目次

略語一覧 2

2.6.1 緒言 3

図一覧

図 2.6.1-1 Setmelanotide の化学構造 4

略語一覧

略語	定義（英語）	定義（日本語）
BBS	Bardet-Biedl syndrome	バルデー・ビードル症候群
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
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
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
LEPR	Leptin receptor	レプチン受容体
MC	Melanocortin	メラノコルチン
MC4R	Melanocortin type 4 receptor	メラノコルチン 4 型受容体
mPEG	Methoxypolyethylene glycol	メトキシポリエチレングリコール
mPEG-DSPE	N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol-2000)-1,2-distearoyl- *sn*-glycero-3-phosphoethanolamine	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-3-ホスホエタノールアミン
OECD	Organisation for economic co-operation and development	経済協力開発機構
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
POMC	Pro-opiomelanocortin	プロオピオメラノコルチン
Tg	Transgenic	トランスジェニック
TK	Toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス

2.6.1 緒言

本申請では、4 歳以上を対象とした後天性視床下部性肥満に伴う肥満の治療及び空腹感の抑制を適応とする setmelanotide/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-3-ホスホエタノールアミン）の承認申請に関する非臨床試験結果を提示する。

Setmelanotide（別名 RM-493、IRC-022493 又は BIM-22493）は、メラノコルチン（MC）4 型受容体（MC4R）の強力な作動薬として作用する 8 つのアミノ酸からなる環状合成ペプチドで、2 歳以上を対象とした両アレル性プロオピオメラノコルチン（*POMC*）、レプチン受容体（*LEPR*）、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（*PCSK1*）欠損性肥満及びバルデー・ビードル症候群（BBS）に伴う肥満の治療及び空腹感の抑制の適応で米国食品医薬品局、欧州医薬品庁及びその他の規制当局によって既に承認されている。MC4R は、食欲、エネルギー消費及び体重の調節に重要な役割を果たし、多くの動物種で高度に保存されている視床下部神経経路の主要受容体である。MC4R の上流の不活性化変異は、早期に極度の過食を引き起こし、最終的には生命を脅かす重度の肥満を引き起こす。Setmelanotide は、MC4R を直接活性化することでこの上流の欠陥を回避し、食欲を調節し、過食を抑制し、体重減少を促す。Setmelanotide の適応対象である遺伝性肥満疾患の説明及び、これらの疾患に対する setmelanotide による治療の可能性に関する根拠は、モジュール 2.7 に詳細を記載した。

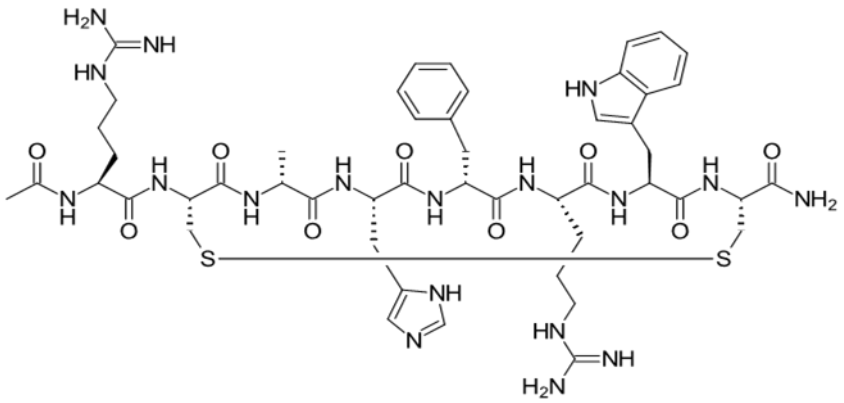
Setmelanotide は、主要添加剤 mPEG-DSPE を含む保存剤含有製剤で、1 日 1 回皮下投与する。Setmelanotide/mPEG-DSPE（又は RM-493/mPEG-DSPE）と記載される市販用の製剤処方には、10 mg/mL setmelanotide、100 mg/mL mPEG-DSPE、8 mg/mL カルボキシメチルセルロース、11 mg/mL マンニトール、5 mg/mL フェノール、10 mg/mL ベンジルアルコール及び 1 mg/mL エデト酸二ナトリウムが含まれている。

Setmelanotide の最大臨床用量は、1 日 1 回 3 mg である。

日本では mPEG-DSPE の皮下投与は新添加剤に該当する。Setmelanotide の 10 mg 製剤は 100 mg の mPEG-DSPE を含有し、最大臨床用量 3 mg/日投与時の mPEG-DSPE の投与量は約 30 mg/日（体重 60 kg の被験者を想定した場合、0.5 mg/kg/日）である。皮下投与による mPEG-DSPE の安全性を、ラット及びサルにおける一般毒性試験及びラットにおける生殖発生毒性試験により評価した。さらに遺伝毒性及びがん原性についても評価し、皮下投与による mPEG-DSPE（最高 30 mg/日）の安全性が確認された。

Setmelanotide の化学構造を図 2.6.1-1 に示す。

図 2.6.1-1　Setmelanotide の化学構造



Chemical name: N^2-Acetyl-L-arginyl-L-cysteinyl-D-alanyl-L-histidinyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophanyl-L-cysteinamide, cyclic (2→8)-disulfide.

Molecular formula: $C_{49}H_{68}N_{18}O_9S_2$ (anhydrous free base).

Molecular Weight: 1117.3 g/mol.

Setmelanotide の効力を裏付ける試験では、ラット及びヒトのメラノコルチン受容体を発現するチャイニーズハムスター卵巣（CHO）-K1 細胞を用いた in vitro での作用、並びにマウス、ラット、イヌ及びサルを用いた in vivo での作用を評価した。また、setmelanotide は in vitro でマウス、ラット、イヌ、サル（カニクイザル及びアカゲザル）及びヒトの MC4R に選択的に結合して、ナノモル濃度未満又は低ナノモル濃度で効力を示し、遺伝性及び食餌誘導性肥満動物モデルで摂餌量及び体重減少作用を示した。Setmelanotide の投与により野生型（*Mc4r*$^{+/+}$）及びヘテロ接合性（*Mc4r*$^{+/-}$）マウスは体重減少作用を示したが、*Mc4r* ノックアウト（*Mc4r*$^{-/-}$）マウスは体重減少作用を示さなかった。これらの試験結果より MC4R 経路が setmelanotide の主要な薬理作用で中心的な役割を果たしていることが示された。

Setmelanotide の副次的薬理試験及び安全性薬理試験では、in vitro でのオフターゲット受容体結合及び酵素活性アッセイ、in vitro でのヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）アッセイ、並びに in vivo でのラット、ミニブタ及びサルを用いて、setmelanotide の心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する作用を評価した。これらの試験では、オフターゲット受容体及び酵素と比較して MC4R に対する高い選択性が認められ、hERG に対しては非常に僅かな阻害活性（50%阻害濃度は、最高血漿中濃度のヒトの臨床曝露量の 17,500 倍）しか認められず、また、心血管系、中枢神経系及び呼吸系のいずれに対しても臨床的に意味のある作用は認められなかった。

Setmelanotide の薬物動態、トキシコキネティクス（TK）、吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。マウス、ラット、ウサギ及びサルに setmelanotide を静脈内投与、皮下投与又は皮下持続投与した。使用した動物種及び系統は、setmelanotide の毒性試験に使用した動物種及び系統とおおむね同じであるため、毒性試験での曝露量評価が可能になり、ヒトへの安全な投与が裏付けられた。全ての動物種の血漿中 setmelanotide 濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。主要な TK 試験では、血漿中 setmelanotide 濃度は、バリデートされたア

ッセイ法を用いて医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して測定した。Setmelanotide が抗薬物抗体の生成を誘発する可能性は、バリデートされた免疫測定法を用いて評価した。

Setmelanotide の皮下投与による毒性プロファイルは、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、rasH2-トランスジェニック（Tg）マウスを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、並びに幼若ラットを用いた毒性試験により十分に評価した。これらの試験は、最大耐量又は投与可能最大用量までの setmelanotide の毒性及び TK を評価するようにデザインした。In vitro 遺伝毒性試験は、ICH S2 ガイドラインで規定された各試験の上限濃度までの setmelanotide 濃度範囲で実施した。Setmelanotide の全ての主要な毒性試験は、OECD GLP に準拠して実施した。主要な毒性試験結果から得られた無毒性量及び関連する全身曝露量により、4 歳以上を対象とした後天性視床下部性肥満に伴う肥満の治療及び空腹感の抑制を適応とする setmelanotide の最大臨床用量 3 mg が裏付けられた。

以下のモジュールに、setmelanotide の非臨床薬理試験結果（2.6.2 及び 2.6.3）、薬物動態試験結果（2.6.4 及び 2.6.5）及び毒性試験結果（2.6.6 及び 2.6.7）の詳細を示す。非臨床試験計画の概要及び非臨床試験の概括評価は、モジュール 2.4 に記載した。