max}$ は腎機能障害の程度によらず同様であったが、 AUC_{last} は腎機能障害の程度が重くなるほど高値を示す傾向が認められた (6.2.4.1 参照)。

国際共同第 III 相試験 (040 試験) における軽度及び中等度腎機能障害を合併する aHO 患者に対する本剤の用法・用量は、029 試験における AUC_{last} の上昇の程度を踏まえ、正常な腎機能を有する aHO 患者と同一の用法・用量 (表 40) とした。また、040 試験における重度腎機能障害を合併する aHO 患者に対する用法・用量は、029 試験における AUC_{last} の上昇の程度に加え、PPK 解析において 10 歳以上 60 歳未満の範囲では年齢と CL/F の相関がほとんどないことが示されたことも踏まえ、12 歳以上の集団では、重度腎機能障害を合併する 12 歳以上の遺伝性肥満患者に対して海外で承認されていた用法・用量と同一の用法・用量 (表 40) とした。なお、12 歳未満の重度腎機能障害を合併する aHO 患者については、

PPK 解析において年齢と CL/F の相関が不明であったことから、治験参加者の安全性を確保する観点で 040 試験からは除外した。

以降、腎機能障害の程度別に推奨用法・用量の設定根拠及びその適切性を説明する。

① 軽度腎機能障害

6 歳以上の軽度腎機能障害を合併する aHO 患者について、040 試験で得られた血漿中本薬濃度データを用いて、PPK モデル（6.2.6 参照）に基づき、正常な腎機能を有する aHO 患者及び軽度腎機能障害を合併する aHO 患者に本剤 3.0 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの定常状態における本薬の薬物動態パラメータを推定した結果、6 歳以上の軽度腎機能障害を合併する aHO 患者における本薬の曝露量は、6 歳以上の正常な腎機能を有する aHO 患者における曝露量と同程度であった（表 29）。

表 29 6 歳以上の正常な腎機能を有する aHO 患者又は軽度腎機能障害を合併する aHO 患者における本薬の薬物動態パラメータの推定値

腎機能	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)
正常	3.0	82	47.5 (35.1)	604 (37.8)
軽度腎機能障害	3.0	17	43.3 (26.9)	569 (29.1)

幾何平均値（幾何変動係数%）

6 歳未満の軽度腎機能障害を合併する aHO 患者は 040 試験には参加しなかったことから、PPK モデル（6.2.6 参照）に基づくモンテカルロシミュレーションにより、6 歳未満の正常な腎機能を有する aHO 患者及び 6 歳未満の軽度腎機能障害を合併する aHO 患者に本剤の体重区分別の用量（表 40）を 1 日 1 回反復皮下投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを推定した。その結果、6 歳未満の軽度腎機能障害を合併する aHO 患者における本薬の曝露量は、6 歳未満の正常な腎機能を有する aHO 患者における曝露量と概ね同程度となることが予測された（表 30）。

表 30 6 歳未満の正常な腎機能を有する aHO 患者又は軽度腎機能障害を合併する aHO 患者における本薬の薬物動態パラメータの推定値

体重	最高用量 (mg)	例数	腎機能正常		軽度腎機能障害	
			C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng・h/mL)
15 kg 以上 20 kg 未満	1.5	2000	69.7 [47.2, 103]	942 [584, 1550]	73.7 [50.2, 111]	1060 [638, 1770]
20 kg 以上 25 kg 未満	2.0	2000	79.2 [53.4, 115]	1040 [637, 1680]	84.7 [55.8, 124]	1160 [701, 1890]
25 kg 以上 30 kg 未満	2.5	2000	89.9 [59.8, 131]	1120 [713, 1820]	95.1 [63.1, 141]	1260 [785, 2070]
30 kg 以上 56.5 kg 未満	3.0	2000	87.0 [56.6, 132]	970 [576, 1620]	90.3 [58.6, 138]	1050 [619, 1850]

中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

以上より、軽度腎機能障害を合併する aHO 患者に対する本剤の用量調節は不要と考える。

② 中等度及び重度腎機能障害

中等度及び重度腎機能障害を合併する aHO 患者に対する開始用量について、040 試験では一律 0.5 mg と設定したが、忍容性を更に高める観点等から、12 歳未満では 040 試験における開始用量の半量である 0.25 mg とすることが適切と考えた。

以降は、最高用量の適切性を中心に、中等度及び重度腎機能障害を有する aHO 患者に対する推奨用法・用量の適切性について、説明する。

040 試験には、中等度腎機能障害を合併する aHO 患者及び 12 歳以上の重度腎機能障害を合併する aHO 患者は参加せず、12 歳未満の重度腎機能障害を合併する aHO 患者は 040 試験の対象から除外されていた。なお、海外第 II 相試験（030 試験）の継続投与試験（022 試験）において、中等度腎機能障害を合併する aHO 患者が 1 例組み入れられ、最高用量として本剤 1.5 mg が投与されたが、安全性上の大きな懸

念は認められなかった。中等度以上の腎機能障害を合併する aHO 患者に対する本剤の投与経験は非常に限られていることから、中等度及び重度腎機能障害を合併する aHO 患者における本剤の推奨用法・用量を検討するために、PPK モデル（6.2.6 参照）に基づくモンテカルロシミュレーションを実施した。検討にあたっては、中等度又は重度腎機能障害を合併する aHO 患者における本薬の曝露量が、18 歳以上の正常な腎機能を有する aHO 患者に本剤の最高用量 3.0 mg を反復皮下投与したときと大きく異ならない、又は QT/QTc 評価試験である 032 試験において 7.0 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値 (105.9 ng/mL 及び 1429 ng·h/mL) を超えない範囲となる用法・用量を検討することとし、年齢区分 (12 歳以上、6 歳以上 12 歳未満、6 歳未満)、及び 6 歳未満については体重区分 (20 kg 未満、20 kg 以上 30 kg 未満、30 kg 以上 40 kg 未満、40 kg 以上) も考慮することとした。当該シミュレーションの結果、中等度又は重度腎機能障害を合併する aHO 患者において推奨される年齢区分別の用法・用量は表 31～表 33 のとおりと判断し、その際の最高用量投与時の本薬の薬物動態パラメータの推定値は表 34 のとおりであった。

表 31 中等度又は重度腎機能障害を合併する 12 歳以上の aHO 患者に対する推奨用法・用量

週	1 回用量 (mg)
1～2 週目	0.5
3 週目以降 (0.5 mg で忍容性が認められた場合)	1.0
1.0 mg で忍容性が認められた場合	2.0
2.0 mg で忍容性が認められた場合	2.5
2.5 mg で忍容性が認められた場合	3.0

表 32 中等度又は重度腎機能障害を合併する 6 歳以上 12 歳未満の aHO 患者に対する推奨用法・用量

週	1 回用量 (mg)
1～2 週目	0.25
3～4 週目 (0.25 mg で忍容性が認められた場合)	0.5
5 週目以降 (0.5 mg で忍容性が認められた場合)	1.0
1.0 mg で忍容性が認められた場合	2.0

表 33 中等度又は重度腎機能障害を合併する 6 歳未満の aHO 患者に対する推奨用法・用量

体重	1 回用量 (mg)						
	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6 週目	7 週目以降
20 kg 未満	0.25						
20 kg 以上 30 kg 未満	0.25		0.5				
30 kg 以上 40 kg 未満	0.25		0.5		1.0		
40 kg 以上	0.25		0.5		1.0		1.5

表 34 中等度又は重度腎機能障害を合併する aHO 患者における本薬の薬物動態パラメータの推定値

腎機能	年齢	体重	最高用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
正常	18 歳以上	—	3.0	2000	36.9 [22.7, 57.5]	470 [259, 816]
			7.0	21	105.9 ^{a)}	1429 ^{a)}
中等度 腎機能障害	12 歳以上	—	3.0	4000	49.2 [29.5, 81.8]	738 [397, 1360]
	6 歳以上 12 歳未満	—	2.0	2000	60.8 [35.8, 98.4]	850 [444, 1590]
	6 歳未満	15 kg 以上 20 kg 未満	0.25	2000	14.8 [9.80, 22.2]	233 [139, 392]
		20 kg 以上 30 kg 未満	0.5	2000	23.9 [16.0, 36.3]	357 [209, 615]
		30 kg 以上 40 kg 未満	1.0	2000	39.4 [26.0, 58.0]	560 [324, 964]
		40 kg 以上 56.5 kg 未満	1.5	2000	50.2 [33.1, 74.6]	658 [386, 1100]
重度 腎機能障害	12 歳以上	—	3.0	4000	63.6 [37.8, 107]	1080 [573, 2000]
	6 歳以上 12 歳未満	—	2.0	2000	78.1 [45.5, 130]	1230 [654, 2360]
	6 歳未満	15 kg 以上 20 kg 未満	0.25	2000	19.5 [12.7, 30.7]	344 [207, 602]
		20 kg 以上 30 kg 未満	0.5	2000	31.1 [20.3, 48.9]	537 [311, 937]
		30 kg 以上 40 kg 未満	1.0	2000	50.1 [33.7, 77.0]	823 [487, 1410]
		40 kg 以上 56.5 kg 未満	1.5	2000	62.5 [41.6, 96.5]	947 [556, 1690]

中央値 [5 パーセンタイル値, 95 パーセンタイル値]

a) 幾何平均値

12 歳以上及び 6 歳以上 12 歳未満の中等度又は重度腎機能障害を合併する aHO 患者、並びに 6 歳未満で体重 40 kg 以上の中等度腎機能障害及び体重 30 kg 以上の重度腎機能障害を合併する aHO 患者に、推奨用法・用量における最高用量（表 31～表 33）を投与したときの本薬の曝露量は、18 歳以上の正常な腎機能を有する aHO 患者に本剤 3.0 mg を投与したときの本薬の曝露量と比較して高くなる傾向が認められた。しかしながら、本剤は、忍容性に応じて用量漸増を行い、患者の症状、忍容性及び本剤に対する反応性等に応じて用量を適宜増減する規定としていることも踏まえると、一部の年齢及び体重区分の中等度及び重度の腎機能障害を合併する aHO 患者に対して表 31～表 33 の推奨用法・用量を投与した際に曝露量が高値になることに伴う安全性や忍容性に関する懸念は限定的と考える。ただし、重度腎機能障害を合併する aHO 患者への投与経験は限られていることから、製造販売後調査において情報収集することが適切と考える。

なお、末期腎不全（eGFR：15 mL/min/1.73 m² 未満）を合併する aHO 患者については、当該患者を対象とした臨床試験は実施していないことから、当該患者に対して投与しないことが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

軽度腎機能障害を合併する aHO 患者について、PPK 解析の結果等を踏まえると、いずれの年齢層においても正常な腎機能を有する aHO 患者と同じ用法・用量で本剤を投与したときに同程度の曝露量が得られると考えられることから、用量調節は不要とする申請者の説明は妥当と考える。

中等度及び重度腎機能障害を合併する aHO 患者について、PPK 解析の結果等を踏まえると、12 歳以上及び 6 歳以上 12 歳未満の中等度又は重度腎機能障害を合併する aHO 患者、並びに 6 歳未満で体重 40 kg 以上の中等度腎機能障害及び体重 30 kg 以上の重度腎機能障害を合併する aHO 患者では、18 歳以上の正常な腎機能を有する aHO 患者と比較して曝露量が高くなる傾向が認められたものの、以下の点を考慮すると、中等度及び重度腎機能障害を合併する aHO 患者に対する推奨用法・用量を表 31～表 33 のとおりとすることについて、安全性上の観点からは大きな問題はないと考える。

- ・ 忍容性に応じて用量漸増を行い、患者の症状、忍容性、本剤に対する反応性等に応じて用量を適宜増減する規定としていること

- 032 試験での最大投与量である 7.0 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときに特段の安全性の懸念は認められておらず (6.2.5.1 参照)、中等度及び重度腎機能障害を合併する aHO 患者に本剤の推奨用法・用量 (表 31～表 33) を投与したときの曝露量の推定値の中央値はその際の曝露量を下回っていること

ただし、PPK 解析に含まれる中等度腎機能障害を合併する aHO 患者の血漿中本薬濃度データは限定的であり、040 試験には重度腎機能障害を合併する aHO 患者は組み入れられていないことに加え、6 歳未満で体重 15 kg 以上 30 kg 未満の中等度腎機能障害及び体重 15 kg 以上 20 kg 未満の重度腎機能障害を合併する aHO 患者では、18 歳以上の正常な腎機能を有する aHO 患者と比較して曝露量が低くなると推定されていることから、中等度及び重度の腎機能障害を合併する aHO 患者における有効性及び安全性は、製造販売後において関連する情報を収集し (7.R.5 参照)、得られた情報に基づき速やかに医療現場に必要な情報を提供する必要がある。さらに、特に情報量が限られている 6 歳未満の中等度又は重度の腎機能障害を合併する aHO 患者に対しては、臨床試験において有効性及び安全性は検討されていないことから、投与の適否を慎重に判断する必要がある旨を注意喚起することが適切と考える。なお、末期腎不全を合併する aHO 患者を対象とした臨床試験は実施されていないことに加え、当該患者における本薬の曝露量に及ぼす影響の程度は不明であり、重度腎機能障害を合併する aHO 患者より本薬の曝露量が増加する可能性もあることから、申請者が説明するとおり、末期腎不全を合併する aHO 患者への投与は推奨しない旨を注意喚起することが適切である。

腎機能障害を合併する aHO 患者に対する本剤の推奨用法・用量については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断する。

6.R.4 QT 間隔への影響について

申請者は、以下の点から本剤を QT/QTc 評価試験 (032 試験) での最大投与量である 7.0 mg までの用量で 1 日 1 回反復皮下投与したときに QT 間隔の延長が生じる可能性は低いと説明している。

- 非臨床における検討において、HEK293 細胞に発現させた hERG カリウム電流に対する本薬の影響を評価した結果、hERG カリウム電流に対する本薬の IC_{50} は 0.3 mmol/L 超と推定され、本剤 3.0 mg 投与時の非結合型の本薬の C_{max} (約 0.017 μ mol/L) に対し、約 17500 倍の安全域があること。
- カニクイザルを用いた心血管系の安全性薬理試験において、本薬を最大 25 mg/kg/日 で持続皮下投与したとき、血行動態及び心電図パラメータに対して生物学的又は毒性学的に意義のある作用は認められなかったこと。
- QT/QTc 評価試験 (032 試験) において、本剤 7 mg 投与時 (16 日目) に QTcF 間隔のベースラインからの変化量の推定値におけるプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta QTcF$) の最小二乗平均値の 90%信頼区間の上限が 10 ms を上回った (6.2.5.1 参照) ものの、明確な曝露－反応関係は認められなかったこと。
- 032 試験の本剤投与群において 450 ms を超える QTcF、30 ms を超える QTcF 間隔のベースラインからの変化は認められなかったこと。
- 032 試験で得られた曝露量とベースラインからの QTcF 間隔の変化量の関係を、 E_{max} モデルを用いて検討した結果、曝露量と QTcF 間隔の変化量との間に正の相関が認められたが、PPK 解析により、本剤 7.0 mg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの C_{max} の推定値 (幾何平均値 (幾何変動係数%)) は 105.9 (24.3) ng/mL であり、当該 C_{max} でのベースラインからの QTcF 間隔の変化量 (平均値 [90% 信頼区間]) は、線形混合効果モデルに基づく 4.67 [1.70, 7.64] ms と推定されたこと。

- 小児集団を含むこれまでに実施された本剤の臨床試験では、本剤 3.0 mg までの用量で臨床的に意義のある QT 延長を示唆する有害事象は認められず、催不整脈性の安全性シグナルも認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤を 7.0 mg までの用量で 1 日 1 回反復皮下投与したときに、QT 間隔の延長が生じる可能性は低いとする申請者の説明は妥当と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 35 に示す臨床試験の成績が提出された。

表 35 有効性及び安全性に関する評価資料の一覧

資料区分	実施地域	試験名 (jRCT 番号等)	相	対象患者	投与 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	海外	030 (NCT04725240)	II	後天性視床下部性 肥満患者	18	以下の用量を 1 日 1 回皮下投与 16 歳未満：本剤 1.0 mg を開始用量とし、3.0 mg ま で漸増 16 歳以上：本剤 2.0 mg を開始用量とし、3.0 mg ま で漸増	有効性 安全性 薬物動態
	国際 共同	040 (jRCT2041230156)	III	後天性視床下部性 肥満患者	142	以下の用量を 1 日 1 回皮下投与 6 歳未満：プラセボ又は本剤 0.5 mg を開始用量と し、体重区分別に 1.5、2.0、2.5 又は 3.0 mg まで漸増 6 歳以上：プラセボ又は本剤 0.5 mg を開始用量と し、3.0 mg まで漸増	有効性 安全性
	海外	033 (NCT04966741)	III	遺伝性 肥満患者	12	以下の用量を 1 日 1 回皮下投与 本剤 0.5 mg を開始用量とし、体重区分別に 1.0、1.5 又は 2.0 mg まで漸増	有効性 安全性 薬物動態

7.1 第 II 相試験

7.1.1 海外第 II 相試験 (CTD5.3.5.2-1 : 030 試験<2021 年 7 月～2022 年 6 月>)

外国人後天性視床下部性肥満患者（表 36）（目標治験参加者数：約 15 例³⁵⁾（6～12 歳：約 5 例、12 歳超：約 10 例））を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

35) 統計学的仮説検定は主たる目的とはせずに設定され、6～12 歳の参加者を約 5 例、12 歳超の参加者を約 10 例登録することとされた。主要評価項目に対する本剤群の奏効率を 40%と仮定し、参加者 15 例のとき、閾値 5%に対して有意水準片側 5%のもとで正確検定を適用する場合に検出力約 90%と算出された。

表 36 主な選択基準及び除外基準

<主な選択基準>

- ・後天性視床下部性肥満患者であることを示す以下のすべての記録を有する
 - ① スクリーニング前 8 カ月以内の視床下部損傷を示す MRI 所見
 - ② 頭蓋咽頭腫又は視床下部領域に影響を及ぼすその他の非悪性脳腫瘍の診断結果
 - ③ スクリーニングの 15 年前から 6 カ月前までの間の手術、化学療法又は放射線療法の施行歴
- ・6 歳以上 40 歳以下
- ・BMI が 35 kg/m^2 以上 (18 歳以上) 又は年齢及び性別に基づく 95 パーセンタイル以上 (18 歳未満)
- ・手術後 6 カ月以内又は手術前 1 年以内に BMI が増加 [手術前からの変化が BMI Z スコア 0.2 以上 (18 歳未満) 又は BMI 5% 超 (18 歳以上)] し、かつスクリーニング時まで BMI の増加が持続している

<主な除外基準>

- ・過去 3 カ月間の体重増加が 5% 超
- ・過去 3 カ月間の体重減少が 2% 以上
- ・過去 6 カ月以内に減量手術又は処置を受けた患者
- ・eGFR $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
- ・黒色腫又はその前駆病変に関する重要な皮膚所見
- ・皮膚癌又は黒色腫の既往歴又は家族歴、あるいは眼皮膚白皮症の既往歴

本試験は、スクリーニング期（最大 8 週間）、投与期（16 週間）及び後観察期（4 週間）から構成された。

用法は、本剤を 1 日 1 回、投与部位（腹部、大腿部又は上腕部）に皮下投与（自己注射）とされた。開始用量は、16 歳未満は 1.0 mg、16 歳以上は 2.0 mg とされ、2 週間毎に 1.0 mg ずつ、3.0 mg まで増量することとされた。

組み入れられた 18 例全例（6～12 歳：5 例、12 歳超：13 例）に本剤が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主な有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 2 例（有害事象）であった。投与期間を完了した場合は、継続投与試験（022 試験）に移行可能とされ、14 例が移行した。

有効性について、主要評価項目である投与 16 週時にベースラインから 5% 以上の BMI 減少を達成した治験参加者の割合 [90% 信頼区間]（該当例数/評価例数）³⁶⁾ は、88.9% [69.0, 98.0]（15/17 例）であった。

体重に関連する主な副次評価項目等の結果は、表 37 のとおりであった。

表 37 体重に関連する主な副次評価項目等の結果（030 試験：FAS）

評価項目		本剤群（18 例）
投与 16 週時の以下のいずれかの達成割合 ^{a)} ・ 0.2 以上 BMI Z スコア 減少（18 歳未満） ^{b)} ・ 5% 以上 BMI 減少（18 歳以上）		88.2（15/17）
BMI (kg/m^2) ^{c)}	ベースライン	38.04 ± 6.49 （18）
	投与 16 週時	32.34 ± 7.11 （17）
	投与 16 週時の変化量	-5.46 ± 3.21 （17）
体重 (kg) ^{c)}	ベースライン	102.76 ± 30.12 （18）
	投与 16 週時	90.20 ± 29.12 （17）
	投与 16 週時の変化量	-12.65 ± 8.89 （17）
腹囲 (cm) ^{c)}	ベースライン	114.07 ± 16.35 （18）
	投与 16 週時	103.95 ± 14.11 （16）
	投与 16 週時の変化量	-12.00 ± 5.81 （16）

欠測値は除外された

a) 割合%（該当例数/評価例数）

b) BMI Z スコアの算出には WHO 基準（2007）が用いられた

c) 平均値±標準偏差（評価例数）

安全性について、2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は表 38 のとおりであった。

36) 該当例数及び評価例数は投与 16 週時の BMI の欠測値を除外した例数。欠測値を LOCF 法により補完した後に割合及び信頼区間が算出された。信頼区間は Clopper-Pearson 法により算出された。

表 38 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(030 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (18 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (18)	83.3 (15)
悪心	61.1 (11)	61.1 (11)
嘔吐	33.3 (6)	27.8 (5)
皮膚色素過剰	33.3 (6)	33.3 (6)
下痢	22.2 (4)	22.2 (4)
COVID-19	22.2 (4)	0
勃起増強	27.3 (3) ^{a)}	27.3 (3) ^{a)}
腹痛	16.7 (3)	11.1 (2)
疲労	16.7 (3)	16.7 (3)
注射部位疼痛	16.7 (3)	16.7 (3)
注射部位そう痒感	11.1 (2)	11.1 (2)
疼痛	11.1 (2)	0
発熱	11.1 (2)	0
上気道感染	11.1 (2)	0
頭痛	11.1 (2)	0
挫傷	11.1 (2)	0
背部痛	11.1 (2)	0
高トランスアミナーゼ血症	11.1 (2)	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.24.0

a) 男性の治験参加者 (11 例) に対する割合

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例 (クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎) に認められ、本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は 2 例 (皮膚色素過剰、肝酵素上昇、各 1 例) に認められ、いずれも副作用と判断された。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国際共同第 III 相試験 (CTD5.3.5.1.1-1 及び 3 : 040 試験 <2023 年 4 月～継続中 (データカットオフ日 : 2022 年 12 月 31 日及び 2023 年 12 月 31 日) >)

日本人を含む後天性視床下部性肥満患者³⁷⁾ (表 39) (目標治験参加者数 : 約 120 例³⁸⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、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。

表 39 主な選択基準及び除外基準

<主な選択基準> ・後天性視床下部性肥満患者であることを示す以下のいずれかの記録を有する ① 頭蓋咽頭腫又は視床下部領域に影響を及ぼすその他の脳病変と診断され、スクリーニングの 6 カ月以上前に視床下部領域を対象とした外科手術、化学療法又は放射線療法を受けている ② スクリーニングの 6 カ月以上前に、外科手術又は放射線療法の適応とならない視床下部損傷を受けた ・4 歳以上 ・視床下部領域を対象とした外科手術、化学療法又は放射線療法の前又は後に視床下部損傷に伴う体重増加³⁹⁾の記録を有し、かつスクリーニング時の BMI が 30 kg/m² 以上 (18 歳以上) 又は年齢及び性別に基づく 95 パーセンタイル以上 (18 歳未満) <主な除外基準> ・過去 3 カ月間の体重減少が 2% 超 (18 歳以上) 又は BMI 減少が 2% 超 (18 歳未満) ・過去 2 年以内に減量手術又は処置を受けた参加者 ・eGFR < 15 mL/min/1.73 m² 又は 12 歳未満におけるスクリーニング時の eGFR < 30 mL/min/1.73 m² ・黒色腫又はその前駆病変に関する重要な皮膚所見 ・皮膚癌又は黒色腫の既往歴又は家族歴、あるいは眼皮膚白皮症の既往歴
--

37) 日本、カナダ、ドイツ、オランダ、英国、米国

38) 海外第 II 相試験 (030 試験) の結果に基づき、主要評価項目について群間差 (本剤群－プラセボ群) -10%、共通の標準偏差 10%、脱落率 20%と仮定し、割付比 2 : 1 (本剤群 : プラセボ群)、参加者数 120 例のとき、有意水準両側 5%のもとで 2 標本 t 検定を適用する場合に、検出力約 99.5%と算出された。

39) 体重増加速度に関する具体的な数値基準は設定されなかった。

本試験は、スクリーニング期（最長 8 週間）、用量漸増期（最長 8 週間）、治療期（52 週間）及び後観察期（2 週間）から構成された。

用法は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回、投与部位（腹部、大腿部又は上腕部）に皮下投与（自己注射）とされた。開始用量は 0.5 mg とされ、年齢及び体重区分別の用量漸増法（表 40）に従い忍容性に応じて最高用量まで増量することとされた。

表 40 用量漸増法

年齢	体重	開始用量 (mg)	用量 (mg)			
			試験開始 1 週間後 ^{a)}	試験開始 2 週間後 ^{a)}	試験開始 3 週間後 ^{a)}	試験開始 4 週間後 ^{a)} (最高用量)
6 歳未満	20 kg 未満	0.5	1.0	1.5		
	20 kg 以上 25 kg 未満	0.5	1.0	1.5	2.0	
	25 kg 以上 30 kg 未満	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5
	30 kg 以上	0.5	1.0	2.0	3.0	
6 歳以上	—	0.5 ^{b)}	1.0 ^{b)}	2.0 ^{b)c)}	3.0 ^{b)c)}	

a) 忍容性に応じて次の用量へ増量するまでの期間を 2 週間に延長することも可能とされた

b) 重度腎機能障害 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) を合併する場合は、開始用量に忍容性が認められなかった場合は投与を中止し、忍容性が認められる場合は 2 週毎に 0.5 mg ずつ、1.5 mg まで増量することとされた

c) 忍容性に応じて 0.5 mg 毎の増量とすることも可能とされた

本試験では、最初に登録された 120 例が治療期（52 週間）を完了又は治験薬投与開始後に試験を中止した時点でデータベースを固定し（データカットオフ日：20██年██月██日）、当該 120 例で構成される **Pivotal Cohort** を対象として有効性に関する主要解析を実施することとされた⁴⁰⁾。また、日本人治験参加者 12 例を含むすべての治験参加者が治療期（52 週間）を完了又は治験薬投与開始後に試験を中止した時点で再度データベースを固定し（データカットオフ日：20██年██月██日）、当該 142 例で構成される **All Patient Cohort** を対象として有効性に関する補足的解析及び安全性に関する解析を実施することとされた。

Pivotal Cohort について、無作為割付け⁴¹⁾された 121 例（プラセボ群 39 例、本剤群 82 例）のうち治験薬が投与されなかった本剤群 1 例を除く 120 例（プラセボ群 39 例、本剤群 81 例）が **mITT** 集団及び安全性解析対象集団とされ、**mITT** 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。治験薬投与中止例は 14 例であり、その内訳は、プラセボ群 5 例（有害事象 2 例、同意撤回 3 例）、本剤群 9 例（有害事象 5 例、同意撤回 4 例）であった。**All Patient Cohort** について、無作為割付け⁴¹⁾された 143 例〔プラセボ群 48 例（うち日本人 4 例）、本剤群 95 例（うち日本人 8 例）〕のうち治験薬が投与されなかった本剤群 1 例を除く 142 例（プラセボ群 48 例（うち日本人 4 例）、本剤群 94 例（うち日本人 8 例））が **mITT** 集団及び安全性解析対象集団とされ、**mITT** 集団が有効性解析対象集団とされた。治験薬投与中止例は 16 例であり、その内訳は、プラセボ群 6 例（有害事象 3 例、同意撤回 3 例）、本剤群 10 例〔有害事象 5 例、同意撤回 5 例（うち日本人 1 例）〕であった。

有効性について、主要評価項目である、**Pivotal Cohort** におけるベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率の結果は表 41 のとおりであり、プラセボに対する本剤の優越性が示された。

40) 主要解析を実施するために **Pivotal cohort** の 120 例が試験を完了した時点で治験依頼者は盲検解除されたが、治験責任医師及び治験参加者に対しては盲検は維持された。

41) 割付因子を年齢（12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）、日本人／非日本人とし、割付比 2 : 1（本剤群：プラセボ群）で無作為割付けされた。

表 41 ベースラインから治療期 52 週までの BMI 変化率 (040 試験 Pivotal Cohort : mITT 集団)

	プラセボ群 (39 例)	本剤群 (81 例)
ベースラインの BMI (kg/m ²)	36.78±9.33 (39)	35.73±9.17 (81)
治療期 52 週時の BMI (kg/m ²)	37.97±10.06 (37)	28.62±7.39 (73)
ベースラインから治療期 52 週時 までの BMI 変化率 (%) ^{a)}	3.32 [−0.57, 7.20]	−16.51 [−19.26, −13.76]
プラセボ群との群間差 (%) ^{a)b)}	−19.83 [−24.55, −15.10]	

平均値±標準偏差 (評価例数)、変化率は最小二乗平均値 [95%信頼区間]、群間差は最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]

a) 治療期 52 週時の欠測値を多重代入法で補完した 100 組のデータセットに対して、投与群、年齢 (12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上) を説明変数とした ANCOVA モデルを適用し、Rubin's rule を用いて算出された

b) p<0.0001、有意水準両側 5%

Pivotal Cohort における体重に関連する主な副次評価項目等の結果は、表 42 のとおりであった。

表 42 体重に関連する主な副次評価項目等の結果 (040 試験 Pivotal Cohort : mITT 集団)

評価項目	プラセボ群 (39 例)	本剤群 (81 例)
治療期 52 週時の以下のいずれかの達成割合 ^{a)} ・ 0.2 以上 BMI Z スコア減少 (18 歳未満) ^{b)} ・ 5%以上 BMI 減少 (18 歳以上)	21.62 (8/37)	91.43 (64/70)
体重 (kg) ^{c)}	ベースライン	94.13±38.81 (39)
	治療期 52 週時	100.79±39.025 (37)
	治療期 52 週時の変化量	6.16±5.870 (37)
腹囲 (cm) ^{c)}	ベースライン	108.64±18.77 (39)
	治療期 52 週時	111.77±20.14 (37)
	治療期 52 週時の変化量	3.46±5.63 (37)

欠測値は除外された

a) 割合% (該当例数/評価例数)

b) BMI Z スコアの算出には WHO 基準 (2007) が用いられた

c) 平均値±標準偏差 (評価例数)

All Patient Cohort におけるベースラインから治療期 52 週までの BMI 変化率は表 43、体重に関連する主な副次評価項目等の結果は表 44 のとおりであった。

表 43 ベースラインから治療期 52 週までの BMI 変化率 (040 試験 All Patient Cohort : mITT 集団)

	全体集団		日本人部分集団	
	プラセボ群 (48 例)	本剤群 (94 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (8 例)
ベースラインの BMI (kg/m ²)	36.35±8.77 (48)	36.04±9.18 (94)	32.33±1.00 (4)	37.71±8.57 (8)
治療期 52 週時の BMI (kg/m ²)	37.24±9.50 (46)	28.99±7.45 (85)	31.79±0.88 (4)	31.62±7.92 (7)
ベースラインから治療期 52 週時 までの変化率 (%) ^{a)}	2.43 [0.55, 4.30]	−16.35 [−19.29, −13.42]	−0.94 [NE, NE]	−13.90 [−25.81, −1.99]
プラセボ群との群間差 (%) ^{a)}	−18.78 [−22.26, −15.29]		−12.96 [−25.25, −0.67]	

平均値±標準偏差 (評価例数)、変化率は最小二乗平均値 [95%信頼区間]、群間差は最小二乗平均値の差 [95%信頼区間]、NE : 推定不能、欠測値は除外された。

a) 治療期 52 週時の欠測値を多重代入法で補完した 100 組のデータセットに対して、投与群、年齢 (12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上)、日本人/非日本人を説明変数とした ANCOVA モデル (日本人部分集団では説明変数から日本人/非日本人を除外) を適用し、Rubin's rule を用いて算出された

表 44 体重に関連する主な副次評価項目等の結果 (040 試験 All Patient Cohort : mITT 集団)

評価項目		全体集団		日本人部分集団	
		プラセボ群 (48 例)	本剤群 (94 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (8 例)
治療期 52 週時の以下のいずれかの達成割合 ^{a)} ・ 0.2 以上 BMI Z スコア減少 (18 歳未満) ^{b)} ・ 5%以上 BMI 減少 (18 歳以上)		23.91 (11/46)	89.02 (73/82)	25.00 (1/4)	71.43 (5/7)
体重 (kg) ^{c)}	ベースライン	93.48±35.65 (48)	94.24±37.36 (94)	91.48±5.10 (4)	98.26±21.82 (8)
	治療期 52 週時	98.87±36.00 (46)	76.76±29.38 (85)	90.27±7.06 (4)	83.56±22.83 (7)
	治療期 52 週時の変化量	5.02±5.96 (46)	-17.04±17.28 (85)	-1.22±2.46 (4)	-16.85±17.29 (7)
腹囲 (cm) ^{c)}	ベースライン	108.14±17.56 (48)	107.13±20.93 (94)	102.25±5.01 (4)	106.40±10.79 (8)
	治療期 52 週時	110.99±19.69 (46)	95.03±19.04 (84)	100.45±7.89 (4)	97.24±14.38 (7)
	治療期 52 週時の変化量	3.13±5.98 (46)	-11.74±12.65 (84)	-1.80±3.13 (4)	-8.36±12.70 (7)

欠測値は除外された

a) 割合% (該当例数/評価例数)

b) BMI Z スコアの算出には WHO 基準 (2007) が用いられた

c) 平均値±標準偏差 (評価例数)

安全性について、All Patient Cohort (全体集団) において、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合は表 45、日本人部分集団においていずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合は表 46 のとおりであった。

表 45 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(040 試験 All Patient Cohort : 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (48 例)		本剤群 (94 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	91.7 (44)	68.8 (33)	100 (94)	88.3 (83)
皮膚色素過剰	8.3 (4)	2.1 (1)	56.4 (53)	54.3 (51)
悪心	25.0 (12)	12.5 (6)	55.3 (52)	50.0 (47)
嘔吐	18.8 (9)	2.1 (1)	38.3 (36)	29.8 (28)
頭痛	31.3 (15)	4.2 (2)	36.2 (34)	18.1 (17)
注射部位反応	22.9 (11)	22.9 (11)	23.4 (22)	23.4 (22)
下痢	20.8 (10)	8.3 (4)	21.3 (20)	12.8 (12)
注射部位そう痒感	16.7 (8)	16.7 (8)	17.0 (16)	16.0 (15)
注射部位紅斑	12.5 (6)	12.5 (6)	17.0 (16)	17.0 (16)
上気道感染	14.6 (7)	0	16.0 (15)	0
メラノサイト性母斑	6.3 (3)	4.2 (2)	14.9 (14)	13.8 (13)
腹痛	12.5 (6)	6.3 (3)	12.8 (12)	6.4 (6)
COVID-19	10.4 (5)	0	12.8 (12)	0
便秘	6.3 (3)	4.2 (2)	11.7 (11)	6.4 (6)
浮動性めまい	4.2 (2)	2.1 (1)	11.7 (11)	5.3 (5)
食欲減退	2.1 (1)	2.1 (1)	11.7 (11)	11.7 (11)
咳嗽	12.5 (6)	0	11.7 (11)	0
注射部位疼痛	14.6 (7)	14.6 (7)	11.7 (11)	11.7 (11)
上咽頭炎	14.6 (7)	0	11.7 (11)	0
口腔咽頭痛	4.2 (2)	0	10.6 (10)	0
疲労	10.4 (5)	2.1 (1)	10.6 (10)	6.4 (6)
注射部位硬結	4.2 (2)	4.2 (2)	8.5 (8)	8.5 (8)
胃腸炎	2.1 (1)	0	8.5 (8)	0
発熱	12.5 (6)	0	7.4 (7)	0
上腹部痛	14.6 (7)	0	7.4 (7)	5.3 (5)
注射部位浮腫	8.3 (4)	8.3 (4)	7.4 (7)	7.4 (7)
背部痛	2.1 (1)	0	7.4 (7)	0
インフルエンザ様疾患	6.3 (3)	0	6.4 (6)	0
関節痛	4.2 (2)	2.1 (1)	6.4 (6)	2.1 (2)
低ナトリウム血症	2.1 (1)	2.1 (1)	6.4 (6)	4.3 (4)
注射部位腫脹	2.1 (1)	2.1 (1)	5.3 (5)	5.3 (5)
皮膚乾燥	2.1 (1)	0	5.3 (5)	2.1 (2)
インフルエンザ	10.4 (5)	0	5.3 (5)	0
中耳炎	2.1 (1)	0	5.3 (5)	0
耳感染	0	0	5.3 (5)	0
抑うつ症状	10.4 (5)	0	5.3 (5)	0
うつ病	6.3 (3)	0	5.3 (5)	2.1 (2)
高ナトリウム血症	2.1 (1)	0	5.3 (5)	3.2 (3)
発疹	6.3 (3)	0	4.3 (4)	1.1 (1)
鼻閉	10.4 (5)	0	4.3 (4)	0
筋肉痛	6.3 (3)	2.1 (1)	4.3 (4)	2.1 (2)
尿路感染	6.3 (3)	0	3.2 (3)	0
四肢痛	8.3 (4)	0	3.2 (3)	0
副鼻腔炎	12.5 (6)	0	2.1 (2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8.3 (4)	0	2.1 (2)	0
ウイルス性胃腸炎	6.3 (3)	2.1 (1)	1.1 (1)	0
倦怠感	6.3 (3)	0	1.1 (1)	1.1 (1)
末梢性浮腫	6.3 (3)	0	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.25.1 or later

表 46 いずれかの群で2例以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(040 試験 All Patient Cohort、日本人部分集団：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (4 例)		本剤群 (8 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	100 (4)	50.0 (2)	100 (8)	100 (8)
悪心	25.0 (1)	25.0 (1)	87.5 (7)	87.5 (7)
皮膚色素過剰	0	0	62.5 (5)	62.5 (5)
上咽頭炎	75.0 (3)	0	62.5 (5)	0
注射部位反応	25.0 (1)	25.0 (1)	37.5 (3)	37.5 (3)
食欲減退	0	0	37.5 (3)	37.5 (3)
嘔吐	0	0	25.0 (2)	25.0 (2)
注射部位疼痛	0	0	25.0 (2)	25.0 (2)
浮動性めまい	0	0	25.0 (2)	25.0 (2)
副腎機能不全	0	0	25.0 (2)	0
蜂巣炎	0	0	25.0 (2)	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.25.1 or later

All Patient Cohort において、死亡例は本剤群 1 例（痙攣発作）⁴²⁾に認められたものの、本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、プラセボ群 3 例（頸動脈瘤、片頭痛発作重積/嘔吐、高ナトリウム血症、各 1 例）、本剤群 26 例（副腎機能不全 2 例（うち日本人 1 例）、COVID-19/高ナトリウム血症、高ナトリウム血症、急性副腎皮質機能不全、COVID-19、虫垂炎、胃腸炎/血中ナトリウム異常、限局性感染、下気道感染、ノロウイルス感染/レンサ球菌性敗血症、腎盂腎炎、ウイルス感染、意識変容状態、急性副腎皮質機能不全/大脳動脈狭窄、痙攣発作、低ナトリウム血症、吐血/蜂巣炎/意識消失、副腎機能不全/蜂巣炎（日本人）、霧視/悪心/嘔吐/頭痛、カテーテル留置部位びらん、胆嚢炎、アナフィラキシー反応、脳振盪、急性呼吸不全、高血圧、各 1 例）に認められ、本剤群の 1 例（高ナトリウム血症）は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 3 例（注射部位反応、呼吸困難、過敏症、各 1 例）、本剤群 5 例（皮膚色素過剰 2 例、胃食道逆流性疾患、悪心/嘔吐、注射部位そう痒感/筋痙縮/鼻漏、各 1 例）に認められ、このうちプラセボ群 2 例（注射部位反応、過敏症、各 1 例）及び本剤群 4 例（皮膚色素過剰 2 例、胃食道逆流性疾患、悪心/嘔吐、各 1 例）は副作用と判断された。

7.2.2 海外第III相試験（CTD5.3.5.4-7：033 試験＜2022 年 3 月～2024 年 3 月＞）

外国人の遺伝性肥満患者（表 47）（目標治験参加者数：10～15 例⁴³⁾）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。

42) 頭蓋咽頭腫、水頭症、てんかん、不全片麻痺、顔面不全麻痺、失語症、下垂体機能低下症、骨代謝障害、免疫系障害等の既往を有する 1 歳男性患者。治験薬投与中止の 19 日後に抗てんかん治療に抵抗性の強直間代発作が発現し、その後死亡した。当該事象について、死因はてんかんによるものと判断され、本剤との因果関係は否定された。

43) 主に臨床的及び実施可能性の観点に基づいて設定された。目標治験参加者数は治験実施計画書^{第 20 版}（20 年 月 日付）で約 10 名（POMC、PCSK1、または LEPR 遺伝子の両アレル変異を有する小児患者約 5 名、および BBS を有する小児患者約 5 名）とされたが、治験実施計画書^{第 20 版}（20 年 月 日付）で約 10～15 名（POMC、PCSK1、または LEPR 遺伝子の両アレル変異を有する小児患者約 5 名以上、および BBS を有する小児患者約 5 名以上）とされた。

表 47 主な選択基準及び除外基準

<主な選択基準>

- ・以下のいずれかに該当する
 - ① POMC、PCSK1 又は LEPR 遺伝子欠損症（米国臨床遺伝・ゲノム学会の基準に基づき病原性、病原性疑い又は臨床的意義不明と判断される両アレル変異が遺伝子検査により確認されている）
 - ② 以下のいずれも満たす BBS
 - 1) Beales 基準（J Med Genet 1999; 437-46）
 - 2) BBS 遺伝子のホモ接合性又は複合ヘテロ接合性の機能喪失型変異が遺伝学的に確認されている
- ・2歳以上6歳未満
- ・BMI が年齢及び性別に基づく 97 パーセンタイル以上かつ体重が 15kg 以上
- ・過食症の症状又は行動を有する

<主な除外基準>

- ・eGFR < 60 mL/min/1.73 m²
- ・悪性黒色腫又はその前駆病変に関する重要な皮膚所見
- ・悪性黒色腫の既往歴又は家族歴、あるいは眼皮膚白皮症の既往歴

本試験は、スクリーニング期（最長 8 週間）、投与期（52 週間）及び後観察期（4 週間）から構成された。

用法は、本剤を 1 日 1 回、投与部位（腹部、大腿部又は上腕部）に皮下投与（自己注射）とされた。開始用量は 0.5 mg とされ、2 週間毎に 0.5 mg ずつ、体重区分別の最高用量（20 kg 未満：0.5 mg、20 kg 以上 30 kg 未満：1.0 mg、30 kg 以上 40 kg 未満：1.5 mg、40 kg 以上：2.0 mg）⁴⁴⁾まで増量することとされた。

組み入れられた 12 例全例に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされ、安全性解析対象集団が有効性の解析対象集団とされた。治験中止例は 1 例（追跡不能）であった。

有効性について、主要評価項目⁴⁵⁾である投与 52 週時にベースラインから 0.2 以上の BMI Z スコア減少を達成した治験参加者の割合及びベースラインから投与 52 週時までの BMI 変化率の結果は表 48 のとおりであった。

表 48 投与 52 週時にベースラインから 0.2 以上の BMI Z スコア減少を達成した治験参加者の割合及びベースラインから投与 52 週時までの BMI 変化率（033 試験：安全性解析対象集団）

評価項目		本剤群（12 例）
投与 52 週時の 0.2 以上 BMI Z スコア減少達成割合 ^{a)}		83.3（10/12）
BMI（kg/m ² ） ^{c)}	ベースライン	29.92 ± 7.86（12）
	投与 52 週時	23.33 ± 5.96（11）
	投与 52 週時の変化率（%） ^{d)}	-18.38 [-27.04, -9.72]

変化率は平均値 [95%信頼区間]、欠測値は除外された。

a) 割合%（該当例数/評価例数）

b) BMI Z スコアの算出には WHO 基準（2007）が用いられた

c) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

d) 信頼区間は t 分布に基づいて算出された

体重に関連する主な副次評価項目の結果は、表 49 のとおりであった。

44) 0.5 mg に忍容性がない場合又は体重が 15 kg 未満に減少した場合は 0.25 mg に減量可能とされた

45) 主要評価項目は、治験実施計画書[■]版（20[■]年[■]月[■]日付け）では「有害事象の発現頻度、バイタルサイン、並びに骨年齢、Ages & Stages Questionnaires, third edition 及び臨床検査値のベースラインからの変化」とされていたが、治験実施計画書[■]版（20[■]年[■]月[■]日付け）で「0.2 以上 BMI Z スコア減少達成割合」に、治験実施計画書[■]版（20[■]年[■]月[■]日付け）で「投与 52 週時の 0.2 以上 BMI Z スコア減少達成割合」に、治験実施計画書[■]版（20[■]年[■]月[■]日付け）で「投与 52 週時にベースラインから 0.2 以上の BMI Z スコア減少を達成した治験参加者の割合及びベースラインから投与 52 週時までの BMI 変化率」に変更された。なお、試験の成功基準は規定されなかった。

表 49 体重に関連する主な副次評価項目の結果 (033 試験：安全性解析対象集団)

評価項目		本剤群 (12 例)
BMI Z スコア	ベースライン	8.03±4.44 (12)
	投与 52 週時	4.07±2.88 (11)
	投与 52 週時の変化量	-3.43±2.53 (11)
年齢及び性別に基づく BMI の 95 パーセンタイルに対する割合 (%)	ベースライン	165.13±44.10 (12)
	投与 52 週時	126.91±32.38 (11)
	投与 52 週時の変化量	-32.53±22.94 (11)
体重 (kg)	ベースライン	38.00±14.63 (12)
	投与 52 週時	31.09±9.80 (11)
	投与 52 週時の変化量	-4.04±5.39 (11)
腹囲 (cm)	ベースライン	79.51±17.74 (12)
	投与 52 週時	68.49±13.13 (11)
	投与 52 週時の変化量	-7.71±8.60 (11)

平均値±標準偏差 (評価例数)、欠測値は除外された。

安全性について、2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現割合は表 50 のとおりであった。

表 50 2 例以上発現した有害事象及びその副作用の発現状況
(033 試験、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (12 例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	100 (12)	100 (12)
皮膚色素過剰	75.0 (9)	75.0 (9)
嘔吐	58.3 (7)	25.0 (3)
上咽頭炎	41.7 (5)	0
上気道感染	33.3 (4)	0
注射部位内出血	33.3 (4)	33.3 (4)
注射部位そう痒感	33.3 (4)	33.3 (4)
発熱	33.3 (4)	0
転倒	33.3 (4)	0
メラノサイト性母斑	33.3 (4)	33.3 (4)
注射部位変色	25.0 (3)	25.0 (3)
咳嗽	25.0 (3)	8.3 (1)
COVID-19	16.7 (2)	0
インフルエンザ	16.7 (2)	0
中耳炎	16.7 (2)	0
レンサ球菌性咽頭炎	16.7 (2)	0
皮膚カンジダ	16.7 (2)	0
皮膚炎	16.7 (2)	0
疲労	16.7 (2)	0
注射部位紅斑	16.7 (2)	16.7 (2)
腹痛	16.7 (2)	16.7 (2)
下痢	16.7 (2)	8.3 (1)
皮膚擦過傷	16.7 (2)	0
鼻漏	16.7 (2)	0
食欲障害	16.7 (2)	0
多飲症	16.7 (2)	16.7 (2)
耳痛	16.7 (2)	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.26.1

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、提出された資料及び 7.R.1.1～7.R.1.3 の検討を踏まえると、本剤の aHO に対する臨床的に意義のある有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 第 III 相試験のデザインについて

申請者は、aHO に対する本剤の検証的試験である国際共同第III相試験（040 試験）のデザインについて、以下のように説明している。

040 試験は、aHO に対する標準治療薬がないことから、プラセボを対照とする並行群間二重盲検比較対照試験として実施した。対象患者については、先行する海外第 II 相試験（030 試験）では、本剤が海外において 6 歳以上の遺伝性肥満に対して承認されていたこと等も踏まえて、6 歳以上の小児及び成人の aHO 患者としており、その結果、小児及び成人のいずれにおいても本剤の体重減量効果が示唆され、忍容性に関する大きな課題もなかったこと、及び HO の主な原因疾患である頭蓋咽頭腫や毛様細胞性星細胞腫は 6 歳未満の小児でも認められていること（Neuro Oncology 2022; 24: iii1-iii38）も考慮し、4 歳以上の aHO 患者と設定した。有効性の主要評価項目について、体重を評価項目とした場合には、成長期の小児では成長に伴い体重減少効果が身長伸びや全体的な発育により相殺されて過小評価される可能性がある一方で、BMI は体重変化と直接関連し、全死亡率と相関が認められていること（Lancet 2009; 373: 1083-96）や FDA のガイダンス⁴⁶⁾等も参考に、ベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率を主要評価項目とした。ただし、小児に対しては、副次評価項目として BMI Z スコア等についても評価を行い、成長の影響を考慮した評価も行うこととした。

なお、040 試験は、目標治験参加者数である 120 例³⁶⁾を超えて組み入れを継続し、最初の 120 例が治療期（52 週間）を完了又は治験薬投与開始後に試験を中止した時点でデータベースを固定し、当該 120 例で構成される Pivotal Cohort を対象として有効性に関する主要解析を実施することとした。また、すべての治験参加者が治療期（52 週間）を完了又は治験薬投与開始後に試験を中止した時点で再度データベースを固定し、すべての治験参加者で構成される All Patient Cohort を対象に有効性に関する補足的解析及び安全性に関する解析を実施することとした。なお、040 試験の進捗状況及び本邦での開発開始時期の関係から、本邦からの治験参加者は Pivotal Cohort には含まれなかった。

機構は、申請者の説明を踏まえると、検証的試験である 040 試験の試験デザインをプラセボ対照二重盲検比較試験としたこと、主要評価項目をベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率としたこと、及び 4 歳以上の aHO 患者を対象としたことは妥当と考える。また、040 試験での盲検性が担保された集団である Pivotal Cohort には日本人治験参加者は含まれていないことについては開発時期を考慮すると致し方ないものと考えられる。以上より、本剤の有効性評価においては、040 試験の Pivotal Cohort の結果と共に、All Patient Cohort の全体集団及び日本人部分集団の結果も評価することとした。

なお、国際共同試験である 040 試験に本邦から参加したことの妥当性については、次項以降で引き続き議論する。

7.R.1.2 国際共同試験への参加の妥当性について

申請者は、国際共同第 III 相試験（040 試験）に本邦から参加可能と判断した理由について、以下のように説明している。aHO に関する外因性民族的要因について、040 試験の計画時、国内外のいずれにおいても、視床下部性腫瘍及びその治療のための手術又は放射線療法に伴う視床下部の損傷による急激な体重増加に基づく医学的な aHO の診断は同様であり、かつ aHO の病態に特異的な治療薬はなく、原発性肥満に準じた食事運動療法が行われていた。内因性民族的要因について、aHO での体重増加は、視床

46) Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Developing products for weight management. Draft Guidance. 2007.

下部の損傷、特に弓状核等の食欲及び体重の調節等に不可欠な領域の損傷と関連しており（Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 57-68）、国内外でその発症や全般的な疾患経過に顕著な差が生じることは想定されない。また、040 試験計画時点のアジア人 5 例のデータを含む本剤の PPK モデルを用いた検討において、人種の違いによる明らかな薬物動態への影響は認められなかった。以上を踏まえ、040 試験に本邦からも参加することとした。なお、040 試験の実施期間中に日本及び欧州の神経内分泌科及び脳神経外科の専門家によるコンセンサス文書が策定され、aHO の疾患概念は国内外で同様とされている（Endocr J 2026; 73: 341-53）。

機構は、以下のように考える。040 試験の開始時には、日本人への本剤の投与経験はなく、薬物動態の民族差に関する評価はなされていなかったものの、それ以外の内因性・外因性民族的要因の国内外差に関する申請者の説明は妥当と考える。ただし、040 試験での薬物動態を検討した結果、日本人において外国人と比較して本薬の曝露量が高くなる傾向が認められたことから（6.R.1 参照）、040 試験に日本から参加したことの妥当性は、040 試験の結果も踏まえて次項で議論する。

7.R.1.3 有効性の結果について

申請者は、以下のように説明している。

aHO 患者を対象とした 040 試験において、主要評価項目である、Pivotal Cohort におけるベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率について、プラセボに対する本剤の優越性が示された（表 41）。また、All Patient Cohort におけるベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率についても同様の傾向が認められた（表 43）。本疾患は体重がプラトーに達するまでは BMI が増加し続ける疾患であり、実際にプラセボ群では BMI が増加していることに対して、本剤群では BMI が減少したことは、本剤投与による臨床的意義を示す結果であると考ええる。また、主な副次評価項目等について、Pivotal Cohort と All Patient Cohort のいずれにおいても本剤群はプラセボ群と比較して、体重減少達成割合が高く、体重及び腹囲の減少の程度が大きい傾向が認められた（表 42 及び表 44）。

040 試験の日本人部分集団における有効性に関して、以下のように検討した。

本剤の薬物動態について、本薬の曝露量は外国人患者と比較して日本人患者で高い傾向が認められ、その要因はベースラインの体重の違いにあると考えた（6.R.1 参照）。040 試験における全体集団と日本人部分集団のベースラインの被験者背景は表 51 のとおりであり、全体集団と比較して日本人部分集団では、平均年齢が高い傾向が認められ、年齢区分別の平均体重は低い傾向が認められた。

表 51 ベースラインの参加者背景 (040 試験 All Patient Cohort : mITT 集団)

項目		全体集団		日本人部分集団	
		プラセボ群 (48 例)	本剤群 (94 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (8 例)
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	22.9±16.31	20.6±13.35	32.5±19.05	30.1±12.64
	18 歳以上 ^{a)}	43.8 (21)	47.9 (45)	75.0 (3)	100.0 (8)
	12 歳以上 18 歳未満 ^{a)}	31.3 (15)	30.9 (29)	25.0 (1)	0.0 (0)
	12 歳未満 ^{a)}	25.0 (12)	21.3 (20)	0.0 (0)	0.0 (0)
性別 ^{a)}	男性	35.4 (17)	42.6 (40)	50.0 (2)	12.5 (1)
	女性	64.6 (31)	57.4 (54)	50.0 (2)	87.5 (7)
体重 (kg)	平均値±標準偏差	93.48±35.65	94.24±37.36	91.48±5.10	98.26±21.82
	18 歳以上 ^{b)}	117.47±31.16 (21)	113.01±32.15 (45)	93.98±1.31 (3)	98.26±21.82 (8)
	12 歳以上 18 歳未満 ^{b)}	90.48±22.71 (15)	97.37±27.83 (29)	84.00 (1)	—
	12 歳未満 ^{b)}	55.24±17.41 (12)	47.48±12.02 (20)	—	—
BMI (kg/m ²)	平均値±標準偏差	36.35±8.77	36.04±9.18	32.33±1.00	37.71±8.57
	18 歳以上 ^{b)}	40.94±9.34 (21)	39.82±9.51 (45)	31.94±0.74 (3)	37.71±8.57 (8)
	12 歳以上 18 歳未満 ^{b)}	35.42±6.58 (15)	35.64±7.24 (29)	33.52 (1)	—
	12 歳未満 ^{b)}	29.49±4.69 (12)	28.11±5.07 (20)	—	—
BMI Z-score (18 歳未満) ^{b)}		3.41±1.28 (27)	3.69±1.81 (49)	2.66 (1)	—
ウエスト周囲長 (cm)		108.14±17.56	107.13±20.93	102.25±5.01	106.40±10.79

平均値±標準偏差、—：該当なし

a) 各群において該当する参加者の割合% (該当例数)

b) 平均値±標準偏差 (該当例数)、該当例数が 1 例以下の場合は個別値 (該当例数)

040 試験の All Patient Cohort におけるベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率について、日本人部分集団での結果は全体集団の結果と同様の傾向であった (表 43)。また、040 試験における主な参加者背景について、それぞれを因子とした部分集団別にベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率を検討した結果は表 52 のとおりであり、患者数が少なく厳密な評価は困難であるが、ベースライン時の BMI が低いほど、BMI の変化率は低値を示す傾向が認められた。

表 52 主な参加者背景の違いによるベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率の比較
(040 試験 All Patient Cohort : mITT 集団)

項目		全体集団		日本人部分集団	
		プラセボ群 (48 例)	本剤群 (94 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (8 例)
年齢	18 歳以上	1.85 [0.22, 3.47] (21)	-16.77 [-21.37, -12.16] (45)	-0.60 [-7.34, 6.14] (3)	-13.56 [-25.56, 0.44] (8)
	12 歳以上 18 歳未満	4.06 [0.81, 7.30] (15)	-15.30 [-20.07, -10.54] (29)	-4.69 [NE, NE] (1)	NE [NE, NE] (0)
	12 歳未満	1.78 [-4.21, 7.78] (12)	-17.17 [-23.66, -10.68] (20)	NE [NE, NE] (0)	NE [NE, NE] (0)
BMI (kg/m ²)	30 未満	-1.52 [-8.41, 5.37] (9)	-12.93 [-19.36, -6.50] (19)	NE [NE, NE] (0)	NE [NE, NE] (0)
	30 以上 35 未満	0.89 [-2.77, 4.56] (15)	-13.42 [-17.98, -8.85] (37)	-1.63 [-6.42, 3.17] (4)	-4.71 [-16.88, 7.47] (5)
	35 以上 40 未満	4.30 [2.55, 6.05] (11)	-17.68 [-24.29, -11.08] (17)	NE [NE, NE] (0)	-46.78 [NE, NE] (1)
	40 以上	3.61 [1.02, 6.20] (13)	-22.48 [-28.51, -16.45] (21)	NE [NE, NE] (0)	-19.09 [-60.83, 22.66] (2)

単位：％、最小二乗平均値 [95%信頼区間] (該当例数)、NE：推定不能

機構は、以下のように考える。aHO 患者を対象とした 040 試験の Pivotal Cohort において、ベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、副次評価項目等も主要評価項目を支持する結果であった。また、年齢別及びベースラインの BMI 別の有効性についても、特段の傾向は認められなかった。All Patient Cohort における日本人部分集団における本剤の有効性については、日本人部分集団の例数は限られるものの、All Patient Cohort の全体集団と大きく異なる成績は得られておらず、得られた結果を踏まえると 040 試験に本邦から参加したことも妥当であったものと考ええる。以上に加え、Pivotal Cohort 及び All Patient Cohort におけるベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率の群間差も考慮すると、040 試験の成績等から本剤の有効性は示されているものと判断でき、日本人の aHO 患者に対しても、本剤は臨床的に意義がある有効性が期待できるものと考ええる。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。

aHO患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（030試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（040試験）における有害事象の発現状況は表53のとおりであった。死亡例は、040試験の本剤群1例（痙攣発作）⁴²⁾に認められたものの、本剤との因果関係は否定された。040試験において、重篤な有害事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。認められた主な事象は、皮膚色素過剰、メラノサイト性母斑、悪心や嘔吐等の胃腸障害、頭痛、注射部位反応であった。重篤な副作用は、040試験の本剤群1例（高ナトリウム血症）⁴⁷⁾に認められたが、本剤の休薬や補液の投与等により回復した。投与中止に至った有害事象は、030試験の2例（皮膚色素過剰、肝酵素上昇、各1例）及び040試験のプラセボ群3例（注射部位反応、呼吸困難、過敏症、各1例）及び本剤群5例（皮膚色素過剰2例、胃食道逆流性疾患、悪心/嘔吐、注射

47) パソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の既往を有する 11 歳男性患者

部位そう痒感/筋痙縮/鼻漏、各1例)に認められた。投与中止に至った副作用は、030試験の2例(皮膚色素過剰、肝酵素上昇、各1例)及び040試験のプラセボ群2例(注射部位反応、過敏症、各1例)及び本剤群4例(皮膚色素過剰2例、胃食道逆流性疾患、悪心/嘔吐、各1例)であったが、いずれも転帰は軽快又は回復であった。

日本人部分集団と全体集団の間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

皮膚色素過剰、胃腸障害、注射部位反応を含む、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえて着目する必要があると判断した個別の事象について7.R.2.1～7.R.2.6で検討した結果も踏まえ、aHO患者における本剤の忍容性は認められると判断した。

表 53 有害事象の発現状況 (030 試験及び 040 試験 All Patient Cohort : 安全性解析対象集団)

	030 試験	040 試験 (All Patient Cohort)			
		全体集団		日本人部分集団	
		プラセボ群 (48 例)	本剤群 (94 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (8 例)
すべての有害事象	100.0 (18)	91.7 (44)	100.0 (94)	100.0 (4)	100.0 (8)
すべての副作用	83.3 (15)	68.8 (33)	88.3 (83)	50.0 (2)	100.0 (8)
死亡	0	0	1.1 (1)	0	0
重篤な有害事象	5.6 (1)	6.3 (3)	27.7 (26)	0	25.0 (2)
投与中止に至った有害事象	11.1 (2)	6.3 (3)	5.3 (5)	0	0

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。aHO患者を対象とした国際共同第III相試験(040試験)の本剤群では死亡例が1例認められているが、当該症例で生じた事象は合併症に起因するものと考えられ、本剤との因果関係は否定されている。また、040試験の本剤群ではプラセボ群と比較して重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、因果関係が否定されなかった症例は高ナトリウム血症の1例のみであり、転帰は回復であった。加えて、全体集団と比較して日本人部分集団の有害事象の発現状況に異なる傾向は認められていない。以上の検討等に加えて、重篤な有害事象として認められた主な事象である皮膚色素過剰、胃腸障害及び注射部位反応を含む本剤投与時に注目すべき有害事象に関して「7.R.2.1 皮膚色素過剰関連事象及び黒色腫」～「7.R.2.6 副腎機能不全」の項で個別に検討した結果、適切な注意喚起がなされた上であれば、aHO患者における本剤の安全性は管理可能であり、得られる有効性を踏まえれば臨床的に許容可能と判断した。

7.R.2.1 皮膚色素過剰関連事象及び黒色腫

申請者は、以下のように説明している。040 試験における皮膚色素過剰関連事象⁴⁸⁾の発現状況及び全体集団の本剤群の5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 54 のとおりであった。皮膚色素過剰関連事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、重篤又は重度の事象は認められなかったものの、投与中止に至った皮膚色素過剰関連の副作用が本剤群2例(皮膚色素過剰2例)に認められた。030 試験において、皮膚色素過剰関連事象の発現割合は33.3% (6/18 例)であり、投与中止に至った皮膚色素過剰関連の副作用は1例(皮膚色素過剰)に認められた。030 試験及び040 試験において認められた投与中止に至った皮膚色素過剰関連の副作用について、転帰はいずれも回復であった。なお、メラノサイト性母斑が040 試験において、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたが、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

48) MedDRA PT の皮膚色素過剰、皮膚変色、爪色素沈着、雀卵斑、歯肉変色、色素沈着障害、口唇色素沈着に該当する事象

表 54 皮膚色素過剰関連事象の発現状況 (040 試験 All Patient Cohort : 安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人部分集団	
	プラセボ群 (48 例)	本剤群 (94 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (8 例)
皮膚色素過剰関連事象	10.4 (5)	58.5 (55)	0	62.5 (5)
皮膚色素過剰	8.3 (4)	56.4 (53)	0	62.5 (5)

発現割合% (発現例数)

黒色腫について検討した結果、040 試験において黒色腫の有害事象は認められなかった。海外での遺伝性肥満患者を対象とした臨床試験及び本剤の市販後において、本剤の投与を受けた BBS 患者 2 例に黒色腫が認められたが、本剤との因果関係は否定されている。

皮膚色素過剰関連事象は本薬の MC1R に対する副次的な薬理作用に関連すると考えられ、非臨床試験においても皮膚の色素沈着が認められているものの、回復性が認められている。また、実施した非臨床試験ではメラノサイトの増加は認められておらず、MC1R の活性化が悪性黒色腫のリスクを増加させることはないとの報告 (J Eur Acad Dermatol Venereol 2025; 39: 39-51) もある (3.R.2 参照)。以上を踏まえると、本剤投与による皮膚色素過剰について、臨床的に大きく懸念される事象は発生しないものと考えるが、添付文書において、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に皮膚色素性病変のモニタリングを行う旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。040 試験において本剤群における皮膚色素過剰関連事象の発現割合はプラセボ群に比較して高く、薬理作用から予測できる事象であることから、皮膚色素過剰関連事象は本剤投与によるリスクと考えられる。ただし、臨床試験においては、重篤な有害事象は生じておらず、回復性が認められている。また、非臨床試験においても回復性が認められていることも考慮すると、本剤による皮膚色素過剰関連事象は臨床的には許容可能と判断する。黒色腫については、申請者の説明を踏まえると、現時点において、本剤投与により悪性黒色腫のリスクが増加することを示唆する情報は得られていないものとする。以上を踏まえ、添付文書においては、定期的に全身の皮膚をモニタリングする旨を注意喚起することが適切と考える。

7.R.2.2 胃腸障害関連事象

申請者は、以下のように説明している。040 試験における胃腸障害関連事象⁴⁹⁾の発現状況及び全体集団の本剤群の 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 55 のとおりであった。胃腸障害関連事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、プラセボ群においても aHO の病態に関連していると考えられる胃腸障害が一定の割合で認められた。プラセボ群と比較して本剤群では悪心及び嘔吐の発現割合が高かった。投与中止に至った胃腸障害関連事象は、本剤群 2 例 (胃食道逆流性疾患、悪心/嘔吐) に認められ、いずれも副作用と判断されたものの、認められた事象は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。030 試験における胃腸障害関連事象の発現割合は 77.8% (14/18 例) であり、投与中止に至った事象は認められなかった。悪心及び嘔吐を含む胃腸障害関連事象は遺伝性肥満患者を対象とした試験を含む本剤の他の臨床試験の本剤群においても認められており、その大部分は主に治療初期に発現し、一過性の事象であった。以上に加え、本剤は忍容性に応じ

49) MedDRA PT の悪心、嘔吐、下痢、腹痛、上腹部痛、便秘、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、齲歯、口内乾燥、消化不良、おくび、歯痛、下腹部痛、肛門出血、硬便、軟便、鼓腸、排便回数増加、胃腸障害、消化器痛、歯肉変色、歯肉痛、吐血、血便排泄、痔核、口腔内痛、口唇色素沈着、レッチング、口内炎、埋伏歯、食道静脈瘤に該当する事象

て用量漸増を行い、患者の症状、忍容性及び本剤に対する反応性等に応じて用量を適宜増減する規定と
していることも踏まえると、胃腸障害に関して臨床的に問題となるような大きな懸念はないと考える。

ただし、aHO 患者では、視床下部や下垂体機能の障害に伴う副腎機能不全を合併する場合があります、副
腎皮質刺激ホルモン欠損症を含む副腎機能不全を合併する患者では、日常的な維持療法として糖質コル
チコイド製剤を経口投与されていることが多い。胃腸障害の症状が強く、糖質コルチコイド製剤の服用
が困難な場合には、急性副腎皮質機能不全を予防するために非経口投与（静脈内又は筋肉内）による糖
質コルチコイド製剤の投与等の措置が必要となることから、添付文書において、副腎機能不全を合併す
る患者に対しては、胃腸障害を含む急性副腎皮質機能不全に関連する症状が生じた場合には、適切な対
応をとる旨の注意喚起を行う。

表 55 胃腸障害関連事象の発現状況（040 試験 All Patient Cohort：安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人部分集団	
	プラセボ群 (48 例)	本剤群 (94 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (8 例)
胃腸障害関連事象	56.3 (27)	75.5 (71)	25.0 (1)	100.0 (8)
悪心	25.0 (12)	55.3 (52)	25.0 (1)	87.5 (7)
嘔吐	18.8 (9)	38.3 (36)	0	25.0 (2)
下痢	20.8 (10)	21.3 (20)	0	12.5 (1)
腹痛	12.5 (6)	12.8 (12)	0	0
便秘	6.3 (3)	11.7 (11)	0	0
上腹部痛	14.6 (7)	7.4 (7)	0	0

発現割合%（発現例数）

機構は、以下のように考える。胃腸障害は aHO の病態に関連して認められる事象でもあるものの、040
試験において、プラセボ群と比較し本剤群で胃腸障害関連事象の発現割合が高く、投与中止に至った胃
腸障害関連事象も認められている。しかしながら、040 試験で認められた事象の大部分は軽度又は中等
度であったこと、本剤は忍容性に応じて用量漸増を行い、患者の症状、忍容性及び本剤に対する反応性
等に応じて用量を適宜増減する規定とすることに加え、認められた有効性を考慮すると、本剤の胃
腸障害関連事象のリスクは許容できるものと判断する。ただし、忍容性に応じた適切な漸増及び用量調
節等が行われるよう、臨床試験における胃腸障害の発現状況については、医療現場に情報提供する必要
がある。

副腎機能不全を合併する患者への本剤の投与に際して、胃腸障害が認められた場合には、患者の状態
に応じて本剤の休薬又は減量が必要と考えられ、また、症状によっては糖質コルチコイド製剤の非経口
投与が必要となると考えられる。したがって、添付文書において、これらの方策について注意喚起する
と共に、情報提供資料も用いて情報提供を行うことが適切である。

7.R.2.3 注射部位反応関連事象

申請者は、以下のように説明している。040 試験における注射部位反応関連事象⁵⁰⁾の発現状況及び全
体集団の本剤群の 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 56 のとおりであった。注射部位反応
関連事象の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であった。認められた注射部位反応関連事象の重症
度は、いずれも軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った注射部位反
応関連事象は、プラセボ群 1 例（注射部位反応）、本剤群 1 例（注射部位そう痒感）に認められ、この
うちプラセボ群 1 例（注射部位反応）は副作用と判断されたが、転帰は回復であった。030 試験におけ

50) MedDRA PT の注射部位反応、注射部位そう痒感、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位浮腫、注射部位硬結、注射部位内出血、
注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位腫瘤、注射部位変色、注射部位知覚低下、注射部位結節に該当する事象

る注射部位反応関連事象の発現割合は 27.8% (5/18 例) であり、投与中止に至った事象は認められなかった。以上より、本剤投与時の注射部位反応関連事象は臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

表 56 注射部位反応関連事象の発現状況 (040 試験 All Patient Cohort : 安全性解析対象集団)

	全体集団		日本人部分集団	
	プラセボ群 (48 例)	本剤群 (94 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (8 例)
注射部位反応関連事象	54.2 (26)	54.3 (51)	25.0 (1)	50.0 (4)
注射部位反応	22.9 (11)	23.4 (22)	25.0 (1)	37.5 (3)
注射部位紅斑	12.5 (6)	17.0 (16)	0	12.5 (1)
注射部位そう痒感	16.7 (8)	17.0 (16)	0	0
注射部位疼痛	14.6 (7)	11.7 (11)	0	25.0 (2)
注射部位硬結	4.2 (2)	8.5 (8)	0	0
注射部位浮腫	8.3 (4)	7.4 (7)	0	0
注射部位腫脹	2.1 (1)	5.3 (5)	0	0

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。非臨床試験において、本剤の投与部位に炎症性変化が認められたものの (5.R.1 参照)、提出された臨床試験における注射部位反応関連事象の発現状況を踏まえると、本剤による注射部位反応に関連した臨床的な懸念は小さいものと判断した。

7.R.2.4 性的興奮障害関連事象

申請者は、以下のように説明している。040 試験における性的興奮障害関連事象⁵¹⁾の発現状況及び全体集団の本剤群の 5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表 57 のとおりであった。性的興奮障害関連事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、本剤群において認められた事象はすべて非重篤で、重度な事象や投与中止に至った事象は認められなかった。年齢別の発現割合に一定の傾向は認められず、性別では女性より男性で発現割合が高い傾向が認められた。030 試験における性的興奮障害関連事象の発現割合は 16.7% (3/18 例) であり、投与中止に至った事象は認められなかった。MC4R 経路の活性化は、陰茎勃起等の行動変化と関連することが報告されており (N Engl J Med 2009; 360: 44-52、Brain Res Bull 2000; 51: 425-31 等)、本剤の投与対象には二次性徴前の小児 aHO 患者も含まれることを考慮し、添付文書及び情報提供資料において、本剤投与時に陰茎勃起が生じる可能性があり、勃起が持続する患者は医療機関を受診するよう注意喚起を行う。

表 57 性的興奮障害関連事象の発現状況 (040 試験 All Patient Cohort : 安全性解析対象集団)

		全体集団		日本人部分集団	
		プラセボ群 (48 例)	本剤群 (94 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (8 例)
性的興奮障害関連事象		4.2 (2)	13.8 (13)	0	0
年齢	18 歳以上	4.8 (1/21)	13.3 (6/45)	0	0
	12 歳以上 18 歳未満	— (0/15)	6.9 (2/29)	0	0
	12 歳未満	8.3 (1/12)	25.0 (5/20)	0	0
性別	男性	11.8 (2/17)	20.0 (8/40)	0	0
	女性	— (0/31)	9.3 (5/54)	0	0
勃起増強		5.9 (1) ^{a)}	10.0 (4) ^{b)}	0	0
自発陰茎勃起		5.9 (1) ^{a)}	7.5 (3) ^{b)}	0	0

発現割合% (発現例数) 又は発現割合% (発現例数/該当例数)、—: 算出不能

a) 男性の治験参加者 (17 例) に対する割合

b) 男性の治験参加者 (40 例) に対する割合

51) MedDRA PT の勃起増強、生殖器痛、自発陰茎勃起、勃起不全、リビドー減退、外陰陰不快感に該当する事象

機構は、以下のように考える。040 試験で認められた性的興奮障害関連事象について、重篤な事象は認められなかったものの、年齢や性別を問わず認められている事象であり、本薬の薬理作用から想定される事象であることから、性的興奮障害関連事象は本剤投与によるリスクと考えられる。以上を踏まえ、添付文書及び情報提供資料において、陰茎勃起のリスクについて十分に情報提供するとともに、勃起の持続が認められた場合は医療機関を受診するよう注意喚起を行うことが適切である。

7.R.2.5 精神障害関連事象

申請者は、以下のように説明している。肥満を有する者では、体重が正常な者と比較してうつ病又は自殺念慮が発現する可能性が高いことや肥満が将来的にうつ病の増加と関連していることが報告されていること（Endocrinol Metab Clin North Am 2016; 45: 677-88、Obes Rev 2011; 12: e438-53 等）を踏まえ、040 試験では、うつ病等の精神疾患や自殺企図等の既往のある患者を除外した。040 試験における精神障害関連事象⁵²⁾の発現状況及び全体集団の本剤群の 5%以上に認められた有害事象の発現状況は表 58 のとおりであり、精神障害関連事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群とで同程度で、認められた精神障害はすべて非重篤で、重度な事象や投与中止に至った事象は認められなかった。なお、精神障害関連事象が発現した治験参加者における精神障害の既往の有無は、プラセボ群（既往あり：10 例、既往なし：4 例）と本剤群（既往あり：15 例、既往なし：10 例）で大きな違いは認められなかった。030 試験における精神障害関連事象の発現割合は 5.6%（1/18 例）であり、投与中止に至った事象は認められなかった。以上より、本剤投与により精神障害に関する懸念を示唆する結果は得られていないものとする。ただし、本剤の製造販売後調査において、うつ病（自殺念慮を含む）の発現状況の検討を行う。

表 58 精神障害関連事象の発現状況（040 試験 All Patient Cohort：安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人部分集団	
	プラセボ群 (48 例)	本剤群 (94 例)	プラセボ群 (4 例)	本剤群 (8 例)
精神障害関連事象	29.2 (14)	26.6 (25)	0	12.5 (1)
抑うつ症状	10.4 (5)	5.3 (5)	0	0
うつ病	6.3 (3)	5.3 (5)	0	0

発現割合%（発現例数）

機構は、040 試験では、うつ病等の精神疾患や自殺企図等の既往のある患者は除外されており、それらの患者におけるリスクは不明であるが、本剤投与による精神神経関連事象の発現割合の明らかな増加は認められなかったこと等も踏まえると、現時点においては、本剤投与によるうつ病や自殺に関する明確なリスクは示されていないものとする。

7.R.2.6 副腎機能不全

申請者は、以下のように説明している。040 試験において副腎機能不全（本剤群 3 例、うち日本人 2 例）及び急性副腎皮質機能不全（本剤群 3 例）が認められ、030 試験において、副腎機能不全関連事象は認められなかった。040 試験において認められた副腎機能不全はいずれも重篤な事象であったが、発現した治験参加者はいずれも副腎機能不全の既往を有しており、本剤との因果関係は否定されている。aHO 患者では、視床下部や下垂体機能の障害に伴う副腎機能不全を合併する場合があります、食事・水分摂取量の変化や感染症等の併発といった臨床状態の変動により症状が顕在化する可能性が考えられることから、副腎機能不全は本剤投与に伴うリスクとまでは位置付けられないと判断した。

52) SOC「精神障害」

機構は、以下のように考える。040 試験において、重篤な副腎機能不全及び急性副腎皮質機能不全が発現した症例はいずれも副腎機能不全の既往を有していたものの、これらの事象は本剤群のみに認められていた。これらの事象が aHO 患者の基礎疾患や併存疾患に関連して生じた可能性はあるとの申請者の説明は一定の理解はでき、また、得られた情報は限られることを考慮すると、現時点では副腎機能不全の発現又は増悪が本剤投与によるリスクであるとまでは明確には判断できないものの、製造販売後調査においても、引き続き、当該事象の発現状況について情報収集する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。aHOは、視床下部の解剖学的損傷に伴い、急激で重度かつ持続性の体重増加をもたらす疾患であり、急激で重症かつ持続性の体重増加を特徴とする重度の肥満を呈する。また、aHOにおける体重増加は、視床下部の損傷後6～12カ月の間に最も著明であり、一般に生活習慣の改善は奏効せず、プラトー状態に達するまで8～12年間持続する（Neuro Oncol 2015; 17: 1029-38、Endocrinol Metab Clin North Am 2020; 49: 533-52）。本邦において、aHOを効能・効果とする薬剤は承認されていない。

本剤は、MC4R アゴニストであり、MC4R に結合して MC4R を活性化することにより、aHO 患者における空腹感を抑制し、エネルギー消費量を改善させることで体重減少効果を示すことが期待される（3.R.1 参照）。aHO 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（040 試験）の結果、本剤の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられた（「7.R.2 参照」）ことから、本剤は aHO に対する新たな治療選択肢になり得ると考える。

本剤の投与対象及び効能・効果について、040試験の選択基準と近年策定されたコンセンサス文書（Endocr J 2026; 73: 341-53）に基づくaHO診断基準は、いずれも以下の①～③の要素を含んでいる。

- ① 視床下部の損傷を有すること
- ② 視床下部の損傷と時間的に関連した体重増加が認められること
- ③ 肥満状態であること

040試験の選択基準とコンセンサス文書に基づくaHOの診断基準の主な相違点は、③（肥満状態であること）の数値基準である。040試験では、18歳未満はBMIが年齢及び性別に基づく95パーセンタイル値以上、18歳以上はBMIが30 kg/m²以上と設定していた一方で、コンセンサス文書では、小児はBMI 標準偏差スコアが+2.0（標準偏差）以上、成人はBMIが25 kg/m²以上又は30 kg/m²以上（人種や民族的特性によって異なる）とされており、東アジア人では25 kg/m²以上がより適切とされている。BMIが25 kg/m²以上30 kg/m²未満の患者における有効性については、以下のように検討した。本剤の薬理作用は、MC4Rを介した経路の機能回復に依存し、BMIの絶対値には影響されないものと想定される。また、本剤を用いた臨床試験のうち、2試験において2例（うち1例はaHO患者（040試験）、1例は遺伝性肥満患者）のBMIが25 kg/m²以上30 kg/m²未満の患者に対して本剤が投与されており、aHO患者ではベースライン時のBMIは29.8 kg/m²であったが、投与終了時は26.5 kg/m²であり、ベースラインから10.8%の低下が認められた。遺伝性肥満患者は、投与16週時点で有害事象（咳嗽）により投与中止に至ったものの、投与期間中のBMIはベースライン時から減少した。また、040試験において、試験期間中にBMIが30 kg/m²未満となった参加者のBMIの推移を確認した結果、BMIが30 kg/m²未満となった以降に有効性が減弱する明らかな傾向は認められなかったことから、本剤の投与対象としてBMIが30 kg/m²以上の患者に限定する必要はないものとする。なお、現在、本邦においても関連学会によるHOの診療ガイドラインが作成中とされており、

本剤の投与対象は当該診療ガイドラインに基づくaHO患者とすることが適切と考える。

以上より、本邦において、aHOと診断される患者集団と040試験の参加者に本質的な差異はないものとする。以上より、効能・効果は「後天性視床下部性肥満」とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。040試験において本剤の有効性が示され(7.R.1参照)、適切な注意喚起がなされた上であれば本剤の安全性は管理可能と考える(7.R.2参照) ことに加え、本邦においてaHOを効能・効果とする薬剤は承認されていない状況も踏まえると、aHOに対する新たな治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義は高いものとする。

また、040試験の対象患者と本邦においてaHOと診断される患者集団に関して、本質的な差異はないとする申請者の説明は理解できる。加えて、040試験の選択基準とコンセンサス文書に基づくaHOの診断基準における肥満に関するBMIの基準の下限値が厳密には異なることについて、以下の点を考慮すると、ベースライン時のBMIが25 kg/m²以上30 kg/m²未満の患者においても本剤の有効性は期待できるものとする。

- 040試験の結果、ベースライン時のBMIが低いほどBMIの変化率が低値を示す傾向は認められたものの、ベースライン時のBMIが低い集団でもBMIの減少は認められていること(表52)
- 急激かつ重度の体重増加を来すというaHOの病態
- MC4Rを介した経路の回復により空腹感を抑制し、エネルギー消費量を改善させるという本剤の作用機序
- 040試験におけるBMIが30 kg/m²未満の投与経験や本剤投与中にBMIが30 kg/m²未満となった患者の体重の推移

以上より、本剤の効能・効果を「後天性視床下部性肥満」とすることは妥当であると判断する。ただし、添付文書においては、040試験の選択除外基準について情報提供することが適切であり、製造販売後調査においても特に投与開始時のBMIが30 kg/m²未満の患者における有効性及び安全性について情報収集することが適切と考える。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。6歳以上のaHO患者を対象とした探索的試験である海外第II相試験(030試験)では、本剤の海外における遺伝性肥満患者を対象とした臨床試験での設定に基づき、開始用量を、16歳未満は1.0 mg、16歳以上は2.0 mgとし、2週間毎に1.0 mgずつ、3.0 mgまで増量することとし、その結果、本剤の体重減量効果が示唆され、忍容性に関する大きな課題もなかった。4歳以上のaHO患者を対象とした国際共同第III相試験(040試験)では、030試験及び本剤の海外における遺伝性肥満患者を対象とした臨床試験等の設定に基づき、開始用量を0.5 mgとし、年齢及び体重区分別の用量漸増法(表40)に従い忍容性に応じて最高用量まで増量することとした。さらに、腎機能障害を合併するaHO患者に対しては、腎機能障害を有する者における本剤投与時の薬物動態を検討する海外第I相試験(029試験)の結果や重度腎機能障害を合併する12歳以上の遺伝性肥満患者に対して海外で承認されていた用法・用量等を踏まえ、重度腎機能障害を合併する12歳以上の患者に対する用法・用量を設定した(表40参照)。なお、12歳未満の重度腎機能障害を合併する患者は040試験からは除外した。

040試験における本剤の投与開始8週間までの最高用量別のベースラインから治療期52週時までのBMI変化率は表59のとおりであり、一部の用量では患者数が限られており厳密な評価は困難であるものの、用量別で有効性が異なる傾向は認められなかった。

表 59 投与開始 8 週間までの最高用量別のベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率 (040 試験 All Patient Cohort : mITT)

投与開始 8 週間 までの最高用量	全体集団 本剤群 (94 例)	日本人部分集団 本剤群 (8 例)
1.5 mg	-17.66±12.83 (18)	-3.40 ^{a)}
2 mg	-24.31±9.24 (11)	-8.61 ^{a)}
2.5 mg	-14.84±11.75 (3)	-15.80 ^{a)}
3.0 mg	-14.63±15.16 (62)	-16.14±21.37 (5)

単位：%、平均値±標準偏差（評価例数）

a) 1例

また、投与開始8週間までの最高用量別の有害事象の発現状況は表60のとおりであり、用量別で有害事象の発現状況が異なる傾向は認められなかった。

表 60 投与開始 8 週間までの最高用量別の有害事象の発現状況 (040 試験 All Patient Cohort : 安全性解析対象集団)

投与開始 8 週間 までの最高用量	全体集団 本剤群				日本人部分集団 本剤群			
	1.5 mg (18)	2.0 mg (11)	2.5 mg (3)	3.0 mg (62)	1.5 mg (1)	2.0 mg (1)	2.5 mg (1)	3.0 mg (5)
すべての有害事象	100.0 (18)	100.0 (11)	100.0 (3)	100.0 (62)	100.0 (1)	100.0 (1)	100.0 (1)	100.0 (5)
すべての副作用	88.9 (16)	90.9 (10)	100.0 (3)	87.1 (54)	100.0 (1)	100.0 (1)	100.0 (1)	100.0 (5)
死亡	0	0	0	1.6 (1)	0	0	0	0
重篤な有害事象	44.4 (8)	27.3 (3)	0	24.2 (15)	0	100.0 (1)	0	20.0 (1)
投与中止に至った有害事象	5.6 (1)	0	0	6.5 (4)	0	0	0	0

発現割合%（発現例数）

以上の結果も踏まえると、本剤の申請用法・用量は 040 試験の用法・用量（表 40）に基づき設定することが適切と考えた。ただし、040 試験の本剤群に組み入れられた 6 歳未満の患者数は 2 例で、かついずれも体重 30 kg 以上と限られていること、及び 040 試験には中等度又は重度の腎機能障害を合併する患者は組み入れられなかったことから、6 歳未満及び中等度又は重度の腎機能障害を合併する患者については、PPK モデル（6.2.6 参照）に基づくシミュレーションによる検討（6.R.2 及び 6.R.3 参照）を踏まえて推奨用法・用量を設定した。

機構は、以下のように考える。040 試験において本剤の有効性は示され、安全性についても認められた有効性を踏まえると許容可能であった。加えて、040 試験では年齢及び体重区分別の用量漸増法（表 40）に従い忍容性に応じて最高用量まで漸増する計画であり、投与開始 8 週間までの最高用量別のベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率に特定の傾向は認められず、投与開始 8 週間までの最高用量別の安全性についても特段懸念する結果は認められなかった。したがって、基本的には、本剤の用法・用量は、040 試験での規定（表 40）のとおり、低用量から漸増する用法を設定することが適切と考える。

ただし、小児患者のうち、特に 6 歳未満の患者については、040 試験に組み入れられた 6 歳未満の参加者における有効性及び安全性について特段の懸念は認められていないことは確認したものの、参加者数が 2 例と少なくいずれも体重が 30 kg 以上であり、体重 30 kg 未満の患者は組み入れられていない。以下の点を踏まえると、6 歳未満の患者についても用量を設定することは可能と判断するが、6 歳未満の患者における有効性及び安全性、用法・用量の適切性については、必ずしも十分な情報が得られているとは言い難いことから、製造販売後調査において十分情報収集する必要がある。

- PPK モデルに基づくシミュレーションでは 6 歳未満の患者での曝露量は、18 歳以上の患者と比較して高値を示すと推測されているものの、安全性の観点からは提示された用法・用量に大きな問題はないと考えられること (6.R.2)。
- 忍容性に応じて低用量から漸増する用法・用量であり、適宜増減することが規定されていること。

また、040 試験には中等度又は重度の腎機能障害を合併する患者は組み入れられず、PPK モデルに基づくシミュレーションにより、中等度又は重度の腎機能障害を合併する各年齢区分の患者における曝露量が検討された結果、表 31～表 33 に示す投与量を投与した場合、以下のことが推定された。

- 6 歳以上の中等度又は重度腎機能障害を合併する患者、及び 6 歳未満で体重 40 kg 以上の中等度腎機能障害及び 6 歳未満で体重 30 kg 以上の重度腎機能障害を合併する患者では、18 歳以上の正常な腎機能を有する患者と比較して曝露量が高くなること。
- 6 歳未満で体重 15 kg 以上 30 kg 未満の中等度腎機能障害及び 6 歳未満で体重 15 kg 以上 20 kg 未満の重度腎機能障害を合併する患者では、18 歳以上の正常な腎機能を有する aHO 患者と比較して曝露量が低くなること (6.R.3 参照)。

しかしながら、以下の点等を考慮すると、中等度又は重度の腎機能障害を合併する aHO 患者に対しても、申請者が提示する用法・用量を設定することは可能と判断する。ただし、中等度及び重度の腎機能障害を合併する aHO 患者における有効性及び安全性や用法・用量の適切性に関する情報は必ずしも十分ではないことから、製造販売後において関連する情報を収集し (7.R.5 参照)、得られた情報に基づき速やかに医療現場に必要な情報を提供する必要がある。

- 推定された曝露量に基づく、安全性の観点からは提示された用法・用量に大きな問題はないと考えられること (6.R.3 参照)。
- 040 試験の投与開始 8 週間までの最高用量別のベースラインからの BMI 変化率に関する検討に基づく、本剤 3.0 mg 未満の用量でも一定の有効性が得られる可能性はあると考えられること。

以上の検討も踏まえ、具体的な用法・用量及び用法・用量に関連する注意については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。臨床試験における 6 歳未満の小児や中等度又は重度の腎機能障害を合併する aHO 患者並びに日本人 aHO 患者に対する本剤の投与経験は限られていること等から、使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的として、特定使用成績調査を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。国際共同第 III 相試験 (040 試験) に組み入れられた、6 歳未満の小児患者や中等度及び重度腎機能障害を合併する患者については情報量が限られており、また、主に曝露の観点から用法・用量の妥当性が説明されているものの、推定された曝露量が 18 歳以上の腎機能が正常な集団よりも高値又は低値となっている集団も存在することから (6.R.3、7.R.4 参照)、これらの集団に対して提案された推奨用法・用量で本剤を投与した際の安全性及び有効性については、使用成績調査を実施することにより情報収集する必要がある。

製造販売後の検討事項及び製造販売後調査の実施計画の適切性については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断する。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の aHO に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は MC4R に対するアゴニストであり、aHO に対する新たな治療選択肢として本剤を医療現場に提供する意義は高いものとする。

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

以上

審査報告 (2)

令和 8 年 7 月 21 日

申請品目

[販 売 名]	イムシブリー皮下注 10 mg
[一 般 名]	セトメラノチド酢酸塩
[申 請 者]	リズムファーマ株式会社
[申請年月日]	令和 7 年 12 月 5 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性並びに臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に、以下の意見が出された。

- 皮膚色素過剰関連事象は、本剤の薬理作用や aHO 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (040 試験) における発現状況も踏まえると実臨床においても予測される事象である。当該事象は、著しく健康状態を悪化させるものではなく、回復性も認められているものの、個々の患者に対して、本剤の有効性と皮膚色素過剰関連事象が患者の QOL に及ぼす影響とのバランスを十分に勘案し、患者又はその保護者の理解を得た上で本剤投与の適否を判断することが適切である。
- 040 試験の治験参加者数は限られており、また、うつ病等の精神疾患や自殺企図等の既往のある患者は除外されていたことから、うつ病等の既往のある患者における本剤投与時のリスクは不明である。したがって、製造販売後調査において、うつ病及び自殺関連事象の発現状況について情報収集することが重要である。

機構は、以上の「7.R.2 安全性について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、資材等による情報提供の方策及び製造販売後の情報収集について申請者に対応を求め、申請者は適切に対応した。

1.2 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告（1）に記載した「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上の「7.R.4 用法・用量について」の検討を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人及び4歳以上の小児には、1日1回、セトメラノチドとして0.5 mg から皮下投与を開始する。1週間毎に年齢及び体重に応じて0.5 mg 又は1.0 mg ずつ、以下に示す年齢及び体重に応じた1回用量まで漸増する。なお、患者の状態に応じて、以下に示す年齢及び体重に応じた1回用量を超えない範囲で適宜増減する。

年齢	体重	1回用量
6歳未満	20 kg 未満	1.5 mg
	20 kg 以上 25 kg 未満	2.0 mg
	25 kg 以上 30 kg 未満	2.5 mg
	30 kg 以上	3.0 mg
6歳以上	—	3.0 mg

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤は下表を参考に1週間ごとに漸増すること。なお、忍容性に応じて、増量間隔を延長することができる。

年齢	体重	1回用量 (mg) [液量 (mL)]				
		1週目	2週目	3週目	4週目	5週目以降
6歳未満	20 kg 未満	0.5 [0.05]	1.0 [0.1]	1.5 [0.15]		
	20kg 以上 25 kg 未満	0.5 [0.05]	1.0 [0.1]	1.5 [0.15]	2.0 [0.2]	
	25kg 以上 30 kg 未満	0.5 [0.05]	1.0 [0.1]	1.5 [0.15]	2.0 [0.2]	2.5 [0.25]
	30 kg 以上	0.5 [0.05]	1.0 [0.1]	2.0 [0.2]	3.0 [0.3]	
6歳以上		0.5 [0.05]	1.0 [0.1]	2.0 [0.2]	3.0 [0.3]	

- 増量後の用量で忍容性が認められない場合は、増量前の用量に減量すること。減量後の用量で忍容性が認められる場合は、患者の状態に応じて再度漸増することを検討すること。患者の状態に応じて0.25 mg まで減量できるが、0.25 mg で忍容性が認められない場合は投与を中止すること。
- 中等度（eGFR: 30～59 mL/min/1.73 m²）又は重度（eGFR: 15～29 mL/min/1.73 m²）腎機能障害を有する患者では、以下のとおり投与すること。
 - 12歳以上の患者では、下表を参考に漸増すること。ただし、3週目以降は増量前の用量で忍容性が認められた場合に増量し、増量間隔は1週間以上とすること。

1回用量 (mg) [液量 (mL)]				
1週～2週目	3週目以降			
0.5 [0.05]	1.0 [0.1]	2.0 [0.2]	2.5 [0.25]	3.0 [0.3]

- 6歳以上12歳未満の患者では、下表を参考に漸増すること。ただし、3週目以降は増量前の用量で忍容性が認められた場合に増量し、5週目以降の増量間隔は1週間以上とすること。

1 回用量 (mg) [液量 (mL)]			
1 週～2 週目	3 週～4 週目	5 週目以降	
0.25 [0.025]	0.5 [0.05]	1.0 [0.1]	2.0 [0.2]

- 中等度又は重度腎機能障害を有する 6 歳未満の患者を対象とした臨床試験は行われていないことから、本剤投与の適否を慎重に検討すること。投与する場合は、患者の状態を十分に観察し、下表を参考に、患者の状態に応じて適宜増減すること。

体重	1 回用量 (mg) [液量 (mL)]						
	1 週目	2 週目	3 週目	4 週目	5 週目	6 週目	7 週目以降
20 kg 未満	0.25 [0.025]						
20 kg 以上 30 kg 未満	0.25 [0.025]		0.5 [0.05]				
30 kg 以上 40 kg 未満	0.25 [0.025]		0.5 [0.05]		1.0 [0.1]		
40 kg 以上	0.25 [0.025]		0.5 [0.05]		1.0 [0.1]		1.5 [0.15]

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に、以下の意見が出された。

- 臨床試験において十分な投与経験が得られていない 6 歳未満の小児患者及び腎機能障害を合併する患者に対して本剤を投与した際の安全性及び有効性に関する情報を一定の精度で検討できるような調査計画とすることが適切と考える。

機構は、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門委員からの意見も踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 61 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 62 及び表 63 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 61 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
該当なし	・持続勃起症 ・うつ病及び自殺関連事象	・6 歳未満の小児患者への投与 ・腎機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 62 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査）	該当なし	・市販直後調査による情報提供

表 63 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	aHO 患者
観察期間	本剤投与開始から調査期間終了まで（少なくとも2年間（最長5年間））
予定症例数	解析対象症例として150例（ただし、登録期間終了前に解析対象症例数として150例が確保される症例数の登録が完了した後は、6歳未満の小児患者及び腎機能障害を合併する患者のみ登録を継続する）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、有害事象、有効性（BMI、体重、腹囲等）等

2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
11	6	MC4R を介した食欲抑制作用が機能せず、	MC4R を介した経路が機能せず、
11	16-17	本薬は、MC4R を介した食欲抑制作用やエネルギー消費量の増加作用により、	本薬は、MC4R を介した食欲の抑制やエネルギー消費量の増加により、
16	36-37	ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験及びカニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.7.7-1 及び 4.2.3.2-5)	ラットを用いた小核試験及びカニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (CTD4.2.3.3.2-1 及び 4.2.3.2-5)
16	38	ラットで 60 mg/kg/日超	ラットで 200 mg/kg/日超
35	15	末期腎不全を合併する aHO 患者	末期腎不全 (eGFR : 15 mL/min/1.73 m ² 未満) を合併する aHO 患者
39	脚注 39	(記載なし)	39) 体重増加速度に関する具体的な数値基準は設定されなかった。
41	表 41	a) 治療期 52 週時の欠測値を多重代入法で補完した 100 組のデータセットに対して、投与群、年齢 (12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上)、日本人／非日本人を説明変数とした ANCOVA モデルを適用し、Rubin's rule を用いて算出された	a) 治療期 52 週時の欠測値を多重代入法で補完した 100 組のデータセットに対して、投与群、年齢 (12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上) を説明変数とした ANCOVA モデルを適用し、Rubin's rule を用いて算出された
41	表 42	体重 (kg) ベースライン プラセボ群 94.63±39.188 (37) 本剤群 92.11±39.023 (73)	体重 (kg) ベースライン プラセボ群 94.13±38.81 (39) 本剤群 92.93±38.52 (81)
41	表 43	a) 治療期 52 週時の欠測値を多重代入法で補完した 100 組のデータセットに対して、投与群、年齢 (12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上)、日本人／非日本人を説明変数とした ANCOVA モデルを適用し、Rubin's rule を用いて算出された	a) 治療期 52 週時の欠測値を多重代入法で補完した 100 組のデータセットに対して、投与群、年齢 (12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上)、日本人／非日本人を説明変数とした ANCOVA モデル (日本人部分集団では説明変数から日本人／非日本人を除外) を適用し、Rubin's rule を用いて算出された
42	表 44	体重 (kg) 治療期 52 週時 全体集団 プラセボ群 98.49±35.81 (48) 全体集団 本剤群 79.26±30.63 (94) 日本人部分集団 本剤群 84.20±21.33 (8) 治療期 52 週時の変化量 全体集団 プラセボ群 5.01±5.89 (48) 全体集団 本剤群 -14.98±17.72 (94) 日本人部分集団 本剤群 -14.06±17.97 (8)	体重 (kg) 治療期 52 週時 全体集団 プラセボ群 98.87±36.00 (46) 全体集団 本剤群 76.76±29.38 (85) 日本人部分集団 本剤群 83.56±22.83 (7) 治療期 52 週時の変化量 全体集団 プラセボ群 5.02±5.96 (46) 全体集団 本剤群 -17.04±17.28 (85) 日本人部分集団 本剤群 -16.85±17.29 (7)
55	8	大うつ病	うつ病
55	脚注 52	MedDRA PT の抑うつ症状、うつ病、睡眠障害、注意欠如・多動性障害、不眠症、易刺激性、不安、抑うつ気分を伴う適応障害、感情障害、快感消失、反抗的行動、抑うつ気分、幻聴、リビドー減退、強迫性障害、落ち着きのなさ、自傷念慮、早朝覚醒型不眠症に該当する事象 or SOC 「精神障害」	SOC 「精神障害」
56	30 及び 34	BMI が 25 kg/m ² 以上 30 kg/m ²	BMI が 25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未満
57	12	BMI が 25 kg/m ² 以上 30 kg/m ²	BMI が 25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未満

3. 総合評価

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

[効能・効果]

後天性視床下部性肥満

[用法・用量]

通常、成人及び4歳以上の小児には、1日1回、セトメラノチドとして0.5 mg から皮下投与を開始する。1週間毎に年齢及び体重に応じて0.5 mg 又は1.0 mg ずつ、以下に示す年齢及び体重に応じた1回用量まで漸増する。なお、患者の状態に応じて、以下に示す年齢及び体重に応じた1回用量を超えない範囲で適宜増減する。

年齢	体重	1回用量
6歳未満	20 kg 未満	1.5 mg
	20 kg 以上 25 kg 未満	2.0 mg
	25 kg 以上 30 kg 未満	2.5 mg
	30 kg 以上	3.0 mg
6歳以上	—	3.0 mg

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
aHO	Acquired hypothalamic obesity	後天性視床下部性肥満
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma/serum concentration-time curve	血漿中/血清中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24 h}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours post dose	投与 0 から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the plasma concentration-time curve up to the time of last measurable drug concentration	投与開始時から定量可能な最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
α-MSH	Alpha-melanocyte-stimulating hormone	α-メラノサイト刺激ホルモン
BBS	Bardet-Biedl syndrome	バルデー・ビードル症候群
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BMI	Body mass index	体格指数
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
CHO-K1 細胞	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	SARS-CoV-2 による感染症
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DIO	Diet-induced obesity	食餌誘発性肥満
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EC ₅₀	50% effective concentration	50%効果濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定法
ESI-MS	Electrospray ionization-mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化-質量分析
ESI-MS/MS	Electrospray ionization-tandem mass spectrometry	エレクトロスプレーイオン化-タンデム質量分析
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	Functional observation battery	機能観察総合評価
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光法
GABA	γ-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GC-MS	Gas chromatography mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー/質量分析

GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HDPE	High density polyethylene	高密度ポリエチレン
HEK293 細胞	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジエタンスルホン酸
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
hMCR	Human melanocortin receptor	ヒトメラノコルチン受容体
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HTRF	Homogeneous Time-Resolved Fluorescence	—
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH S7B ガイドライン	—	「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の 潜在的可能性に関する非臨床的評価について」 (平成 21 年 10 月 23 日付け 薬食審査発 1023 第 4 号))
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
K _i	Inhibitory constant	阻害定数
KO	Knockout	ノックアウト
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LEPR	Leptin Receptor	レプチン受容体
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MCR	Melanocortin receptor	メラノコルチン受容体
MC1R	Melanocortin type 1 receptor	メラノコルチン 1 型受容体
MC2R	Melanocortin type 2 receptor	メラノコルチン 2 型受容体
MC3R	Melanocortin type 3 receptor	メラノコルチン 3 型受容体
MC4R	Melanocortin type 4 receptor	メラノコルチン 4 型受容体
MC5R	Melanocortin type 5 receptor	メラノコルチン 5 型受容体
MDCK 細胞	Madin-Darby canine kidney cells	イヌ腎臓尿管上皮由来細胞
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mITT	modified Intent-to-treat	— (該当なし)
mPEG-DSPE	—	N-(カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-2000) -1,2-ジステアロイル-sn-グリセロール-3-ホスホエタノールアミンナトリウム塩
NAG	N-Acetyl-beta-glucosaminidase	N-アセチル-ベータ-グルコサミニダーゼ
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	— (該当なし)
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	— (該当なし)

PCSK1	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 1	プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 1 型
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
POMC	Pro-opiomelanocortin	プロオピオメラノコルチン
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	The corrected QT interval with Fridericia's formula	Fridericia の式で補正した QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague-Dawley	－（該当なし）
TG	Triglycerides	トリグリセリド
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
t _{max}	Time to reach the maximum drug plasma/serum concentration following drug administration	最高血漿中/血清中濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
UHPLC	Ultra High performance liquid chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WoE	Weight of Evidence	科学的根拠の重要度
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	イムシブリー皮下注 10 mg
本薬	－（該当なし）	セトメラノチド酢酸塩