

## 再審査報告書

令和 6 年 11 月 14 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	メトレプレチン皮下注用 11.25 mg 「キエジ」 *1
有 効 成 分 名	メトレプレチン（遺伝子組換え）
申 請 者 名	キエジ・ファーマ・ジャパン株式会社*1
承 認 の 効 能 ・ 効 果	脂肪萎縮症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、メトレプレチンとして、男性には 0.04 mg/kg、18 歳未満の女性には 0.06 mg/kg、18 歳以上の女性には 0.08 mg/kg を 1 日 1 回皮下注射する。投与はそれぞれ 0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg から投与開始し、1 ヶ月程度をかけ、上記投与量まで増量する。なお、症状に応じて適宜減量する。
承 認 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	*1 再審査申請後の令和 6 年 7 月 24 日付けで塩野義製薬株式会社より承継され、販売名が『メトレプレチン皮下注用 11.25 mg 「シオノギ」』から『メトレプレチン皮下注用 11.25 mg 「キエジ」』に変更された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明を踏まえ、満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

メトレプレチン皮下注用 11.25mg 「キエジ」(以下、「本剤」)については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の承認時までの国内臨床試験において収集した症例数が少ないことから、製造販売後に投与された全症例を調査対象とし、本剤の日常診療における使用実態下での以下の事項等を把握することを目的として実施する (1) 未知の副作用(特に重要な副作用について) (2) 本剤の使用実態下における副作用の発現状況 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えたと考えられる要因
重点調査項目	低血糖症、急性膵炎
調査方法	中央登録方式による全例調査 <sup>※1</sup>
対象患者	脂肪萎縮症の患者
実施期間	平成 25 年 7 月 1 日～令和 4 年 11 月 30 日
目標症例数	本剤が投与された全例(見込みとして 70 例)
観察期間	本剤投与開始日から令和 4 年 7 月まで <sup>※2</sup>
実施施設数	52 施設
収集症例数	48 例
安全性解析対象症例数	48 例
有効性解析対象症例数	15 例 <sup>※3</sup>
備考	<p>※1: 調査票の作成及び回収は、平成 25 年 7 月～令和 3 年 7 月(登録期間 1)に登録された症例を対象に行う。本剤の使用患者全例を把握するため、症例登録は令和 3 年 8 月以降も承認条件が解除されるまで(登録期間 2)継続する。</p> <p>※2: 1 年を単位期間とし、観察期間が 1 年を超える継続症例のうち令和 3 年 8 月から令和 4 年 7 月の間に単位期間が終了する症例については、その時点をもって観察期間終了とした。また、本剤の投与が中止された場合は、本剤投与中止時点で観察期間終了とした。</p> <p>※3: 安全性解析対象症例から、有効性解析対象外症例 33 例(臨床試験からの継続症例 12 例、経過観察がなかった症例<sup>1)</sup> 3 例、用法・用量外症例<sup>2)</sup> 30 例(重複あり))を除外した。</p>

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

- 1) 本剤投与開始前の 2 ヶ月間に HbA1c 及び血中トリグリセライドが測定されていない症例、又は本剤投与後の HbA1c 及び血中トリグリセライドが全く測定されていない症例
- 2) 1: 性別が男の場合: 観察期間中の 1 日投与量が 0.04 mg/kg を超えた症例  
2: 性別が女で、当該用量での開始日時点の年齢が 18 歳未満の場合: 観察期間中の 1 日投与量が 0.06 mg/kg を超えた症例  
3: 性別が女で、当該用量での開始日時点の年齢が 18 歳以上の場合: 観察期間中の 1 日投与量が 0.08 mg/kg を超えた症例  
4: 新規症例の初回投与開始日から維持用量までの日数が 30 日未満の症例

## 4.1 使用成績調査

### 4.1.1 副作用発現状況

使用成績調査（以下、「本調査」）での副作用発現割合は 31.3%（15/48 例）であった。主な副作用（2 例以上）は食欲減退、中和抗体陽性が各 6.3%（3/48 例）、注射部位紅斑、体重減少、抗体検査陽性が各 4.2%（2/48 例）であった。承認時までの臨床試験（KUTR-003-1 試験）における副作用発現割合は 100%（4/4 例）であり、症例数が 4 例と少なく比較は困難であるものの、本調査における副作用発現割合は当該試験における副作用発現割合より高くなかった。いずれの事象に関しても、使用上の注意において一定の注意喚起を行っている事象又は本剤以外の併用薬の影響等が考えられる事象であり、現時点で追加の安全対策が必要となるような新たな安全性上の懸念は認められなかった。

### 4.1.2 重点調査項目

重点調査項目とした低血糖症及び急性膵炎の有害事象は発現しなかった（表 2）。

表 2 重点調査項目とした有害事象の発現状況

安全性解析対象症例数	48	
	重篤	非重篤
重点調査項目	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
低血糖症※1	0	0
急性膵炎※2	0	0

MedDRA/J version (25.1)

下記リスクの定義において、MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT とする。

※1：以下のいずれかに該当する事象

SMQ：低血糖（狭域）、PT：血中インスリン増加、血中インスリン異常、血中ブドウ糖変動、血中ブドウ糖異常、高インスリン症、高インスリン血症

※2：SMQ「急性膵炎（広域）」（Term\_category「C」に該当するものを除く）に該当する事象

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は重篤 7 例 9 件、非重篤 11 例 21 件であり、予測できる副作用において重篤症例は認められなかった。なお、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で重篤の件数が 1 件以上）は表 3 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、情報不足により因果関係の評価が困難な症例の報告、合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	13	30	7	9	11	21
免疫系障害	1	2	1	2	0	0
アナフィラキシー反応	1	2	1	2	0	0
心臓障害	2	3	2	3	0	0
急性心筋梗塞	1	1	1	1	0	0
大動脈弁狭窄	1	1	1	1	0	0
冠動脈狭窄	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	1	1	0	0
胸水	1	1	1	1	0	0
臨床検査	6	12	3	3	5	9
好酸球数増加	1	1	1	1	0	0
抗体検査陽性	2	2	1	1	1	1
中和抗体陽性	3	3	1	1	2	2

MedDRA/J version (25.1)

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 使用成績調査

本調査における有効性は、HbA1c 及び血中トリグリセライドの平均値及び変化率により評価した。有効性解析対象症例 15 例の本剤投与開始後の各観察時点における結果は表 4 及び表 5 のとおりであり、本調査における HbA1c 及び血中トリグリセライドの平均値はいずれの観察時点においてもベースラインより低かった。観察期間や患者背景が異なるものの、承認時までの臨床試験における結果と比較して、本剤の有効性に特段の問題は認められなかった。

表 4 HbA1c の推移

使用成績調査			
観察時点	2 カ月	4 カ月	6 カ月
症例数 <sup>a)</sup>	9	10	10
投与前平均値 <sup>b)</sup> (%)	7.48±1.65	7.90±1.91	7.90±1.91
投与後平均値 (%)	6.51±0.62	6.44±0.82	6.44±0.92
変化率 (%) <sup>c)</sup>	-9.8±18.2	-15.0±18.4	-15.6±16.2
承認時までの臨床試験 (KUTR-003-1 試験)			
観察時点	2 カ月 (8 週)	4 カ月 (16 週)	5 カ月 (20 週)
症例数 <sup>a)</sup>	4	4	4
投与前平均値 <sup>b)</sup> (%)	7.36±1.43	7.36±1.43	7.36±1.43
投与後平均値 (%)	5.99±0.65	5.58±0.48	5.81±0.69
変化率 (%) <sup>c)</sup>	-17.6±8.0	-22.2±14.8	-19.0±16.5

平均値±標準偏差、HbA1c は NGSP 値に換算

a) 有効性解析対象症例のうち、各時点で継続投与され、かつ HbA1c を測定している症例

b) 本剤の初回投与前 (ベースライン) の平均値

c) 『症例ごとの (各時点の検査値 - 投与開始前の検査値) / 投与開始前の検査値』×100 の平均値

表5 血中トリグリセライドの推移

使用成績調査			
観察時点	2 カ月	4 カ月	6 カ月
症例数 <sup>a)</sup>	11	13	9
投与前平均値 <sup>b)</sup> (mg/dL)	380.1±423.2	405.4±407.4	471.9±482.5
投与後平均値 (mg/dL)	288.8±237.9	283.7±199.8	264.6±211.7
変化率 (%) <sup>c)</sup>	10.4±93.0	-9.6±53.8	-23.6±41.7
承認時までの臨床試験 (KUTR-003-1 試験)			
観察時点	2 カ月 (8 週)	4 カ月 (16 週)	5 カ月 (20 週)
症例数 <sup>a)</sup>	4	4	4
投与前平均値 <sup>b)</sup> (mg/dL)	173.8±81.1	173.8±81.1	173.8±81.1
投与後平均値 (mg/dL)	79.0±19.8	97.5±46.5	181.3±148.2
変化率 (%) <sup>c)</sup>	-46.5±23.6	-35.2±31.4	13.8±77.5

平均値±標準偏差

a) 有効性解析対象症例のうち、各時点で継続投与され、かつ血中トリグリセライドを測定している症例

b) 本剤の初回投与前 (ベースライン) の平均値

c) 『症例ごとの (各時点の検査値-投与開始前の検査値) /投与開始前の検査値』×100 の平均値

また、本剤の承認審査時に、製造販売後調査において情報収集するとされた、抗体発現による有効性への影響について、有効性解析対象症例 15 例のうち、中和抗体陽性又は抗体検査陽性の副作用が発現した症例は 1 例であった。当該症例では本剤投与後の検査により抗体産生が確認され、本剤投与中の血中トリグリセライド値の推移から治療効果減弱の副作用も報告されたが、高トリグリセライド血症を合併する患者であり、食後の検査値であった可能性も考えられることから、抗体発現による有効性への影響は明確ではなかった。現行の添付文書で、「使用上の注意」の「その他の注意」の項に「中和抗体が出現した患者において、治療効果が減弱したとの報告がある」との記載があるため、現時点で追加の対応は不要と判断し、引き続き情報収集に努めることとした。

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 1 件であり、研究報告はなく、その概要は表 6 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	米国にて本剤が承認され、米国添付文書の Boxed Warning 及び Warnings and Precautions の項に中和活性を有する抗メトレプレチン抗体のリスク及びリンパ腫のリスク等が記載された (平成 26 年 3 月)
研究報告	該当なし
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対

応の必要はないと判断した。

また、承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上