

遺伝子組換え型ヒトレプチン製剤

処方箋医薬品^{注)}

メトレプチン 皮下注用 11.25mg「キエジ」

注射用メトレプチン(遺伝子組換え)

METRELEPTIN for subcutaneous Injection [Chiesi]

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

目 次

I	開発の経緯	2
II	特徴	2
III	製品情報	3
IV	臨床成績	8
V	薬物動態	20
VI	薬効薬理	23
VII	安全性薬理試験及び毒性試験	24
VIII	有効成分に関する理化学的知見	28
IX	製剤学的事項	29
X	取扱い上の注意	29
XI	包装	29
XII	関連情報	30
XIII	主要文献	31
XIV	製造販売業者の氏名又は名称及び住所	31

本製品情報概要におけるHbA1cについては、
「日常臨床及び特定健診・保健指導における
HbA1c国際標準化の基本方針及びHbA1c
表記の運用指針」(日本糖尿病学会 平成24年
9月24日修正)に基づき、JDS値から換算した
NGSP値を用いた。

I 開発の経緯

メトレレプチン皮下注用11.25mg「キエジ」（一般名：メトレレプチン）は、ヒトレプチンのN末端がメチオニル化されたヒトレプチンアナログであるメトレレプチン（遺伝子組換え）を含有する注射剤である。メトレレプチンは、Amgen社により創製され、当初、肥満症治療薬として開発が行われたが、脂肪萎縮症に起因する糖及び脂質代謝の異常の主たる原因がレプチンの欠乏であることが判明したことから、米国では2000年からNIH（米国国立衛生研究所）において脂肪萎縮症を対象とした臨床試験が開始された。国内においては、2002年より京都大学内分泌代謝内科において、臨床研究が開始され、その結果から2010年より同探索医療センター支援の下、脂肪萎縮症に対する医師主導治験が実施された。塩野義製薬株式会社が、Amgen社から開発を引き継いだAmylin社より脂肪萎縮症における国内での本剤の開発権を2009年7月に取得し、医師主導治験を含む国内外の成績をもとに、2012年7月、メトレレプチンの承認申請を行い、「脂肪萎縮症」を効能・効果として2013年3月に製造販売承認を取得した。キエジ・ファーマ・ジャパン株式会社は2024年7月24日に塩野義製薬株式会社から製造販売承認を承継した。

※：脂肪萎縮症は、全身あるいは部分的に脂肪組織が消失あるいは減少する希少難治性疾患である。脂肪組織減少に伴うレプチン欠乏により、肝臓や脾臓、骨格筋にトリグリセライドが蓄積し、脂肪肝や肝硬変、急性膵炎、インスリン抵抗性による糖尿病を発症する。これまでに有効な治療法が開発されていなかった。

II 特徴

- 1 本剤は世界で初めて脂肪萎縮症に対する治療薬として承認された遺伝子組換え型ヒトレプチン製剤である。**
- 2 脂肪萎縮症患者において、HbA1c及びトリグリセライドの低下が認められた。（国内臨床研究、HbA1c $p<0.0001$ 、トリグリセライド $p<0.05$ 、名目上のp値）（15 頁）**
承認外の用法及び用量が使用された症例を含む
- 3 投与前に比べて、HbA1cは1ヵ月後から、トリグリセライドは2ヵ月後から有意に低下し、12ヵ月後まで持続した。（国内臨床研究、HbA1c $p<0.0001$ 、トリグリセライド $p<0.05$ 、名目上のp値）（15 頁）**
承認外の用法及び用量が使用された症例を含む
- 4 重大な副作用は、過敏症（頻度不明）であり、主な副作用は、腫脹・疼痛・そう痒・発赤等の注射部位反応（53.3%）であった。（7頁）**
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

6. 用法及び用量

通常、メトレレプチンとして、男性には0.04mg/kg、18歳未満の女性には0.06mg/kg、18歳以上の女性には0.08mg/kgを1日1回皮下注射する。

投与はそれぞれ0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kgから投与開始し、1ヵ月程度をかけ、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。

Ⅲ 製品情報

「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意下さい。

電子添文第3版(2024年12月改訂)

2 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3 組成・性状

3.1 組成

販売名	メトレレプチン皮下注用11.25mg[キエジ]		
有効成分	1 瓶中 メトレレプチン(遺伝子組換え) 11.25mg		
添加剤	グリシン	45.0mg	
	精製白糖	22.5mg	
	ポリソルベート20	0.225mg	
	L-グルタミン酸	3.310mg	
	水酸化ナトリウム		

3.2 製剤の性状

販売名	メトレレプチン皮下注用11.25mg[キエジ]		
性状・剤形	白色の軽質の塊である。(注射剤)		
pH	4.05～4.45 本剤1瓶に注射用水2.2mLを加え溶解した場合		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1 本剤1瓶に注射用水2.2mLを加え溶解した場合		

4 効能又は効果

脂肪萎縮症

5 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤は、インスリン抵抗性を有する脂肪萎縮症と診断された患者にのみ使用すること。
- 5.2 本剤の適用はあらかじめ食事療法、運動療法を十分に行った上で考慮すること。
- 5.3 糖尿病、高インスリン血症又は高トリグリセライド血症を有しない脂肪萎縮症患者に対する有効性は確立していない。
- 5.4 HIVに関連する脂肪萎縮症における有効性は確立していない。

6 用法及び用量

通常、メトレレプチンとして、男性には0.04mg/kg、18歳未満の女性には0.06mg/kg、18歳以上の女性には0.08mg/kgを1日1回皮下注射する。

投与はそれぞれ0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kgから投与開始し、1ヵ月程度をかけ、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。

7 用法及び用量に関連する注意

性別及び年齢別の投与量は以下のとおりである。

	開始用量	維持用量
男性	0.02mg/kg	0.04mg/kg
女性(18歳未満)	0.03mg/kg	0.06mg/kg
女性(18歳以上)	0.04mg/kg	0.08mg/kg

8 重要な基本的注意

- 8.1 海外臨床試験において、膵炎及び高トリグリセライド血症の既往歴のある患者で、本剤の突然の中止後に急性膵炎が起きたとの報告がある。投与を中止する場合には、持続する重度の腹痛、背部への放散痛等の症状を十分に観察し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。また、血中トリグリセライドの推移を観察するとともに、必要に応じて脂質異常症治療薬の投与開始あるいは用量調節を行うこと。[9.1.2参照]
- 8.2 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。臨床試験において、インスリン製剤を併用した場合に低血糖が報告されている。[9.1.3、10.2参照]
- 8.3 低血糖を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
- 8.4 脂肪萎縮症の治療に精通した医師のもとで治療を行うこと。
- 8.5 在宅自己注射を行う場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。
- 8.5.1 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、溶解時や投与する際の操作方法を指導すること。適用後、本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な場合には、直ちに自己投与を中止させるなど適切な処置を行うこと。
- 8.5.2 使用済みの注射針あるいは注射器を再使用しないように患者に注意を促すこと。
- 8.5.3 すべての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。同時に、使用済みの針及び注射器を廃棄する容器を提供することが望ましい。
- 8.5.4 在宅自己注射を行う前に、本剤の「在宅自己注射説明書」を必ず読むよう指導すること。
- 8.6 海外臨床試験において、重度の血液異常（好中球減少症等）のある後天性脂肪萎縮症患者にT細胞性リンパ腫が報告されている。本剤との因果関係は不明であるが、T細胞性リンパ腫等の発現には注意すること。[9.1.1参照]

9 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重度の血液異常（好中球減少症等）のある患者

[8.6参照]

9.1.2 膵炎及び高トリグリセライド血症の既往のある患者

[8.1参照]

9.1.3 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[8.2参照]

9.2 腎機能障害患者

主に腎で排泄されると考えられるため、高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。マウスで出生児数の減少、出生児の生存率低下、体重低下、発育遅延が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。また、低血糖を起こすおそれがある。

10 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1アナログ SGLT2阻害剤 等 [8.2参照]	インスリン製剤との併用により低血糖が起こることがあり、その他の糖尿病用薬との併用でも低血糖のおそれがある。併用する場合には、血糖値の推移を観察するとともに、必要に応じてこれらの薬剤を減量すること。	共に血糖降下作用を有する。

11 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 過敏症（頻度不明）

蕁麻疹、全身性発疹を含む過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	15%以上	15%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛	
注射部位	腫脹・疼痛・そう痒・発赤等の注射部位反応 (53.3%)		
その他		低血糖、脱毛	悪心、疲労感、腔出血、体重減少

14 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤11.25mg (1瓶) に注射用水2.2mLを加えて溶解し、メトレレプチン5mg/mLの濃度とすること。

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

皮下注射は、腹部、大腿、上腕、臀部等に行うこと。注射部位は毎回変更すること。

15 その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

脂肪萎縮症患者を対象とした海外臨床試験において、本剤に対する中和抗体の産生が13.5% (10/74例) の症例で確認されている。また、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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌの反復皮下投与毒性試験で、臨床試験における血漿中濃度 (AUC_{0-24h}) の約10倍で強膜及び膀胱粘膜の出血、1倍以下で歯肉の局所出血がみられ、薬理作用との関連性が示唆されている。

IV 臨床成績

「禁忌を含む注意事項等情報」等は、3～7頁をご参照下さい。

本剤は国内医師主導治験、国内臨床研究等に基づき審査され、承認されました。そのため一部承認外の内容が含まれています。(HbA1cについては、「日常臨床及び特定健診・保健指導におけるHbA1c国際標準化の基本方針及びHbA1c表記の運用指針」(日本糖尿病学会平成24年9月24日修正)に基づき、JDS値から換算したNGSP値を用いた。)

1 国内の医師主導治験¹⁾

社内資料(国内の医師主導治験)(承認時評価資料)

■試験概要

目的：脂肪萎縮症^注患者を対象に、メトレレプチンの臨床効果及び安全性を確認する。

注：明らかな摂食障害を伴わずに脂肪組織の減少あるいは消失を認めるものとした。

試験デザイン：非盲検試験(1施設)

対象：脂肪萎縮症患者4例

主な選択基準：低レプチン血症(登録前28日以内の最新の血中レプチン濃度が女性:<6.0ng/mL、男性:<3.0ng/mL)が認められ、かつ登録前28日以内の最新の検査で以下のいずれかを満たす6歳以上の患者

1) 糖尿病(2010年日本糖尿病学会の診断基準)

- ・空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dL}$
- ・75 g 経口糖負荷試験2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$
- ・随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$
- ・HbA1c $\geq 6.5\%$ (NGSP値)

2) 高インスリン血症(空腹時インスリン $>30\mu\text{U/mL}$)

投与方法：各被験者の正常血中レプチン濃度の50%、100%及び200%に至ると推定される用量^注(以下、50%量、100%量及び200%量)を1日量とし、下記の用量で1日1回皮下投与(自己注射)した。

注：体脂肪率の正常上限値である20%(男性)または30%(女性)のときに認められる血清中レプチン濃度に達すると考えられる量を100%量として用量が設定された。

メトレレプチンの投与量

	50%量	100%量	200%量
男性	0.01mg/kg [*]	0.02mg/kg	0.04mg/kg
女性18歳未満	0.015mg/kg [*]	0.03mg/kg	0.06mg/kg
女性18歳以上	0.02mg/kg [*]	0.04mg/kg	0.08mg/kg

投与は50%量から開始し、4週間(28日間)ごとに用量を100%量、200%量へと増量した。その後、200%量で12週(本剤投与開始20週目の検査・観察が行われるまで)投与を継続した。

※：承認外用法・用量

本試験の概要

	治療期間					観察期間	
週	1 - 4	5 - 8	9	10 - 19	20	21	22 - 24
日	1 - 28	29 - 56	57 - 63	64 - 133	134 - 140	141 - 147	148 - 168
治療	50%量	100%量		200%量			
	入院	入院		入院/外来		入院	入院/外来

併用薬剤：【併用禁止】マジンドール(食欲抑制剤)

【併用可能】治療期間中、合併症に対して本試験開始前から使用していた薬剤については継続して併用してよいこととした。また、糖尿病あるいは高中性脂肪血症に対する併用薬を投与している場合には、適宜減量や中止してもよいこととした。

投与期間：20週間

評価項目：・有効性【主要評価項目】本剤投与前と投与20週目のHbA1cの差

【副次評価項目】本剤投与前と投与20週目の空腹時トリグリセライドの差等

・安全性【主要評価項目】有害事象・副作用

検定方法：各指標の投与前値と投与20週目の値を、対応のあるt検定を用いて比較した。有意水準は片側5%とした。HbA1c及び空腹時インスリンでは、本剤投与前、4、8、12、16及び20週目における平均と両側95%信頼区間を算出した。空腹時血糖値及び中性脂肪では、本剤投与前、1、2、3、4、8、12、16及び20週目における平均と両側95%信頼区間を算出した。

6. 用法及び用量

通常、メトレレプチンとして、男性には0.04mg/kg、18歳未満の女性には0.06mg/kg、18歳以上の女性には0.08mg/kgを1日1回皮下注射する。

投与はそれぞれ0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kgから投与開始し、1ヵ月程度をかけ、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。

患者背景・ベースライン特性

有効性評価対象例における患者背景・ベースライン特性

項目	カテゴリー	有効性評価対象例	パラメータ	平均値 (SD)
全体		4	血中レプチン濃度 (ng/mL)	2.35 (2.15)
性別	男	1	HbA1c (%) (NGSP値)	7.36 (1.43)
	女	3	空腹時血糖値 (mg/dL)	83.3 (22.2)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	14.5 (7.5)	空腹時インスリン (μU/mL)	19.43 (13.68)
体重 (kg)	平均値 (SD)	37.9 (11.9)	空腹時トリグリセライド (mg/dL)	173.8 (81.1)
身長 (cm)	平均値 (SD)	148.8 (20.7)	AST (IU/L)	74.0 (70.5)
脂肪萎縮症の原因病型	先天性全身性脂肪萎縮症	3	ALT (IU/L)	107.0 (122.7)
	家族性部分性脂肪萎縮症	1		

併用薬

有効性評価対象例4例中、糖尿病治療薬及び脂質異常症治療薬は、投与開始時併用薬としてそれぞれ3例 (症例1、2及び3) 及び2例 (症例1及び2) に使用されていた。

有効性評価対象例における糖尿病治療薬又は脂質異常症治療薬の使用状況

症例	性別 年齢	糖尿病治療薬			脂質異常症治療薬		
		薬剤名	治療開始前 投与の有無	治療開始後からの 投与日数 (日)	薬剤名	治療開始前 投与の有無	治療開始後からの 投与日数 (日)
症例1	女 18歳	ピオグリタゾン塩酸塩	あり	5	ベザフィブラート	あり	46
		ボグリボース	あり	12			
		メトホルミン塩酸塩	あり	26			
症例2	女 23歳	インスリン製剤 メトホルミン塩酸塩	あり あり	29 試験終了後も継続	ベザフィブラート	あり	41
症例3	女 11歳	ボグリボース メトホルミン塩酸塩	あり あり	15 35	なし		—
症例4	男 6歳	なし		—	なし		—

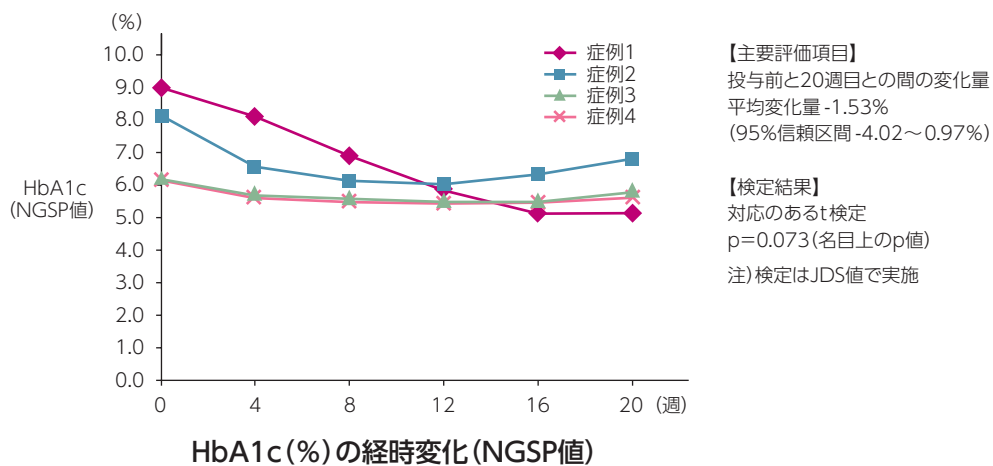
8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

8.2 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。臨床試験において、インスリン製剤を併用した場合に低血糖が報告されている。[9.1.3、10.2参照]

有効性

1) HbA1c 投与前と20週目との間の変化量〔主要評価項目〕

HbA1cは、投与前と20週目で有意差は認められなかった〔対応のあるt検定（片側）〕。



週	投与前	4	8	12	16	20
症例1	9.0	8.1	6.9	5.9	5.1	5.1
症例2	8.1	6.6	6.1	6.0	6.3	6.8
症例3	6.2	5.7	5.6	5.5	5.5	5.8
症例4	6.2	5.6	5.5	5.4	5.5	5.6
平均値	7.4	6.5	6.0	5.7	5.6	5.8
[95%信頼区間]	[5.08, 9.64]	[4.60, 8.35]	[4.95, 7.02]	[5.18, 6.14]	[4.81, 6.35]	[4.71, 6.91]

6. 用法及び用量

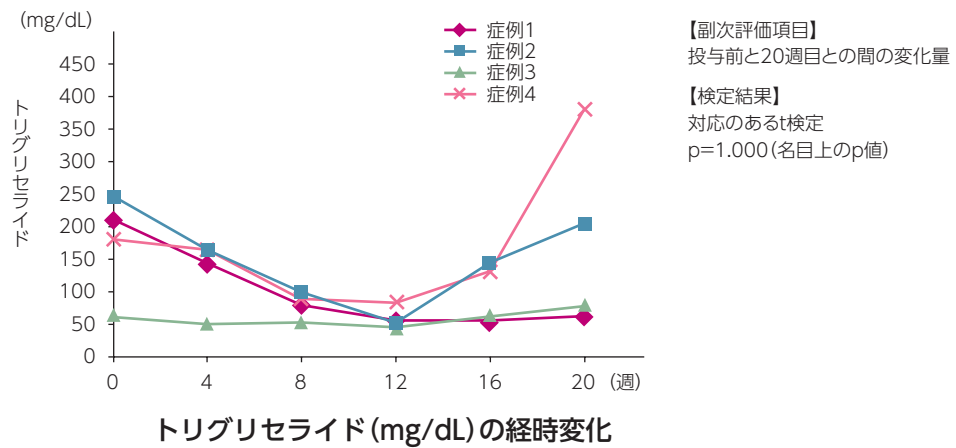
通常、メトレプレチンとして、男性には0.04mg/kg、18歳未満の女性には0.06mg/kg、18歳以上の女性には0.08mg/kgを1日1回皮下注射する。

投与はそれぞれ0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kgから投与開始し、1ヵ月程度をかけ、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。

2) 空腹時トリグリセライド 投与前と20週目との間の変化量〔副次評価項目〕

トリグリセライドは、投与前と20週目で有意差は認められなかった〔対応のあるt検定(片側)〕。



週	投与前	4	8	12	16	20
症例1	210	144	78	55	55	62
症例2	246	161	98	51	144	204
症例3	59	49	52	46	60	77
症例4	180	163	88	83	131	382
平均値	173.8	129.3	79.0	58.8	97.5	181.3
[95%信頼区間]	[44.7, 302.8]	[43.0, 215.5]	[47.5, 110.5]	[32.4, 85.1]	[23.4, 171.6]	[-54.6, 417.1]

■安全性〔主要評価項目〕

副作用は、4例中4例にみられ、皮膚乾燥、頭痛及び脱毛症が各2例、肝酵素上昇、鼻出血、薬剤使用過程における誤った技法、低血糖症、発疹及び便秘が各1例に認められた。

本試験において、死亡例及び重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

本剤は国内医師主導治験、国内臨床研究等に基づき審査され、承認されました。そのため一部承認外の内容が含まれています。(HbA1cについては、「日常臨床及び特定健診・保健指導におけるHbA1c国際標準化の基本方針及びHbA1c表記の運用指針」(日本糖尿病学会平成24年9月24日修正)に基づき、JDS値から換算したNGSP値を用いた。)

2 国内臨床研究²⁾

社内資料(国内の臨床研究)〔承認時評価資料〕

■試験概要

- 目的：脂肪萎縮症患者に対するメトレレプチンの臨床効果を検討する。
- 試験デザイン：非盲検試験(1施設)
- 対象：脂肪萎縮症患者11例
- 選択基準：明らかな脂肪萎縮及び低レプチン血症(女性： $<6.0\text{ng/mL}$ 、男性： $<3.0\text{ng/mL}$)が認められた5歳以上の脂肪萎縮症患者で、代謝異常(下記3項目のうち少なくとも1項目)が認められた患者
- ・糖尿病(1997年米国糖尿病学会診断基準等)
 - a) 経口糖負荷試験 血漿中血糖値 $>200\text{mg/dL}$
 - b) HbA1c $\geq 6.5\%$ (NGSP値)
 - ・高インスリン血症(空腹時インスリン $>30\mu\text{U/mL}$)
 - ・高トリグリセライド血症(空腹時トリグリセライド) $>200\text{mg/dL}$
- 投与方法：男性には最初の1ヵ月間 0.01mg/kg^* (50%量)、次の1ヵ月間 0.02mg/kg (100%量)、3～12ヵ月間 0.04mg/kg (200%量)の1日2回*分割皮下投与した。18歳以上の女性には男性の倍量、18歳未満の女性には男性の1.5倍量をそれぞれ投与した。投与1年後以降は、1日用量は変更せず、投与回数を1日2回から1日1回に変更し、皮下投与した。
- ※：承認外用法・用量
- 併用薬剤：【併用禁止】マジンドール(食欲抑制剤)
【併用可能】糖尿病治療薬及び脂質異常症治療薬の併用、中止又は減量が可能
- 投与期間：12ヵ月+継続投与
- 評価項目：(1)有効性：各評価指標のベースラインと測定時点での測定値の比較；糖代謝指標〔HbA1c(NGSP値)〕、脂質代謝指標(トリグリセライド)、肝機能指標(AST、ALT)等
(2)安全性：有害事象・副作用
- 検定方法：1年間投与では、各指標の投与前値と投与開始後1、2、4、6、8、12ヵ月目の値を、Dunnett法を用いて比較検討した。また、継続投与では、各指標の投与1年目12ヵ月の値と投与2年目1、2、4、6、8、12ヵ月目、投与3、4、5、6、7、8及び9年目6ヵ月、12ヵ月目の値を、Dunnett法を用いて比較した。検定の有意水準は、両側5%とした。

6. 用法及び用量

通常、メトレレプチンとして、男性には 0.04mg/kg 、18歳未満の女性には 0.06mg/kg 、18歳以上の女性には 0.08mg/kg を1日1回皮下注射する。

投与はそれぞれ 0.02mg/kg 、 0.03mg/kg 、 0.04mg/kg から投与開始し、1ヵ月程度をかけ、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。

患者背景・ベースライン特性

有効性評価対象例における患者背景・ベースライン特性

項目	カテゴリー	有効性評価対象例	パラメータ	平均値 (SD)
全体		11例	血中レプチン濃度 (ng/mL)	1.1 (0.3)
性別	男	3例	HbA1c (%) (NGSP値)	9.2 (2.1)
	女	8例	空腹時血糖値 (mg/dL)	137.5 (52.5)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	22.2 (8.1)	トリグリセライド (mg/dL)	395.5 (616.7)
体重 (kg)	平均値 (SD)	46.5 (12.7)	AST (IU/L)	40.8 (23.3)
身長 (cm)	平均値 (SD)	157.5 (8.8)	ALT (IU/L)	66.0 (33.5)
診断名	先天性全身性脂肪萎縮症	8例		
	後天性全身性脂肪萎縮症	2例		
	家族性部分性脂肪萎縮症	1例		
罹病期間	10年未満	3例		
	10年以上	8例		

併用薬

投与開始時に併用されていた糖尿病治療薬及び脂質異常症治療薬は、メトレレプチン投与開始後多くが中止された。

有効性評価対象例における糖尿病治療薬又は脂質異常症治療薬の使用状況 (治療開始1年後まで)

症例	糖尿病治療薬			脂質異常症治療薬		
	薬剤名	治療開始前投与の有無	治療開始後からの投与日数 (日)	薬剤名	治療開始前投与の有無	治療開始後からの投与日数 (日)
症例1	ピオグリタゾン塩酸塩	あり	13	なし	—	—
症例2	ボグリボース	あり	50	なし	—	—
	グリベンクラミド	あり	20			
症例3	インスリン製剤	あり	65	なし	—	—
症例4	ピオグリタゾン塩酸塩	あり	28	プラバスタチンナトリウム ベザフィブラート	あり あり	57 120
症例5	ピオグリタゾン塩酸塩	あり	32 (33日目から減量し、以降の投与日数は不明)	なし	—	—
症例6	メカセルミン	あり	—	なし	—	—
症例8	インスリン製剤	あり	52	なし	—	—
症例9	なし	—	—	なし	—	—
症例10	ピオグリタゾン塩酸塩	あり	13	なし	—	—
	メトホルミン塩酸塩	あり	不明			
	インスリン製剤	あり	9			
症例11	なし	—	—	なし	—	—
症例12	ピオグリタゾン塩酸塩	あり	53	ベザフィブラート	あり	67
	メトホルミン塩酸塩	あり	147 (219日目から投与再開継続)			
	インスリン製剤	あり	37			

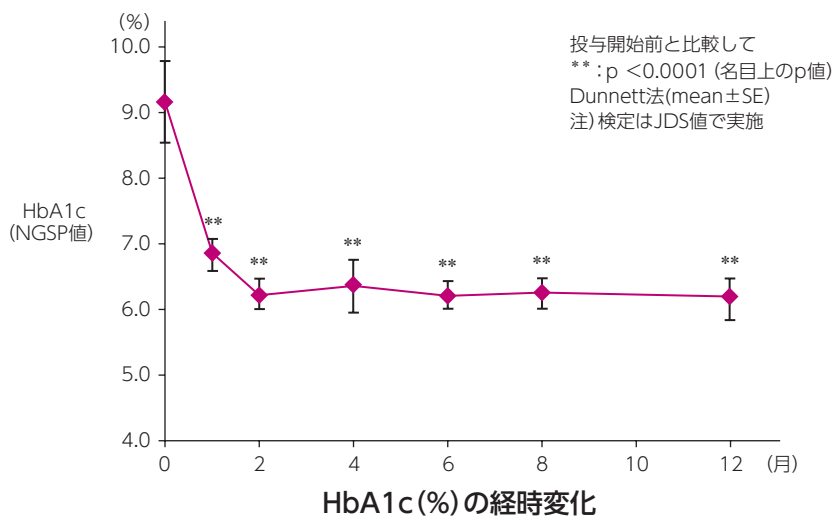
8. 重要な基本的注意 (一部抜粋)

8.2 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。臨床試験において、インスリン製剤を併用した場合に低血糖が報告されている。[9.1.3、10.2参照]

有効性

1) HbA1c (NGSP値)

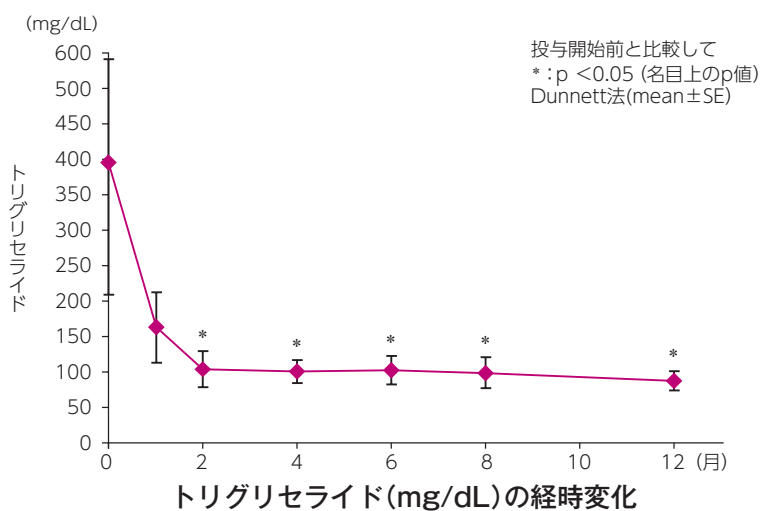
HbA1cは、投与前値と比べ、投与開始1ヵ月後から有意に低下し、12ヵ月後まで持続した。



a) Dunnett法 (投与開始前と比較して)、有意水準: 両側5%

2) トリグリセライド

トリグリセライドは、投与前値と比べ、投与開始2ヵ月後から有意に低下し、12ヵ月後まで持続した。



a) Dunnett法 (投与開始前と比較して)、有意水準: 両側5%

6. 用法及び用量

通常、メトレプレチンとして、男性には0.04mg/kg、18歳未満の女性には0.06mg/kg、18歳以上の女性には0.08mg/kgを1日1回皮下注射する。

投与はそれぞれ0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kgから投与開始し、1ヵ月程度をかけ、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。

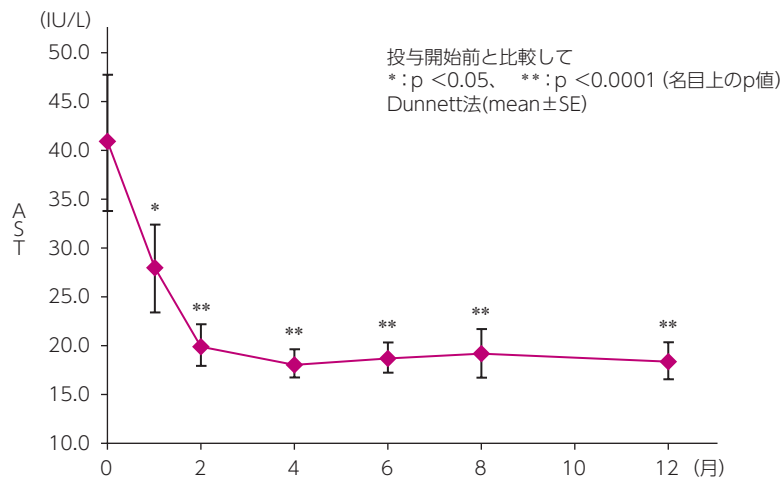
3) 各症例のHbA1c (NGSP値) 及びトリグリセライドの長期的推移

症例	分類	投与前	HbA1c (%)					最終評価時の 投与開始後年月
			1年後	2年後	3年後	投与4年目以降 最終評価時点まで	最終評価時 ^{a)}	
症例1	後天性 全身性	10.5	6.8	6.2	5.7	5.4 ~ 6.6	6.1	9年目12ヵ月
症例2	先天性 全身性	10.8	7.1	7.0	6.8	7.8 ~ 13.5	12.6	9年目6ヵ月
症例3	先天性 全身性	9.2	7.8	10.5	10.1	5.0 ~ 12.3	5.0	9年目6ヵ月
症例4	後天性 全身性	8.3	4.7	5.7	4.6	4.5 ~ 5.7	5.5	8年目6ヵ月
症例5	先天性 全身性	12.9	中止	NA	NA	NA	—	—
症例6	先天性 全身性	7.2	6.2	6.5	6.2	6.6 ~ 8.1	6.8	7年目12ヵ月
症例8	先天性 全身性	10.7	中止	NA	NA	NA	—	—
症例9	先天性 全身性	9.0	6.1	5.8	5.9	5.8 ~ 6.3	6.2	6年目6ヵ月
症例10	先天性 全身性	9.7	5.7	6.3	中止	NA	—	—
症例11	先天性 全身性	5.5	5.2	5.2	5.4 ^{b)}	NA	5.4	3年目6ヵ月
症例12	家族性 部分性	7.1	6.3	5.8 ^{c)}	NA		5.8	2年目6ヵ月

症例	分類	投与前	トリグリセライド (mg/dL)					最終評価時の 投与開始後年月
			1年後	2年後	3年後	投与4年目以降 最終評価時点まで	最終評価時 ^{a)}	
症例1	後天性 全身性	1941	136	260	162	71 ~ 281	106	9年目12ヵ月
症例2	先天性 全身性	69	70	48	57	44 ~ 191	82	9年目6ヵ月
症例3	先天性 全身性	115	55	69	56	61 ~ 207	158	9年目6ヵ月
症例4	後天性 全身性	1246	58	183	115	124 ~ 349	166	8年目6ヵ月
症例5	先天性 全身性	254	中止	NA	NA	NA	—	—
症例6	先天性 全身性	89	31	30	39	37 ~ 61	44	7年目12ヵ月
症例8	先天性 全身性	64	中止	NA	NA	NA	—	—
症例9	先天性 全身性	227	102	74 ^{d)}	48	48 ~ 202	52	6年目6ヵ月
症例10	先天性 全身性	63	136	51	中止	NA	—	—
症例11	先天性 全身性	220	137	97	87 ^{b)}	NA	87	3年目6ヵ月
症例12	家族性 部分性	61	73	70 ^{c)}	NA		70	2年目6ヵ月

a) 最終評価時点 = データカットオフ日前の最終測定、b) 3年目6ヵ月後、c) 2年目6ヵ月後、d) 2年目8ヵ月後、NA = 該当せず

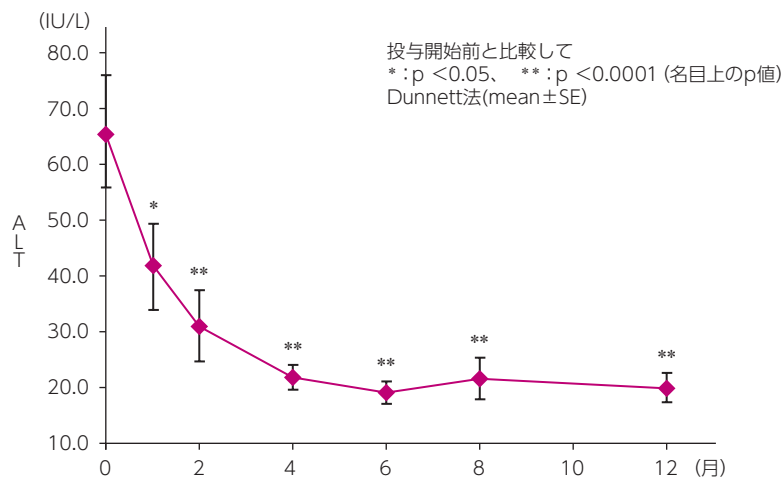
4) 参考情報:肝機能検査値 (AST、ALT) に及ぼす影響²⁾



AST (IU/L) の経時変化

月	投与前	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	8ヵ月	12ヵ月
例数	11	11	11	10	9	9	9
平均値	40.8	27.9	20.0	18.1	18.7	19.1	18.4
SE	7.0	4.5	2.1	1.5	1.5	2.5	1.9
p値 ^{a)}	—	0.0125	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

a) Dunnett法 (投与開始前と比較して)、有意水準: 両側5%



ALT (IU/L) の経時変化

月	投与前	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	8ヵ月	12ヵ月
例数	11	11	11	10	9	9	9
平均値	66.0	41.8	31.1	22.0	19.3	21.8	20.1
SE	10.1	7.6	6.4	2.3	2.1	3.7	2.6
p値 ^{a)}	—	0.0019	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

a) Dunnett法 (投与開始前と比較して)、有意水準: 両側5%

安全性

副作用は、注射部位反応が11例中6例 (55%) 20件に認められた。本試験において、死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。

重要な有害事象と定義した有害事象による中止例は1例に認められ、その事象は臨床的に重要な異常変動としての「白血球減少症及び白血球数減少」であった (当該薬との因果関係は否定されている)。

3 使用成績調査³⁾

メトレレプチン皮下注用11.25mg[キエジ]再審査報告書(2024年12月25日)

試験概要

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られとされる要因

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

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

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

安全性

本調査での副作用発現割合は31.25%(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6.25%(3/48例)、注射部位紅斑、体重減少、抗体検査陽性が各4.17%(2/48例)であった。

重篤な副作用発現は7例8件に認められ、内訳はアナフィラキシー反応2件、急性心筋梗塞、大動脈弁狭窄、胸水、好酸球数増加、抗体検査陽性、中和抗体陽性 各1件であった。

投与中止に至った副作用は4例(胸水、急性心筋梗塞、好酸球増加/血中免疫グロブリンE増加、アナフィラキシー反応 各1例)に認められた。

死亡に至った副作用は2例(胸水、急性心筋梗塞 各1例)に認められた。

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。

有効性

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以下のとおりであった。

HbA1cの推移

観察時点	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
症例数 ^{a)}	9	10	10
投与前平均値 ^{b)} (%)	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(%) ^{c)}	-9.8±18.2	-15.0±18.4	-15.6±16.2

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

血中トリグリセライドの推移

観察時点	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
症例数 ^{a)}	11	13	9
投与前平均値 ^{b)} (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(%) ^{c)}	10.4±93.0	-9.6±53.8	-23.6±41.7

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

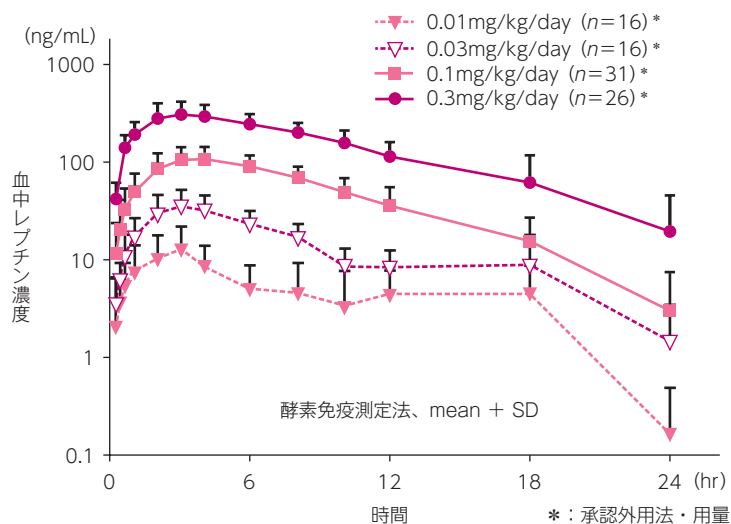
V 薬物動態

1 血中濃度

(1) 単回投与時の血中レプチン濃度 (外国人データ)⁴⁾

メトレレプチン5mg/mL液剤の0.01、0.03、0.1及び0.3mg/kgを、BMI 20.0～36.0kg/m²を有する外国人健康成人男女に1日1回24週間投与したときの、投与1日目における、平均血中レプチン濃度推移(投与前値からの変化量)を下図に示した。

メトレレプチン5mg/mL液剤の0.01～0.3mg/kgの投与量範囲で、血中薬物動態に線形性が認められた。



メトレレプチン皮下投与1日目における平均血中レプチン濃度推移(ベースライン値からの変化量)

6. 用法及び用量

通常、メトレレプチンとして、男性には0.04mg/kg、18歳未満の女性には0.06mg/kg、18歳以上の女性には0.08mg/kgを1日1回皮下注射する。

投与はそれぞれ0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kgから投与開始し、1ヵ月程度をかけ、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。

(2) 反復投与時の血中レプチン濃度

1) 国内の医師主導治験¹⁾

脂肪萎縮症患者4例にメトレレプチンを投与したとき、日本人健康成人の内因性血中レプチン濃度の平均値(男性3.9ng/mL、女性7.3ng/mL)以上に到達した症例数は、投与開始4週後では4例中0例、投与8週後では4例中2例、投与20週後時点では4例中4例であった。本剤の治療目的が、各被験者の血中レプチン濃度をトラフ時ににおいても生理的濃度範囲に維持する補充療法であることから、本剤の推奨用量は、200%量であることが推察された。

脂肪萎縮症患者の血中レプチン濃度(トラフ値)(ng/mL)の経時変化

症例(性別/年齢)	投与前	4週	8週	20週
投与量	—	50%量	100%量	200%量
例数	4	4	4	4
症例1(女/18歳:全身性)	1.2	1.7	2.9	9.4
症例2(女/23歳:部分性)	4.8	3.3	11.9	97.0
症例3(女/11歳:全身性)	1.1	1.1	2.1	8.3
症例4(男/6歳:全身性)	1.1	1.6	6.6	19.3

[測定法:RIA (radioimmunoassay:放射免疫測定法)]

最高血中濃度(C_{max})及び($AUC_{0-\tau}$)の値は、被験者間のバラツキが大きかったが、投与量の増加の割合に比べ高値を示した。最高血中濃度到達時間(T_{max})、終末相消失半減期($T_{1/2, z}$)の範囲は、それぞれ1.1~6.0時間、4.45~23.3時間であった。

脂肪萎縮症患者の血中レプチンの薬物動態パラメータ

症例	性別 年齢	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\tau}$ (ng · hr/mL)	$T_{1/2, z}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)
症例1	女 18歳	0.02 (50%量) ^{a)} *	6.5	3.8	84.98	14.7	0.235
		0.04 (100%量) ^{b)}	12.5	2.8	181.8	7.47	0.220
		0.08 (200%量) ^{c)}	134	6.0	1541	4.45	0.0519
症例2	女 23歳	0.02 (50%量) ^{a)} *	19.8	1.8	193.9	8.07	0.103
		0.04 (100%量) ^{b)}	133	1.8	1029	5.28	0.0389
		0.08 (200%量) ^{c)}	241	3.9	3385	11.3	0.0236
症例3	女 11歳	0.015 (50%量) ^{a)} *	6.3	1.9	53.56	16.1	0.280
		0.03 (100%量) ^{b)}	18.4	2.0	125.2	11.5	0.240
		0.06 (200%量) ^{c)}	70.4	2.8	546.7	8.43	0.110
症例4	男 6歳	0.01 (50%量) ^{a)} *	3.2	1.1	37.23	17.9	0.269
		0.02 (100%量) ^{b)}	14.2	2.9	204.9	17.2	0.0976
		0.04 (200%量) ^{c)}	36.4	5.8	582.6	23.3	0.0687

(測定法:RIA)

a) 投与開始から4週後までの投与量(投与開始後4週時点での結果)

b) 投与4週後から8週後までの投与量(投与量変更後4週時点での結果)

c) 投与8週後から20週後までの投与量(投与量変更後12週時点での結果)

*: 承認外用法・用量

2) 国内臨床研究²⁾

脂肪萎縮症患者11例にメトレレプチンを投与したとき、血中レプチン濃度のトラフ値(平均値)は投与8ヵ月以降には、1例を除き、日本人健康成人の内因性血中レプチン濃度の平均値(男性3.9ng/mL、女性7.3ng/mL)以上に到達した。

脂肪萎縮症患者のレプチン濃度(トラフ値)(ng/mL)の経時変化(1年間投与)

症例	投与前 (ng/mL)	投与後					
		1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	8ヵ月	12ヵ月
投与量	—	50%量	100%量	200%量			
症例1	0.9	1.5	4.0	1.3	0.8	1.4	2.1
症例2	0.8	4.2	4.0	21.7	25.3	41.2	69.3
症例3	1.2	ND	3.4	28.7	32.6	34.6	43.6
症例4	1.2	2.2	3.3	9.4	3.8	27.5	50.6
症例5	1.4	1.5	2.1	8.6	NA	NA	NA
症例6	1.0	1.4	3.5	30.0	61.4	28.3	78.8
症例8	1.4	4.2	11.1	NA	NA	NA	NA
症例9	1.2	1.9	12.4	44.9	27.4	24.8	80.4
症例10	0.5	1.7	6.9	93.6	111.2	149.6	76.8
症例11	0.7	0.1	2.5	20.2	50.2	45.7	ND
症例12	1.5	ND	1.2	18.8	44.9	79.5	82.2
例数	11	9	11	10	9	9	8
平均値	1.1	2.1	4.9	27.7	39.7	48.0	60.5
SE	0.1	0.4	1.1	8.3	11.1	14.5	9.8
p値 ^{a)}	—	1.0000	0.9956	0.0189	0.0005	<0.0001	<0.0001

a) Dunnett法(投与前値と投与開始後1、2、4、6、8、12ヵ月目の値の比較)、NA=該当せず、ND=欠測値

(測定法:RIA)

2 排泄(マウス)⁵⁾

マウス(両側腎摘出マウス)に単回静脈内投与したデータから、本剤は主に腎臓から排泄されることが示唆された。

6. 用法及び用量

通常、メトレレプチンとして、男性には0.04mg/kg、18歳未満の女性には0.06mg/kg、18歳以上の女性には0.08mg/kgを1日1回皮下注射する。

投与はそれぞれ0.02mg/kg、0.03mg/kg、0.04mg/kgから投与開始し、1ヵ月程度をかけ、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。

VI 薬効薬理

作用機序

脂肪組織の消失を特徴とする脂肪萎縮症は、血中レプチン濃度の低下を伴い、糖尿病や高トリグリセライド血症、脂肪肝が認められる^{6,7)}。レプチンは、脂肪組織より分泌されるホルモンであり、マウス及びラットを用いた試験で、摂食抑制、エネルギー消費亢進、インスリン感受性亢進、脂質代謝亢進をもたらし、糖代謝又は脂質代謝において重要な役割を果たしていることが示唆されている^{8,9)}。

メトレレプチンはヒトレプチンのN末端にメチオニンが1残基付加された遺伝子組換え型ヒトレプチン製剤であり、上記レプチンの作用により、脂肪萎縮症における糖代謝及び脂質代謝異常を改善すると考えられている。

VII 安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験

試験項目		動物種 (系統)	性 n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見			引用 文献
中枢神経系	自発運動に及ぼす影響	ラット (SD)	雄 8/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	影響なし			10)
	協調運動に及ぼす影響	ラット (SD)	雄 8/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	影響なし			
	握力に及ぼす影響	ラット (SD)	雄 8/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	影響なし			
	テイルフリック試験	ラット (SD)	雄 10/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	影響なし			
	一般症状、行動及び 体温に及ぼす影響	マウス (CD-1)	雄 6/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	3, 30mg/kg：驚愕反応の増大 10mg/kg：自発運動の減少			
	ペンチレンテトラゾール 痙攣に及ぼす影響	マウス (CD-1)	雄 10/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	≥ 10mg/kg：痙攣発現例数の減少、 痙攣発現潜時の延長			
	ヘキソバルビタール誘発 睡眠に及ぼす影響	マウス (CD-1)	雄 6/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	影響なし			
心血管系	血圧及び心拍数に及ぼす 影響	ラット (SD)	雄 7/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	影響なし			
	血圧、心拍数、左心室 内圧、左心室内圧最大 上昇速度、左心室内圧 最大下降速度、左心室 収縮指標、肺動脈圧、 心電図、心拍出量、 一回拍出量及び末梢血管 抵抗に及ぼす影響	イヌ (ビーグル)	雄 3/群	皮下 (単回)	5, 25	影響なし 血清中メトレレプチン濃度			
						投与量 (mg/kg)	最高血清 中濃度 (ng/mL)	血清中濃度 一時間曲線 下面積 (ng・hr/mL)	
						5	1689	13300	
						25	5707	42900	
呼吸系	呼吸数に及ぼす影響	マウス (CD-1)	雄 6/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	影響なし			
腎機能	尿量、尿pH及び尿中電 解質(ナトリウム、カリウ ム並びに塩素)に及ぼす 影響	ラット (SD)	雄 8/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	10mg/kg：尿中カリウム及び尿中塩素濃度の上昇 (投与3時間後) 30mg/kg：尿中ナトリウム及び尿中塩素量の減少 (投与6時間後)			
胃腸管系	胃排出能及び小腸輸送 能に及ぼす影響	ラット (SD)	雄 10/群	皮下 (単回)	3, 10, 30	影響なし			
	摘出回腸運動に及ぼす 影響(基礎張力への影響 並びにアセチルコリン、 セロトニン、ヒスタミン 及び塩化バリウムによる 収縮反応に対する影響)	モルモット (Hartley系) より摘出した 回腸標本4例/群		<i>in vitro</i> (栄養液中 に適用)	0.5, 5, 50 μg/mL	影響なし			

2 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(マウス)

動物種 (系統)	性 n/群	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	概略の致死量 (mg/kg/日)	特記すべき所見 ^{a)}	引用 文献
マウス (Swiss albino)	雌雄 各35/群	1週間	皮下	1、10、100	> 100	$\geq 1\text{mg/kg/日}$: 体重増加抑制(雌) $\geq 10\text{mg/kg/日}$: 体重増加抑制、摂餌量減少	11)

a) 単回投与毒性試験の代替として、28日間反復皮下投与毒性試験の投与開始後1週間の観察結果

(2) 反復投与毒性試験(マウス、イヌ)

動物種 (系統)	性 n/群	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	引用 文献
マウス (Swiss albino)	雌雄 各15/群	3ヵ月	皮下	0.3、1、3、 10、30	1	$\geq 1\text{mg/kg/日}$: メトレプチンの薬理作用に伴う 二次的な影響又はストレスによるものと考えら れる胃、リンパ系組織及び脾臓の病理組織学 的变化 $\geq 3\text{mg/kg/日}$: 体重増加抑制及び摂餌量の減少、 一部の血液化学的検査項目の変化並びに脂肪 組織の減少、解剖前の絶食絶水が影響を及ぼ したと考えられる死亡	12)
	雌雄 各15/群	6ヵ月					
イヌ (ビーグル)	雌雄 各3/群	1ヵ月	皮下	0.05、 0.15、0.5、 1.5、5 ^{a)}	1.5	$\geq 0.05\text{mg/kg/日}$: 摂餌量の減少、体重増加抑制、 体脂肪の減少及びそれらに伴う代謝変化に対 する反応、血管周囲炎 (膀胱、脂肪組織又は投与部位のいずれか) 5mg/kg/日 : 著しい体重増加抑制、摂餌量の 顕著な減少等。脂肪組織、肝臓、肺、心臓等 の血管における中等度から高度の血管周囲炎	13)
	雌雄 各3~4/群	3ヵ月					
	雌雄 各3/群	6ヵ月					

a) 5mg/kg/日投与群は著しい体重増加抑制、摂餌量の顕著な減少等のため、最大3ヵ月しか投与できなかった。

(3) 生殖発生毒性試験(マウス)¹⁴⁾

1) マウス(CD-1)受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(1、10及び30mg/kg/日皮下投与)

雌雄共に死亡例はなく、交尾率、受胎率、精子検査、交配所要日数、生殖器官重量、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査並びに胚の生存性にメトレレプチン投与の影響はみられなかった。雌雄親動物及び胚発生に関する無毒性量は30mg/kg/日と判断した。

2) マウス(CD-1)胚・胎児発生に関する試験(1、10及び30mg/kg/日皮下投与)

10mg/kg/日投与群の1例が妊娠16日に流産したが、30mg/kg/日投与群では流産は認められなかったことから、メトレレプチン投与の影響ではないと判断した。体重増加抑制がメトレレプチン投与群の母動物に認められたが、母動物の一般状態及び剖検所見、子宮重量、胎児の生存性、子宮内発育、性比並びに外表、内臓及び骨格の形態にメトレレプチン投与の影響はみられなかった。母動物及び胚・胎児に関する無毒性量は30mg/kg/日と判断した。

3) マウス(CD-1)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(3、10及び30mg/kg/日皮下投与)

3、10及び30mg/kg/日投与群のそれぞれ2例、1例及び3例が死亡又は切迫殺された。体重増加抑制がメトレレプチン投与群のF0母動物に認められ、生存出生児数の低下及びF1出生児の発育抑制が認められた。F1動物の生殖能並びにF2胎児の生存性、子宮内発育、性比及び外表の形態に影響は認められなかった。F0及びF1母動物の一般毒性、生殖毒性及びF1出生児の発生毒性に関する無毒性量は3mg/kg/日未満、F1出生児の生殖毒性及びF2胎児の発生毒性に関する無毒性量は30mg/kg/日と判断した。

4) マウス(CD-1)出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する追加試験(10mg/kg/日皮下投与)

10mg/kg/日を3つの投与期間(妊娠6～15日、妊娠15～18日、妊娠6～18日)のうちいずれか1期間に皮下投与したところ、メトレレプチン投与の影響は妊娠末期(妊娠15～18日)に投与したときに最も顕著にあらわれ、それに伴って分娩過程に悪影響を及ぼし、その結果、F1出生児の死亡率の増加及び出生後の成長抑制を引き起こすと考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス)¹⁵⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウスを用いる小核試験において、メトレプレチンはいずれも陰性であった。

2) がん原性試験 (マウス、イヌ)¹⁶⁾

メトレプレチンのがん原性試験は実施しなかったが、細胞増殖作用を評価するため、マウス (CD-1) における28日間反復皮下投与毒性試験及びイヌ (ビーグル) における1、3及び6ヵ月間反復皮下投与毒性試験から得られた種々の組織について、増殖細胞核抗原 (PCNA) に対する抗体を用いた免疫組織化学的解析を実施した。その結果、いずれの組織にもPCNA陽性反応は認められなかった。

3) 局所刺激性試験 (ウサギ)¹⁷⁾

ウサギ (NZW) に20mg/mL (投与量：1mL/site) 又は5mg/mL (投与量：4mL/site) の投与濃度のメトレプレチンを単回皮下投与して評価した。その結果、投与局所組織に対する明確な刺激性は認められなかった。

4) 抗原性試験 (モルモット)¹⁸⁾

雄性モルモット (Dunkin-Hartley) を用いた能動全身アナフィラキシー (ASA) 及び受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 試験で評価した。2週間の感作期間における10回のメトレプレチン皮下投与 (0.25又は0.5mg/例) とその後のメトレプレチン静脈内投与 (2.5又は5mg/kg) によってASA反応の誘発を試みた場合に、モルモットで強い急性全身アナフィラキシー反応が認められた。

この反応は、感作期間中にメトレプレチンを皮下投与したモルモットから採取した血清において認められたPCA陽性反応と相関した。

5) 血液適合性試験 (*in vitro*)¹⁸⁾

ラット (SD) 及びヒトの抗凝固処理血液にメトレプレチン (濃度：125、250、500及び1000 μ g/mL) を作用させ (37℃、4時間静置)、メトレプレチンの溶血性を評価した。その結果、ヒト血液での溶血性はみられなかったが、ラット血液では1000 μ g/mLの濃度で溶血性が示された。

VIII

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メトレレプチン(遺伝子組換え) (JAN)

Metreleptin(Genetical Recombination)

分 子 式： $C_{714}H_{1167}N_{191}O_{221}S_6$

分 子 量：16155.44

性 状：無色澄明の液である。

化学構造式：アミノ酸147個からなるポリペプチドである。

```

Met-Val-Pro-Ile-Gln-Lys-Val-Gln-Asp-Asp-Thr-Lys-
                                     10
Thr-Lue-Ile-Lys-Thr-Ile-Val-Thr-Arg-Ile-Asn-Asp-Ile-
                                     20
Ser-His-Thr-Gln-Ser-Val-Ser-Ser-Lys-Gln-Lys-Val-Thr-
                                     30
Gly-Leu-Asp-Phe-Ile-Pro-Gly-Leu-His-Pro-Ile-Leu-Thr-
                                     40                                     50
Leu-Ser-Lys-Met-Asp-Gln-Thr-Leu-Ala-Val-Tyr-Gln-Gln-
                                     60
Ile-Leu-Thr-Ser-Met-Pro-Ser-Arg-Asn-Val-Ile-Gln-Ile-
                                     70
Ser-Asn-Asp-Leu-Glu-Asn-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-His-Val-
                                     80                                     90
Leu-Ala-Phe-Ser-Lys-Ser-Cys-His-Leu-Pro-Trp-Ala-Ser-
                                     100
Gly-Leu-Glu-Thr-Leu-Asp-Ser-Leu-Gly-Gly-Val-Leu-Glu-
                                     110
Ala-Ser-Gly-Tyr-Ser-Thr-Glu-Val-Val-Ala-Leu-Ser-Arg-
                                     120
Leu-Gln-Gly-Ser-Leu-Gln-Asp-Met-Leu-Trp-Gln-Leu-Asp-
                                     130                                     140
Leu-Ser-Pro-Gly-Cys
  
```

IX 製剤学的事項

製剤の安定性

試験区分	保存条件	保存期間	試験結果
長期保存試験	5±3℃	36～38ヵ月	変化なし
曝光試験	60万lx・hr、120万lx・hr*		非解離性のオリゴマーの増加、類縁物質の増加及び純度の低下が認められた。
温度サイクル試験	-20℃と30℃での温度サイクルの5回曝露		変化なし

※：120万lx・hrのときの総近紫外放射エネルギーは200W・hr/m²

試験項目：性状、溶解時間、含量、pH、類縁物質、オリゴマー、非解離性のオリゴマー、確認試験、水分、生物活性、浸透圧、不溶性微粒子、無菌、エンドトキシン

(社内資料)

X 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：3年

XI 包装

1瓶

XII 関連情報

1 承認番号、承認年月

承認番号	22500AMX00885000
承認年月	2013年3月

2 薬価基準収載年月

2024年8月

3 販売開始年月

2013年7月

4 再審査期間満了年月、再審査結果公表年月

再審査期間満了年月：2023年3月(10年)

再審査結果公表年月：2024年12月

- 1) 社内資料(国内の医師主導治験)〔承認時評価資料〕
- 2) 社内資料(国内の臨床研究)〔承認時評価資料〕
- 3) メトレレプチン皮下注用11.25mg「キエジ」再審査報告書(2024年12月25日)
- 4) 社内資料(海外の第I相試験:皮下投与試験)
- 5) 社内資料(両側腎摘出マウスにおける単回静脈内投与時の血清中メトレレプチン濃度)
- 6) Javor ED, et al.: Diabetes. 2005;54:1994-2002
- 7) Ebihara K, et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:532-541
- 8) Farooqi IS, et al.: Am J Clin Nutr. 2009;89:980S-984S
- 9) Friedman JM.: Am J Clin Nutr. 2009;89:973S-979S
- 10) 社内資料(安全性薬理試験)
- 11) 社内資料(単回投与毒性試験)
- 12) 社内資料(マウスにおける3及び6ヵ月反復皮下投与毒性試験)
- 13) 社内資料(イヌにおける1、3及び6ヵ月反復皮下投与毒性試験)
- 14) 社内資料(生殖発生毒性試験)
- 15) 社内資料(遺伝毒性試験)
- 16) 社内資料(がん原性試験)
- 17) 社内資料(局所刺激性試験)
- 18) 社内資料(その他の毒性試験)

製造販売元

キエジ・ファーマ・ジャパン株式会社
東京都千代田区大手町1-1-1

■文献請求先及び問い合わせ先

キエジ・ファーマ・ジャパン株式会社
キエジ・コールセンター
フリーダイヤル 0120-484-648
受付時間 9:00～17:00(土、日、祝日及び当社休業日を除く)

