

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換え型ヒトレプチン製剤

注射用メトレレプチン（遺伝子組換え）

メトレレプチン皮下注用11.25mg「シオノギ」**METRELEPTIN for subcutaneous Injection 「SHIONOGI」**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 瓶中 メトレレプチン（遺伝子組換え）11.25 mg
一般名	和名：メトレレプチン（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Metreleptin（Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年3月25日 薬価基準収載年月日：2013年5月24日 販売開始年月日：2013年7月25日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ https://www.shionogi.co.jp/med/

本IFは2021年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	19
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	19
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	19
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	19
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	20
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	20
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	20
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	22
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	24
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	27
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	27
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	IX. 非臨床試験に関する項目	28
IV. 製剤に関する項目	6	1. 薬理試験	28
1. 剤形	6	2. 毒性試験	29
2. 製剤の組成	6	X. 管理的事項に関する項目	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	1. 規制区分	31
4. 力価	7	2. 有効期間	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	3. 包装状態での貯法	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 取扱い上の注意	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	5. 患者向け資材	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	6. 同一成分・同効薬	31
9. 溶出性	7	7. 国際誕生年月日	31
10. 容器・包装	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	31
11. 別途提供される資材類	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	32
12. その他	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
V. 治療に関する項目	9	11. 再審査期間	32
1. 効能又は効果	9	12. 投薬期間制限に関する情報	32
2. 効能又は効果に関連する注意	9	13. 各種コード	32
3. 用法及び用量	9	14. 保険給付上の注意	32
4. 用法及び用量に関連する注意	11	XI. 文献	33
5. 臨床成績	12	1. 引用文献	33
VI. 薬効薬理に関する項目	16	2. その他の参考文献	33
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	16	XII. 参考資料	34
2. 薬理作用	16	1. 主な外国での発売状況	34
VII. 薬物動態に関する項目	17	2. 海外における臨床支援情報	38
1. 血中濃度の推移	17	XIII. 備考	41
2. 薬物速度論的パラメータ	17	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	41
3. 母集団（ポピュレーション）解析	18	2. その他の関連資料	41
4. 吸収	18		
5. 分布	18		
6. 代謝	19		
7. 排泄	19		

略語表

略語	略語内容
ASA	能動全身アナフィラキシー
AUC	血中（血漿中／血清中）濃度-時間曲線下面積
C _{max}	最高血中（血漿中／血清中）濃度
HbA1c	グリコヘモグロビン A1c
ISS	統合概括安全性情報
NIH	米国国立衛生研究所
PCA	受身皮膚アナフィラキシー
PCNA	増殖細胞核抗原

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メトレレプチン皮下注用 11.25mg 「シオノギ」（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 年から米国国立衛生研究所（NIH）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（KUTR-003-1）が実施された。塩野義製薬株式会社は、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（KUTR-003-1）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。

また、本剤は希少疾病用医薬品として 2012 年 6 月 13 日に指定され、再審査期間は 10 年である。

※：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、肝臓や膵臓、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。

2. 製品の治療学的特性

- (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。（「I. 1. 開発の経緯」、「V. 1. 効能又は効果」及び「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) 脂肪萎縮症患者において、グリコヘモグロビン A1c（HbA1c）及びトリグリセライドの低下が認められた。（「V. 5. (7) その他」の項参照）
- (3) 長期間（1 年以上最長 9 年間）の継続投与により HbA1c、トリグリセライドの良好なコントロールが得られた。〔臨床研究（KUTR-003-0）〕（「V. 5. (7) その他」の項参照）
- (4) 重大な副作用：過敏症があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2021年8月時点)

本剤は希少疾病用医薬品として2012年6月13日に厚生労働大臣により、指定（指定番号：第277号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「V. 5. (6) 治療的使用」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メトレレプチン皮下注用 11.25mg 「シオノギ」

(2) 洋名

METRELEPTIN for subcutaneous Injection 「SHIONOGLI」

(3) 名称の由来

一般名による

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メトレレプチン（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）

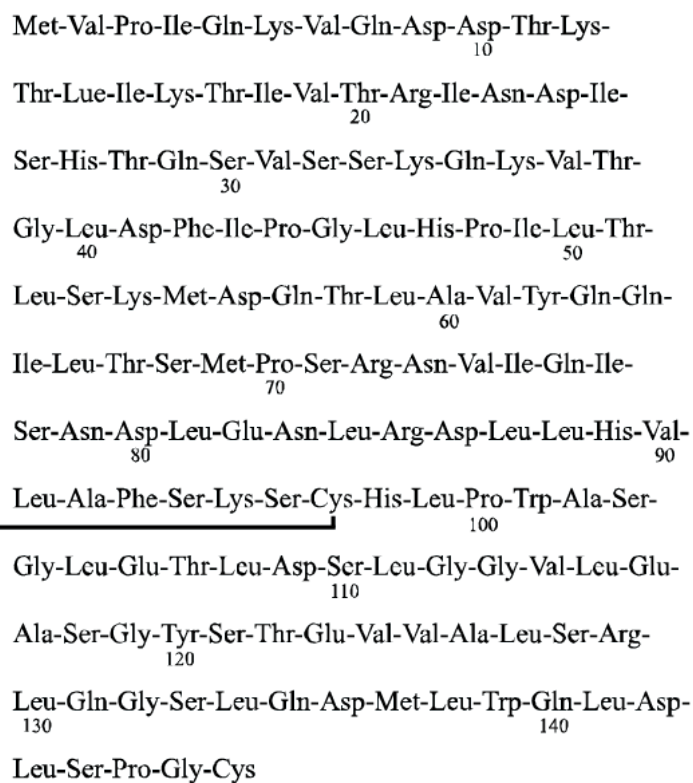
Metreleptin（Genetical Recombination）（JAN）、metreleptin（INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

アミノ酸 147 個からなるポリペプチドである。



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{714}H_{1167}N_{191}O_{221}S_6$

分子量 : 16155.44

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-Methionylleptin (human) (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号 : KTR103

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：4.05～4.45

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-1 有効成分の安定性

試験区分	保存条件	保存期間	試験結果
長期保存試験	冷凍	48 ヶ月	規格内
加速試験	冷蔵	6 ヶ月	規格内
凍結融解試験	-20℃と5℃での凍結-解凍サイクルの10回曝露		規格内

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、生物活性、pH、含量

古家喜弘ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2012）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

- 1) SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法
- 2) ペプチドマップ法

(2) 定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥品）

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	メトレプレチン皮下注用11.25mg「シオノギ」
性状・剤形	白色の軽質の塊である。（注射剤）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

表IV-2 製剤の物性

販売名	メトレプレチン皮下注用11.25mg「シオノギ」
pH	4.05～4.45 本剤1瓶に注射用水2.2 mL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2.2 mLを加え溶解した場合

(5) その他

表IV-3 容器中の特殊な気体の有無及び種類

販売名	メトレプレチン皮下注用11.25mg「シオノギ」
容器中の特殊な 気体の有無 及び種類	窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-4 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

酸化体、切断体、その他の分子変化体、オリゴマー

6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－5 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 ヶ月	規格内
曝光試験	60 万 lx・hr、120 万 lx・hr [※]		類縁物質及び非解離性のオリゴマーの増加を認める。
温度サイクル試験	-20℃と 30℃での温度サイクルの 5 回曝露		規格内

※：120 万 lx・hr のときの総近紫外放射エネルギーは 200 W・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

古家喜弘ほか：塩野義製薬生産技術本部部内報告（2012）

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

本剤 11.25 mg（1 瓶）に注射用水 2.2 mL を加えて溶解する。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

(2) 溶解後の安定性

本品の水溶液（1 瓶/2.2 mL）は、室温・散光下で 3 時間経過後も、性状（溶状）、pH 及び含量に変化は見られなかった。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

- (2) 包装

1 瓶

- (3) 予備容量

該当しない

- (4) 容器の材質

瓶包装

瓶 本体：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：臭素化ブチルゴム又は塩化ブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン・アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

生物学的試験法：32D ケプチン細胞を用いたバイオアッセイ

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

脂肪萎縮症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・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。

(解説)

食事療法、運動療法は、糖尿病及び脂質代謝異常の治療における基本である。

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

投与はそれぞれ 0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg から投与開始し、1 ヶ月程度をかけ、上記投与量まで増量する。

なお、症状に応じて適宜減量する。

(解説)

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 用量の設定根拠

医師主導治験 (KUTR-003-1) では、日本人脂肪萎縮症患者を対象に本剤 (男性 : 0.01 ~ 0.04 mg/kg、18 歳以上の女性 : 0.02 ~ 0.08 mg/kg、18 歳未満の女性 : 0.015 ~ 0.06 mg/kg) を 1 日 1 回皮下投与したときの HbA1c 及び中性脂肪の経時変化を検討した。

用法・用量は、男性では、最初の 1 ヶ月間 0.01 mg/kg (50% 量)、次の 1 ヶ月間 0.02 mg/kg (100% 量)、3 ~ 5 ヶ月間 0.04 mg/kg (200% 量) であり、18 歳以上の女性では各々 0.02 mg/kg (50% 量)、0.04 mg/kg (100% 量) 及び 0.08 mg/kg (200% 量)、18 歳未満の女性では各々

0.015 mg/kg (50%量)、0.03 mg/kg (100%量) 及び 0.06 mg/kg (200%量) を漸増法により 1 日 1 回皮下投与した。投与期間は 5 ヶ月間 (20 週間) であった。

日本人健康成人の内因性血中レプチン濃度の平均トラフ値 (男性 3.9 ng/mL、女性 7.3 ng/mL) 以上に到達した症例数は、投与開始 4 週後 (50%量の投与 4 週後) 時点では 4 例中 0 例、投与開始 8 週後 (100%量の投与 4 週後) 時点では 4 例中 2 例、投与開始 20 週後 (200%量の投与 12 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 24 時間に渡って安定的に生理的濃度に維持するレプチンの補充療法であることから、本剤の推奨用量は、200%量 (男性の場合 0.04 mg/kg、女性の場合 18 歳未満では 0.06 mg/kg、18 歳以上では 0.08 mg/kg) であることが推察された。

投与前に糖尿病の診断基準の 1 つである「HbA1c が 6.1%以上」を呈した被験者 2 例 (症例 A 及び B) の投与前の HbA1c は、糖尿病治療薬を使用した状態で各々 8.6% 及び 7.7% であったが、投与 3 ヶ月後以降投与 5 ヶ月後まで、糖尿病治療薬を中止した状態で各々 4.8~5.5% 及び 5.6~6.4% に低下した。他の 2 例のうち 1 例 (症例 C) の投与前の HbA1c も、糖尿病治療薬を使用した状態で 5.8% であったが、投与 3 ヶ月後以降投与 5 ヶ月後には、糖尿病治療薬を中止した状態で 5.1~5.4% に低下した。投与前から糖尿病治療薬を使用していなかった 1 例 (症例 D) の HbA1c も、投与前値の 5.8% から、投与 3 ヶ月後以降投与 5 ヶ月後には 5.0~5.2% に低下した。

HbA1c は過去 1~2 ヶ月間の平均血糖値を反映していることや糖尿病治療薬を併用している症例が多いことから、投与初期に相当する 50 及び 100%量の効果は厳密には評価が難しいと考えられる。一方、投与開始 12 週目以後の HbA1c 値は、本剤 (200%量) 投与による臨床効果を反映しており、本剤の 200%量で HbA1c 低下の最大効果を示した。なお、症例 B では、糖尿病治療薬は継続投与したが、インスリン製剤は本剤の投与開始約 1 ヶ月後に中止した。

したがって、HbA1c 低下の最大効果を示す用量は、本剤の 200%量 (男性の場合 0.04 mg/kg、女性の場合 18 歳未満では 0.06 mg/kg、18 歳以上では 0.08 mg/kg) であると推察された。

投与前に高トリグリセリド血症「中性脂肪が 200 mg/dL 以上」を呈した被験者 2 例 (症例 A 及び B) の投与前の中性脂肪は、高脂血症治療薬を使用した状態で各々 210 及び 246 mg/dL であったが、高脂血症治療薬を中止した状態で投与 3 ヶ月後以降投与 5 ヶ月後までには、各々 55~62 mg/dL 及び 51~204 mg/dL に低下した。症例 C の中性脂肪は投与前が 59 mg/dL と基準値 (150 mg/dL) 内であり、投与 3 ヶ月後以降投与 5 ヶ月後にも 46~77 mg/dL と基準値内で推移した。症例 D の中性脂肪は投与前 180 mg/dL と基準値より高値を示し、投与 3 ヶ月後以降投与 5 ヶ月後には、83~382 mg/dL の間で推移した。

したがって、本剤の中性脂肪低下の最大効果を示す用量は、本剤の 200%量 (男性の場合 0.04 mg/kg、女性の場合 18 歳未満では 0.06 mg/kg、18 歳以上では 0.08 mg/kg) であると推察された。

安全性については、本剤の 0.01~0.08 mg/kg を 20 週間投与したところ、発現した副作用は、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。いずれも軽度であり、設定した用量で安全性上問題ないと判断した。

2) 用法の設定根拠

医師主導治験（KUTR-003-1）では、本剤を脂肪萎縮症患者 4 例に、患者の服薬コンプライアンスを考慮して、1 日 1 回皮下投与したときの本剤の有効性を検討した。なお、本試験は、連日投与に対する利便性を高めるため、自己皮下注射を可とする条件で実施した。その結果、有効性及び安全性が確認された。

一方、医師主導治験（KUTR-003-1）に先行して実施された臨床研究（KUTR-003-0）では、日本人の脂肪萎縮症患者を対象に本剤を 1 日 2 回分割皮下投与し、投与 1 年後以降は本剤の 1 日総投与量を変更せず 1 日 1 回皮下投与した。本剤投与開始 1 年後（投与開始 12 ヶ月後）時点の値と投与 2 年目の値を比較した結果、HbA1c は、投与 12 ヶ月後時点の 5.83%（9 例）から、投与 2 年目では 5.68～6.52%（4～8 例）の範囲で推移した。中性脂肪は、投与 12 ヶ月後時点の 88.7 mg/dL（9 例）から、投与 2 年目では 92.0～122.8 mg/dL（4～8 例）の範囲で推移した。

以上の結果から、本剤（200%量）の 1 日 1 回継続投与は、本剤の 1 日 2 回投与により得られた脂肪萎縮症患者の高血糖及び高トリグリセリド血症の改善効果を、ほぼ維持できることが推察された。さらに、有害事象の発現率は 1 日 2 回投与と 1 日 1 回投与との間に大きな差は認められず、副作用も 1 日 2 回投与と比べて 1 日 1 回投与で発現率が高くなることはなかった。

上記の結果から、患者の服薬コンプライアンス及び QOL を考慮して、本剤の用法は、「1 日 1 回」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・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	0.02 mg/kg	0.04 mg/kg
女性（18 歳未満）	0.03 mg/kg	0.06 mg/kg
女性（18 歳以上）	0.04 mg/kg	0.08 mg/kg

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-1 臨床データパッケージ

試験区分	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	概要
第 I 相試験	外国人 健康成人 125 例	米国	—	○	○	第 I 相静脈内投与試験 (LEPT-0121)
	外国人 健康成人 256 例	米国	—	○	○	第 I 相皮下投与試験 (LEPT-0272)
医師主導治験 (KUTR-003-1)	日本人 脂肪萎縮症患者 4 例	日本	◎	◎	◎	皮下投与時の有効性及び安全性の評価
臨床研究 (KUTR-003-0)	日本人 脂肪萎縮症患者 11 例	日本	○	○	—	
高度医療試験 (KUTR-003-2)	日本人 脂肪萎縮症患者 12 例	日本	○	○	—	
NIH 臨床試験 (1265/200769)	外国人 脂肪萎縮症患者 55 例	米国	○	○	—	
Amylin 社臨床試験 (FHA101)	外国人 脂肪萎縮症患者 10 例	米国	—	○	—	
統合概括安全性情報 (ISS)	外国人 肥満患者 1072 例	米国	—	○	—	Amylin 社作成米国承認申請資料中の ISS からの肥満患者を対象とした臨床試験成績の抜粋

◎：評価資料、○：参考資料、—：非検討若しくは評価の対象とせず
NIH；National Institute of Health：米国国立衛生研究所

(2) 臨床薬理試験

第 I 相皮下投与試験 (LEPT-0272)

健康成人 96 例を対象に、メトレプレチン 5 mg/mL 液剤を 0.01^{*}、0.03、0.1^{*}、0.3^{*} mg/kg/日、又はメトレプレチン 20 mg/mL 液剤を 0.3 mg/kg/日^{*} 1 日 1 回最長 24 週間皮下投与した結果、5 mg/mL 液剤での 0.01^{*}～0.3^{*} mg/kg/日の皮下投与の忍容性は良好であった。しかし、20 mg/mL 液剤での 0.3 mg/kg/日^{*} の皮下投与は、休薬を要する注射部位反応の発現率が高く、忍容性は良好ではなかった。

また、死亡・重篤な副作用は認められなかった^[1] (外国人によるデータ)。

健康成人 81 例にメトレプレチン 5 mg/mL 液剤を 0.3、1.0、2.0 mg/kg/日^{*} 最長 24 週間持続皮下投与した結果、0.3～2.0 mg/kg/日^{*} の持続皮下投与の忍容性は良好であった。

注射部位反応が両投与方法に共通した有害事象であった。

また、死亡・重篤な副作用は認められなかった^[1] (外国人によるデータ)。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

高度医療試験 (KUTR-003-2)

国内の医師主導治験 (KUTR-003-1) 及び臨床研究 (KUTR-003-0) を先行試験とし、本剤を継続投与された脂肪萎縮症患者 12 例 [医師主導治験 (KUTR-003-1) 4 例、臨床研究 (KUTR-003-0) 8 例] を対象に、本剤の長期安全性及び長期有効性を検討した。投与量は、先行試験で継続投与された用量と同様であった。

安全性評価対象例 12 例中、副作用は 8 例 (66.7%) に 20 件認められた。副作用は、ざ瘡が 2 例 2 件、低血糖症及び咳嗽が各 1 例 2 件、鼻咽頭炎、皮膚乳頭腫、体位性めまい、起立性低血圧、鼻出血、胃腸炎、湿疹、脂漏性皮膚炎、筋痙縮、注射部位発疹、注射部位反応、肝機能検査異常、転倒及び肋骨骨折が各 1 例 1 件認められ、副作用の程度はすべて軽度であった。

また、死亡・重篤な副作用は認められなかった

HbA1c、血糖値、トリグリセライド及びインスリンの先行試験開始前からの経時変化を評価した。本剤の 1 日 1 回又は 1 日 2 回^{*}投与により、治療効果が長期にわたり持続したことから、本剤の長期投与における有効性が示唆された^[2]。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件^{*}に基づき、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。

※：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。

(7) その他

1) 医師主導治験 (KUTR-003-1)

国内の脂肪萎縮症患者 4 例を対象に、本剤 (0.01^{*}~0.08 mg/kg) を 1 日 1 回 5 ヶ月間連日皮下投与したときの HbA1c (JDS 値)、トリグリセライドの経時変化を表 V-2 に示す。HbA1c は投与前に比すすべての症例で低下した。トリグリセライドも投与前に比べ、正常値まで低下したが、症例 No.4 では副腎皮質ステロイド投与により一時的に上昇した。なお、症例 No.3 は投与前後ともに正常値であった。また、糖尿病治療薬及び (又は) 高脂血症治療薬が本剤投与開始前から投与された 3 例の患者では、投与開始 2 ヶ月以内にそれら治療薬の投与が中止された。副作用は 4 例中 4 例で発現した。主な副作用は、皮膚乾燥、脱毛症及び頭痛が各 2 例であった。また、死亡・重篤な副作用は認められなかった [3]。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

表 V-2 医師主導治験 (KUTR-003-1) での HbA1c 及びトリグリセライドの経時変化

症例 No.	年齢	HbA1c (%) (JDS 値)				トリグリセライド (mg/dL)			
		投与前	3 ヶ月	4 ヶ月	5 ヶ月	投与前	3 ヶ月	4 ヶ月	5 ヶ月
1	18 歳	8.6	5.5	4.8	4.8	210	55	55	62
2	23 歳	7.7	5.6	5.9	6.4	246	51	144	204
3	11 歳	5.8 ^注	5.1	5.1	5.4	59	46	60	77
4	6 歳	5.8	5.0	5.1	5.2	180	83	131	382

注：登録時には HbA1c=6.1

2) 臨床研究 (KUTR-003-0)

国内の脂肪萎縮症患者 11 例を対象に、本剤 (0.01^{*}~0.08 mg/kg) を 1 日 2 回^{*}に分割し、12 ヶ月間連日皮下投与したときの HbA1c (JDS 値、平均値)、トリグリセライド (平均値) の経時変化を表 V-3 に示す。本剤投与により、HbA1c 及びトリグリセライドは、投与前に比べ、投与 4、8 及び 12 ヶ月後のすべての時点で有意に低下した。

副作用発現頻度は 54.5% (6/11 例) であった。副作用は、注射部位反応 54.5% (6/11 例) であった。また、死亡・重篤な副作用は認められなかった [4]。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

表 V-3 臨床研究 (KUTR-003-0) での HbA1c 及びトリグリセライドの経時変化

項目	HbA1c (%) (JDS 値)				トリグリセライド (mg/dL)			
	投与前	4 ヶ月	8 ヶ月	12 ヶ月	投与前	4 ヶ月	8 ヶ月	12 ヶ月
例数	11	10	9	9	11	10	9	9
平均値	8.74	6.01 [*]	5.89 [*]	5.83 [*]	395.4	102.2 [*]	100.4 [*]	88.7 [*]
標準誤差	0.62	0.41	0.24	0.31	185.9	16.4	21.9	13.4

*：p<0.05 (対応のある t 検定：投与前値との比較)

なお、国内の脂肪萎縮症患者 11 例のうち、データカットオフ日時点まで継続投与された 8 例の最終評価時点での HbA1c、トリグリセライドの経時変化を表 V-4 に示す [4]。

**表 V-4 臨床研究 (KUTR-003-0) での HbA1c 及びトリグリセライドの経時変化
(投与前及び最終評価時)**

		症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8
HbA1c (%) (JDS 値)	投与前	10.0	10.3	8.8	7.9	6.8	8.6	5.1	6.7
	最終評価時 ^注	5.7 ^{#1}	12.1 ^{#2}	4.7 ^{#2}	5.1 ^{#3}	6.4 ^{#4}	5.8 ^{#5}	5.0 ^{#6}	5.4 ^{#7}
トリグリセライド (mg/dL)	投与前	1941	69	115	1246	89	227	220	61
	最終評価時 ^注	106 ^{#1}	82 ^{#2}	158 ^{#2}	166 ^{#3}	44 ^{#4}	52 ^{#5}	87 ^{#6}	70 ^{#7}

(8 例)

注：データカットオフ日前の最終測定

#：最終評価時の投与開始後年月（#1；9 年目 12 ヶ月、#2；9 年目 6 ヶ月、#3；8 年目 6 ヶ月、#4；7 年目 12 ヶ月、#5；6 年目 6 ヶ月、#6；3 年目 6 ヶ月、#7；2 年目 6 ヶ月）

3) NIH 臨床試験 (1265/200769)

米国の脂肪萎縮症患者 54 例を対象に、本剤 (0.01^{*}~0.08 mg/kg) を 1 日 2 回分割^{*}、又は 1 日 1 回 12 ヶ月間連日皮下投与したときの HbA1c (NGSP 値、平均値)、トリグリセライド (平均値) の経時変化を表 V-5 に示す。本剤投与により、HbA1c (NGSP 値、平均値) 及びトリグリセライド (平均値) は投与前値より低下した。

副作用発現頻度は 30.9% (17/55 例) であった。主な副作用は、低血糖症及び疲労が各 10.9% (6/55 例)、脱毛症 7.3% (4/55 例)、体重減少 5.5% (3/55 例) であった。

重篤な副作用は、2 例 (高血圧、呼吸窮迫) であった [5] (外国人によるデータ)。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

表 V-5 NIH 臨床試験 (1265/200769) での HbA1c 及びトリグリセライドの経時変化

項目	HbA1c (%) (NGSP 値)				トリグリセライド (mg/dL)			
	投与前	4 ヶ月	8 ヶ月	12 ヶ月	投与前	4 ヶ月	8 ヶ月	12 ヶ月
例数	54	40	41	38	54	40	42	39
平均値	8.49	7.25	6.91	7.03	1185	489	391	349
標準誤差	0.29	0.28	0.25	0.27	317	150	92	62

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当化合物なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

糖尿病や高トリグリセライド血症、脂肪肝を特徴とする脂肪萎縮症では、脂肪組織の消失及び血中レプチンの欠乏が認められる [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る。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

脂肪萎縮症患者 4 例にメトレプレチン (0.01[※]~0.08 mg/kg) 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を表Ⅶ-1 に示す。なお、血中レプチン濃度には、内因性レプチンとメトレプレチンが含まれる^[3]。

表Ⅶ-1 薬物動態パラメータ

症例 No.	性別 年齢	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-τ} (ng·hr/mL)	T _{1/2,z} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
1	女 18 歳	0.02 ^{注1) ※}	6.5	3.8	84.98	14.7	0.235
		0.04 ^{注2)}	12.5	2.8	181.8	7.47	0.220
		0.08 ^{注3)}	134	6.0	1541	4.45	0.0519
2	女 23 歳	0.02 ^{注1) ※}	19.8	1.8	193.9	8.07	0.103
		0.04 ^{注2)}	133	1.8	1029	5.28	0.0389
		0.08 ^{注3)}	241	3.9	3385	11.3	0.0236
3	女 11 歳	0.015 ^{注1) ※}	6.3	1.9	53.56	16.1	0.280
		0.03 ^{注2)}	18.4	2.0	125.2	11.5	0.240
		0.06 ^{注3)}	70.4	2.8	546.7	8.43	0.110
4	男 6 歳	0.01 ^{注1) ※}	3.2	1.1	37.23	17.9	0.269
		0.02 ^{注2)}	14.2	2.9	204.9	17.2	0.0976
		0.04 ^{注3)}	36.4	5.8	582.6	23.3	0.0687

測定法：ラジオイムノアッセイ

注 1) 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)

注 2) 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)

注 3) 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)

C_{max} : 最高血中濃度

T_{max} : 最高濃血中濃度到達時間

AUC_{0-τ} : 投与間隔時間までの血中濃度-時間曲線下面積

T_{1/2,z} : 終末相消失相半減期

CL/F : みかけの全身クリアランス

※ : 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「表VII-1 薬物動態パラメータ」参照

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

バイオアベイラビリティを算出するための試験は実施していないが、外国人健康成人にメトレプレチン 0.3～3.0^{*} mg/kg/日を静脈内投与又は皮下投与した試験の結果、絶対的バイオアベイラビリティは約 94%であると推定された。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〔参 考〕

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

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ている [10]。（「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、再投与により重大な過敏症があらわれることがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

（解説）

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ことが報告されている。

脂肪萎縮症患者では、著しい高トリグリセライド血症（特にトリグリセライドが 1000 mg/dL を超える場合）となることがあり、重篤で生死に関わる恐れのある急性膵炎に罹患しやすいとされている [11]。本剤投与によってトリグリセライドの低下が認められれば急性膵炎のリスクが軽減される可能性があるが、本剤の投与を中止する場合には、高トリグリセライド血症の再発を抑え、急性膵炎を防ぐことが重要である。したがって、これらの既往歴のある患者で本剤の投与を中止する場合は、持続する重度の腹痛、背部への放散痛などの急性膵炎の症状に留意し、徐々に減量するなど慎重に行うこと。強い腹痛などを認めた場合は、血中あるいは尿中の膵酵素（一般的にアミラーゼを測定することが多いが、膵特異性の高いリパーゼや膵型アミラーゼの測定が望ましい）を測定して早期に診断する必要があるとあり、その後、急性膵炎が疑われた場合は、腹部超音波検査、CT あるいは MRI で急性膵炎を示唆する所見の有無を調べる必要がある [12]。また、本剤の投与を中止する場合には、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。

なお、高トリグリセライド血症を有する患者では測定系が影響を受け、リパーゼ及びアミラーゼが上昇しないこともあるため、注意が必要である [12] [13]。

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]

(解説)

低血糖症状発現に対する基本的な注意事項として、本剤を投与する場合には、患者及びその家族に対して低血糖症状やその対処方法について十分に説明すること。低血糖症状としては、一般的に、冷汗、気持ちが悪くなる、急な強い空腹感、寒気、動悸、手足のふるえ等が認められる。このような症状があらわれた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど、適切な対処を行うこと。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。

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。

(解説)

国内外臨床試験において低血糖が報告されている。高所作業、自動車の運転等の作業中に低血糖が発現した場合、事故につながるおそれがあるので、慎重に投与すること。

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。

(解説)

本剤による治療は、脂肪萎縮症の治療に精通した医師のもとで診断された患者に対して行うこと。

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。

(解説)

本剤を在宅自己注射させる場合は、患者に投与方法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。

8.6 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]

(解 説)

海外臨床試験において、後天性脂肪萎縮症患者に本剤を投与した場合に、T 細胞性リンパ腫が報告されている。当該症例は、本剤投与前より好中球減少症があり、リンパ増殖性疾患を有する可能性があった。本剤と T 細胞性リンパ腫との因果関係は明らかではないが、T 細胞性リンパ腫の発現には注意すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

(解 説)

海外臨床試験において、好中球減少症等の重度の血液異常のある患者に本剤を投与した場合に、T 細胞性リンパ腫が報告されている。重度の血液異常のある患者には、慎重に投与すること。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」の項参照）

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]

(解 説)

海外臨床試験において、本剤の突然の中止後に急性膵炎が起きたことが報告されている。膵炎及び高トリグリセライド血症の既往のある患者で本剤の投与を中止する際は、持続する重度の腹痛、背部への放散痛など急性膵炎の症状に注意し、徐々に減量するなど、慎重に行うこと。（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照）

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]

(解 説)

糖尿病治療における一般的な注意事項である。これらの患者又は状態は低血糖を起こすおそれがあることから、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

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]

(解説)

本剤は主に腎臓から排泄されると考えられている。腎機能障害者を対象とした臨床試験は実施していないため、腎機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響の程度は明らかではないが、腎機能の低下により高い血中レプチン濃度が持続する可能性がある。したがって、腎機能の低下している患者には、患者の状態に注意しながら慎重に投与すること。（「VII. 7. 排泄」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(解説)

国内臨床試験において、妊婦に対する使用経験はなく、安全性は確立されていない。動物試験（マウス）においては、催奇形性は認められなかったが、出生児数の減少、出生児の生存率低下、体重低下及び発育遅延が認められている。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

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。

(解説)

本剤の乳汁中への移行については明らかになっていないが、内因性レプチンが乳汁中に移行することが知られている。

(7) 小児等

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。

(解 説)

これまでに国内では、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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。また、低血糖をおこすおそれがある。

(解 説)

一般的に高齢者は生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい傾向がある。高齢者へ投与する場合は、低血糖の発現等、患者の状態に注意しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

(解 説)

これらの薬剤との併用により、血糖降下作用が増強される可能性があるため、併用する場合は十分注意すること。

インスリン製剤又は糖尿病用薬と併用する場合には、血糖値の推移を観察するとともに、必要に応じてインスリン製剤又は糖尿病用薬を減量すること。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解 説)

国内臨床試験において過敏症の報告はなかったが、脂肪萎縮症以外の患者を対象とした本剤の海外臨床試験において、全身性の過敏症（蕁麻疹、全身性発疹）が報告されていることから、注意喚起を図った。過敏症が発現した場合は、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

◆ 副作用頻度一覧表等

国内臨床試験における副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況を以下に示す。
副作用は、安全性評価対象例 15 例中 13 例（87%）に認められた。

表Ⅷ-1 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況^注

安全性評価対象症例	15 例
副作用発現例数（発現率）	13 例（87%）

副作用の種類	発現例数 (%)
感染症及び寄生虫症	1 (7)
鼻咽頭炎	1 (7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	1 (7)
皮膚乳頭腫	1 (7)
内分泌障害	1 (7)
低血糖症	1 (7)
代謝及び栄養障害	1 (7)
低血糖症	1 (7)
神経系障害	2 (13)
頭痛	2 (13)
血管障害	2 (13)
起立性低血圧	1 (7)
体位性めまい	1 (7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3 (20)
咳嗽	1 (7)
鼻出血	2 (13)
胃腸障害	2 (13)
胃腸炎	1 (7)
便秘	1 (7)
皮膚及び皮下組織障害	7 (47)
ざ瘡	2 (13)
脂漏性皮膚炎	1 (7)
湿疹	1 (7)
脱毛症	2 (13)
発疹	1 (7)
皮膚乾燥	2 (13)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (7)
筋痙縮	1 (7)
一般・全身障害及び投与部位の状態	8 (53)
注射部位反応	7 (47)
注射部位発疹	1 (7)
臨床検査	2 (13)
肝機能検査異常	1 (7)
肝酵素上昇	1 (7)
傷害、中毒及び処置合併症	2 (13)
転倒	1 (7)
肋骨骨折	1 (7)
薬剤使用過程における誤った技法	1 (7)

副作用は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で集計

注：承認時までの KUTR-003-1、KUTR-003-0、KUTR-003-2 を併合

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 11.25 mg (1 瓶) に注射用水 2.2 mL を加えて溶解し、メトレプレチン 5 mg/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。

(解説)

注射部位は、腹部、大腿、上腕、臀部等が適している。同じところに繰り返して注射すると注射部位が硬くなることがあるので、注射部位は毎回変更すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

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、74 例中 10 例の症例で確認されたとの報告があった。また、10 例のうち 1 例においては、中和抗体の産生と治療効果の減弱との関連性が考えられた。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

(解説)

本剤の非臨床試験成績に基づき記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 安全性薬理試験

試験項目		動物種 (系統)	性 n/群	投与方法	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	[14]		
	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 及び 30 mg/kg : 驚愕反応の増大 10 mg/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	≥ 10 mg/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			
						血清中メトレプレチン濃度			
						投与量 (mg/kg)		C _{max} (ng/mL)	AUC (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	10 mg/kg : 尿中カリウム及び尿中 塩素濃度の上昇 (投与 3 時間 後) 30 mg/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			

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-2 単回投与毒性試験の代替試験^注

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	引用 文献
マウス (Swiss albino)	雌雄、 各 35/群	1 週間	皮下	1、10、100	>100	≥1 mg/kg/日：体重増加抑制（雌） ≥10 mg/kg/日：体重増加抑制、摂餌 量減少	[15]

注：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

表Ⅹ-3 反復投与毒性試験

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 ヶ月	皮下	0.3、1、3、 10、30	1	≥1 mg/kg/日：メトレプレチンの薬理作用 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 び膵臓の病理組織学的変化 ≥3 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	[16]
	雌雄、 各 15/群	6 ヶ月					
イヌ (ビーグル)	雌雄、 各 3/群	1 ヶ月	皮下	0.05、0.15、 0.5、1.5、 5 ^注	1.5	≥0.05 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） 5 mg/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	[17]
	雌雄、 各 3~ 4/群	3 ヶ月					
	雌雄、 各 3/群	6 ヶ月					

注：5 mg/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 ヶ月しか投与できなかった。

(3) 遺伝毒性試験

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 [18]。

(4) がん原性試験

メトレプレチンのがん原性試験は実施しなかったが、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 ヶ月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 [19]。

(5) 生殖発生毒性試験

- 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 (投与量: 1, 10 及び 30 mg/kg/日) において、雌雄のメトレプレチン投与群で体重増加抑制が認められたが、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プレ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 30 mg/kg/日と判断した [20]。
- 2) マウス (CD-1) 胚・胎児発生に関する試験 (投与量: 1, 10 及び 30 mg/kg/日) において、10 mg/kg/日投与群の 1 例が妊娠 16 日に流産したが、30 mg/kg/日投与群では異常は認められなかったことから、メトレプレ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プレ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プレ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 30 mg/kg/日と判断した [20]。
- 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 (投与量: 3, 10 及び 30 mg/kg/日) において、3, 10 及び 30 mg/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 (30 mg/kg/日投与群の 1 例を除き、妊娠 17 日から哺育 1 日までの間)。体重増加抑制がメトレプレチン投与群の F0 母動物に認められた。すべてのメトレプレチン投与群において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メトレプレチン投与の影響は認められなかった。以上の成績から、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 3 mg/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 30 mg/kg/日と判断した [20]。 (「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(6) 局所刺激性試験

ウサギ (NZW) に 20 mg/mL (投与量: 1 mL/site) 又は 5 mg/mL (投与量: 4 mL/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 [21]。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

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 0.5 mg/例) とその後のメトレプレチン静脈内投与 (2.5 又は 5 mg/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 [22]。

2) 血液適合性試験

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 µg/mL) を作用させ (37°C、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 µg/mL の濃度で溶血性が示された [22]。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：メトレプレチン皮下注用 11.25mg 「シオノギ」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：メトレプレチン（遺伝子組換え） 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

- ・メトレプレチン皮下注用 11.25mg 「シオノギ」 在宅自己注射説明書
- ・メトレプレチンを注射される患者さんへ
- ・メトレプレチンによる治療を受ける脂肪萎縮症の患者さんへ

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：なし

7. 国際誕生年月日

2013年3月25日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
メトレプレチン 皮下注用 11.25mg 「シオノギ」	2013年3月25日	22500AMX00885000	2013年5月24日	2013年7月25日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当資料なし

11. 再審査期間

10年：2013年3月25日～2023年3月24日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メトレプレチン 皮下注用 11.25mg 「シオノギ」	2499414D1023	2499414D1023	122505101	622250501

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

1. 社内資料：海外の第 I 相皮下投与試験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.7.6.2) 201300255
2. 社内資料：国内の高度医療試験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.7.6.5) 201300256
3. 社内資料：国内の医師主導治験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.7.6.3) 201300220
4. 社内資料：国内の臨床研究 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.7.6.4) 201300221
5. 社内資料：海外の臨床試験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.7.6.6) 201300222
6. Javor,E.D.et al. : Diabetes. 2005 ; 54 : 1994 -2002 (PMID : 15983199) 201300224
7. Ebihara,K.et al. : J.Clin.Endocrinol.Metab. 2007 ; 92 : 532-541
(PMID : 17118991) 201300225
8. Farooqi,I.S.et al. : Am.J.Clin.Nutr. 2009 ; 89 : 980S-984S (PMID : 19211814) 201300226
9. Friedman,J.M. : Am.J.Clin.Nutr. 2009 ; 89 : 973S-979S (PMID : 19190071) 201300227
10. 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プレチン
濃度 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.6.4.9) 201300223
11. Yadav D. et al. : J Clin Gastroenterol. 2003 ; 36 : 54-62 (PMID : 12488710) 201300092
12. 重篤副作用疾患別対応マニュアル (厚生労働省)
13. 林紀夫ほか：標準消化器病学. 東京：医学書院；2003. p490 201300091
14. 社内資料：安全性薬理試験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.6.2.4) 201300286
15. 社内資料：単回投与毒性試験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.6.6.2) 201300287
16. 社内資料：マウスにおける 3 及び 6 ヶ月反復皮下投与毒性試験 (2013/3/25 承認、
申請資料概要 2.6.6.3) 201300288
17. 社内資料：イヌにおける 1, 3 及び 6 ヶ月反復皮下投与毒性試験 (2013/3/25 承認、
申請資料概要 2.6.6.3) 201300289
18. 社内資料：遺伝毒性試験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.6.6.4) 201300291
19. 社内資料：がん原性試験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.6.6.5) 201300292
20. 社内資料：生殖発生毒性試験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.6.6.6) 201300290
21. 社内資料：局所刺激性試験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.6.6.7) 201300293
22. 社内資料：その他の毒性試験 (2013/3/25 承認、申請資料概要 2.6.6.8) 201300294

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能・効果

脂肪萎縮症

5. 効能・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・用量

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

投与はそれぞれ 0.02 mg/kg、0.03 mg/kg、0.04 mg/kg から投与開始し、1 ヶ月程度をかけ、上記投与量まで増量する。

なお、症状に応じて適宜減量する。

7. 用法・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	0.02 mg/kg	0.04 mg/kg
女性（18 歳未満）	0.03 mg/kg	0.06 mg/kg
女性（18 歳以上）	0.04 mg/kg	0.08 mg/kg

表XII-1 外国での承認状況

国名	米国（改訂年月：2020年5月）			
会社名	Aegerion Pharmaceuticals, Inc.			
販売名	MYALEPT			
剤形・規格	vial : 11.3 mg			
承認年月日	2014年2月24日			
効能・効果	MYALEPT (metreleptin) for injection is indicated as an adjunct to diet as replacement therapy to treat the complications of leptin deficiency in patients with congenital or acquired generalized lipodystrophy.			
用法・用量	See Table 1 for the recommended daily dose and maximum recommended daily dose in adults and pediatric patients. Based on clinical response (e.g., inadequate metabolic control) or other considerations (e.g., tolerability issues, excessive weight loss [especially in pediatric patients]), MYALEPT dosage may be decreased or increased to the maximum dosage listed in Table 1.			
	Table 1: MYALEPT Recommended Dosage			
	Baseline Weight	Starting Daily Dose (injection volume)	Dose Adjustments (injection volume)	Maximum Daily Dose (injection volume)
	Less than or equal to 40 kg (males and females)	0.06 mg/kg (0.012 mL/kg)	0.02 mg/kg (0.004 mL/kg)	0.13 mg/kg (0.026 mL/kg)
	Males greater than 40 kg	2.5 mg (0.5 mL)	1.25 mg (0.25 mL) to 2.5 mg (0.5 mL)	10 mg (2 mL)
	Females greater than 40 kg	5 mg (1 mL)	1.25 mg (0.25 mL) to 2.5 mg (0.5 mL)	10 mg (2 mL)
	In pediatric patients, small volumes for administration can result in medication errors when measured incorrectly [see Dosage and Administration (2.3), Adverse Reactions (6.3)]. Table 2 provides example doses and volumes by weight. For patients using insulin syringes, the volume conversion is 100 Units/mL.			
	Table 2: Example Dosing Chart for Patients Less than or Equal to 40 kg			
	Weight	Starting Dose	Dose Adjustment	Maximum Dose
	5 kg	0.30 mg (0.06 mL or 6 Units)	0.10 mg (0.02 mL or 2 Units)	0.65 mg (0.13 mL or 13 Units)
10 kg	0.60 mg (0.12 mL or 12 Units)	0.20 mg (0.04 mL or 4 Units)	1.3 mg (0.26 mL or 26 Units)	
15 kg	0.90 mg (0.18 mL or 18 Units)	0.30 mg (0.06 mL or 6 Units)	1.95 mg (0.39 mL or 39 Units)	
20 kg	1.2 mg (0.24 mL or 24 Units)	0.40 mg (0.08 mL or 8 Units)	2.6 mg (0.52 mL or 52 Units)	
25 kg	1.5 mg (0.3 mL or 30 Units)	0.50 mg (0.1 mL or 10 Units)	3.25 mg (0.65 mL or 65 Units)	
30 kg	1.8 mg (0.36 mL or 36 Units)	0.60 mg (0.12 mL or 12 Units)	3.9 mg (0.78 mL or 78 Units)	
35 kg	2.1 mg (0.42 mL or 42 Units)	0.70 mg (0.14 mL or 14 Units)	4.55 mg (0.91 mL or 91 Units)	
40 kg	2.4 mg (0.48 mL or 48 Units)	0.80 mg (0.16 mL or 16 Units)	5.2 mg (1.03 mL or 103 Units)	
MYALEPT should be administered once daily at the same time every day. MYALEPT can be administered any time of day without regard to the timing of meals. Instruct patients that if a dose is missed, administer the dose as soon as noticed, and resume the normal dosing schedule the next day.				

(2021年4月現在)

国名	欧州（改訂年月：2020年12月）																
会社名	Amryt Pharmaceuticals DAC																
販売名	Myalepta																
剤形・規格	Powder for solution for injection : 3 mg, 5.8 mg, 11.3 mg																
承認年月日	2018年7月30日																
効能・効果	<p>Myalepta is indicated as an adjunct to diet as a replacement therapy to treat the complications of leptin deficiency in lipodystrophy (LD) patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • with confirmed congenital generalised LD (<i>Berardinelli-Seip syndrome</i>) or acquired generalised LD (<i>Lawrence syndrome</i>) in adults and children 2 years of age and above • with confirmed familial partial LD or acquired partial LD (<i>Barraquer-Simons syndrome</i>), in adults and children 12 years of age and above for whom standard treatments have failed to achieve adequate metabolic control. 																
用法・用量	<p>The recommended daily dose of metreleptin is based on body weight as provided in Table 1.</p> <p>In order to ensure patients and carers understand the correct dose to be injected, the prescriber should prescribe the appropriate dose both in milligrams and the volume in millilitres. In order to avoid medication errors including overdose, dose calculation and dose adjustment guidelines below should be followed. A review of the patient's self-administration technique is recommended every 6 months whilst using Myalepta.</p> <p>Actual body weight at initiation of treatment should always be used when calculating the dose.</p> <p>Table 1: Metreleptin recommended dose</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Baseline weight</th> <th>Starting daily dose (injection volume)</th> <th>Dose adjustments (injection volume)</th> <th>Maximum daily dose (injection volume)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Males and females ≤ 40 kg</td> <td>0.06 mg/kg (0.012 mL/kg)</td> <td>0.02 mg/kg (0.004 mL/kg)</td> <td>0.13 mg/kg (0.026 mL/kg)</td> </tr> <tr> <td>Males > 40 kg</td> <td>2.5 mg (0.5 mL)</td> <td>1.25 mg (0.25 mL) to 2.5 mg (0.5 mL)</td> <td>10 mg (2 mL)</td> </tr> <tr> <td>Females > 40 kg</td> <td>5 mg (1 mL)</td> <td>1.25 mg (0.25 mL) to 2.5 mg (0.5 mL)</td> <td>10 mg (2 mL)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Dose adjustments</i></p> <p>Based on clinical response (e.g. inadequate metabolic control) or other consideration (e.g. tolerability issues, excessive weight loss especially in paediatric patients), the dose may be decreased, or increased to the maximum dose listed in Table 1. The maximum tolerated dose may be less than the maximum daily dose, outlined in Table 1, as evidenced by excessive weight loss, even if metabolic response is incomplete.</p> <p>A minimum clinical response is defined as at least:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0.5% HbA1c reduction and/or 25% reduction in insulin requirements and / or • 15% reduction in triglycerides (TGs) <p>If clinical response is not seen after 6 months of treatment the physician should ensure that the patient is compliant with the administration technique, is receiving the correct dose and is adherent to diet. Consider dose increase before stopping treatment. Metreleptin dose increases in adults and children based on incomplete clinical response can be considered after a minimum of 6 months of treatment, allowing for lowering concomitant insulin, oral anti-diabetic and/or lipid lowering medication.</p> <p>Reductions in HbA1c and TG may not be seen in children as metabolic abnormalities may not be present at the start of treatment. It is anticipated that most children will require increasing per kg dose, especially as they reach puberty. Increasing abnormalities of TG and HbA1c may be seen which may require a dose increase. Dose adjustments in children without metabolic abnormalities should primarily be made according to weight change. Dose increases should not be made more frequently than every 4 weeks. Dose decreases based on weight loss may be made weekly.</p>	Baseline weight	Starting daily dose (injection volume)	Dose adjustments (injection volume)	Maximum daily dose (injection volume)	Males and females ≤ 40 kg	0.06 mg/kg (0.012 mL/kg)	0.02 mg/kg (0.004 mL/kg)	0.13 mg/kg (0.026 mL/kg)	Males > 40 kg	2.5 mg (0.5 mL)	1.25 mg (0.25 mL) to 2.5 mg (0.5 mL)	10 mg (2 mL)	Females > 40 kg	5 mg (1 mL)	1.25 mg (0.25 mL) to 2.5 mg (0.5 mL)	10 mg (2 mL)
Baseline weight	Starting daily dose (injection volume)	Dose adjustments (injection volume)	Maximum daily dose (injection volume)														
Males and females ≤ 40 kg	0.06 mg/kg (0.012 mL/kg)	0.02 mg/kg (0.004 mL/kg)	0.13 mg/kg (0.026 mL/kg)														
Males > 40 kg	2.5 mg (0.5 mL)	1.25 mg (0.25 mL) to 2.5 mg (0.5 mL)	10 mg (2 mL)														
Females > 40 kg	5 mg (1 mL)	1.25 mg (0.25 mL) to 2.5 mg (0.5 mL)	10 mg (2 mL)														

用法・用量	<p>There is a risk of hypoglycaemia in patients treated with Myalepta who are on anti-diabetic therapy. Large dose reductions of 50% or more of baseline insulin requirements may be needed in the initial phases of treatment. Once insulin requirements have stabilised, dose adjustments of other anti-diabetic therapies may also be needed in some patients to minimise the risk of hypoglycaemia (see section 4.4 and 4.8).</p> <p><i>Discontinuation in patients at risk for pancreatitis</i></p> <p>When discontinuing Myalepta in patients with risk factors for pancreatitis (e.g. history of pancreatitis, severe hypertriglyceridaemia), tapering of the dose over a two-week period is recommended in conjunction with a low-fat diet. During tapering, monitor triglyceride levels and consider initiating or adjusting the dose of lipid-lowering medicinal products as needed. Signs and/or symptoms consistent with pancreatitis should prompt an appropriate clinical evaluation (see section 4.4).</p> <p><i>Missed dose</i></p> <p>If a patient misses a dose, the dose should be administered as soon as the omission is noticed and the normal dosing schedule resumed the next day.</p>
-------	--

(2021年4月現在)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><i>Pregnancy Exposure Registry</i></p> <p>There is a program that monitors outcomes in women exposed to MYALEPT during pregnancy. Women who become pregnant during MYALEPT treatment are encouraged to enroll. Patients or their physicians should call 1-855-669-2537 to enroll.</p> <p><i>Risk Summary</i></p> <p>Available pharmacovigilance reports with the use of MYALEPT in pregnant women are insufficient to evaluate for any drug-associated risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. These reports describe similar adverse pregnancy outcomes as those documented in women with lipodystrophy (<i>see Clinical Considerations</i>). In an animal reproduction study, no adverse developmental effects were observed with subcutaneous administration of metreleptin to pregnant mice during organogenesis at doses 7- and 15-fold the maximum recommended clinical dose, based on body surface area of a 20- and 60-kg patient, respectively. In a pre- and postnatal development study in mice, subcutaneous administration of metreleptin caused prolonged gestation and dystocia resulting in maternal death during parturition and lower survival of offspring in the immediate postnatal period at doses starting approximately at the maximum recommended clinical dose (<i>see Data</i>).</p> <p>MYALEPT contains benzyl alcohol when reconstituted with BWFI. MYALEPT contains no preservative when reconstituted with WFI. Because benzyl alcohol is rapidly metabolized by a pregnant woman, benzyl alcohol exposure in the fetus is unlikely. However, adverse reactions have occurred in premature neonates and low birth weight infants who received intravenously administered benzyl alcohol-containing drugs [<i>see Warnings and Precautions (5.7) and Use in Specific Populations (8.4)</i>]. Therefore, if therapy with MYALEPT is needed during pregnancy, consider using preservative-free WFI when reconstituting [<i>see Dosage and Administration (2.2)</i>].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p>

<p>米国の添付文書 (2020年5月)</p>	<p><i>Clinical Considerations</i></p> <p><i>Disease-Associated Maternal and Fetal Risk</i></p> <p>Lipodystrophy in pregnancy can result in an increased rate of gestational diabetes, macrosomia, eclampsia, intrauterine growth retardation, intrauterine death, and miscarriage.</p> <p><i>Labor and Delivery</i></p> <p>The effects of MYALEPT on labor and delivery in pregnant women are unknown. In a published in vitro study of human myometrial tissue exposed to a recombinant leptin, human uterine contractility was inhibited. In animal studies with metreleptin, prolonged gestation and dystocia were observed (<i>see Data</i>).</p> <p>8.2 Lactation</p> <p>There are no available data on the presence of metreleptin in human milk; however, endogenous leptin is present in human milk. There are no available data on the effects of metreleptin on the breastfed infant or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MYALEPT and any potential adverse effects on the breastfed child from MYALEPT or from the underlying maternal condition.</p>
<p>欧州の添付文書 (2020年12月)</p>	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>Myalepta is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception. Abortions, stillbirths and preterm deliveries have been reported in women exposed to metreleptin during pregnancy, though there is currently no evidence to suggest a causal relationship with the treatment. Studies in animals have shown some evidence of reproductive toxicity (see section 5.3).</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>It is unknown whether metreleptin or its metabolites are excreted in human milk. Endogenous leptin is present in human milk.</p> <p>A risk to newborns/infants cannot be excluded.</p> <p>A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Myalepta therapy, taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p> <p><u>Fertility</u></p> <p>There are data to suggest metreleptin may increase fertility, due to effects on LH, with the consequent potential for unplanned pregnancy (see section 4.4).</p> <p>Animal studies showed no adverse effects on male or female fertility (see section 5.3).</p>

(2021年4月現在)

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The MYALEPT study included a total of 35 pediatric patients (73%) with an age range from 1 to 17 years [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. No clinically meaningful differences were observed in the efficacy and safety of MYALEPT between pediatric and adult patients.</p> <p>MYALEPT contains benzyl alcohol when reconstituted with BWFI. MYALEPT contains no preservative when reconstituted with WFI. Preservative-free WFI is recommended for use in neonates and infants. The preservative benzyl alcohol has been associated with serious adverse events and death, particularly in pediatric patients. The "gasping syndrome" (characterized by central nervous system depression, metabolic acidosis, gasping respirations, and high levels of benzyl alcohol and its metabolites found in the blood and urine) has been associated with benzyl alcohol dosages >99 mg/kg/day in neonates and low-birth weight infants. Additional symptoms may include gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse.</p> <p>Although normal therapeutic doses of this product deliver amounts of benzyl alcohol that are substantially lower than those reported in association with the "gasping syndrome," the minimum amount of benzyl alcohol at which toxicity may occur is not known. Premature and low-birth-weight infants, as well as patients receiving high dosages, may be more likely to develop toxicity. Practitioners administering this and other medications containing benzyl alcohol should consider the combined daily metabolic load of benzyl alcohol from all sources. When reconstituted with 2.2 mL of BWFI, MYALEPT contains 1.76 mg of benzyl alcohol per mg of metreleptin or 9 mg of benzyl alcohol per mL of reconstituted product.</p>
欧州の添付文書 (2020年12月)	<p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of metreleptin in children aged 0 to 2 years with generalised LD and children aged 0 to 12 years with partial LD has not been established. Very limited data are available for children, especially less than 6 years, with generalised LD.</p>

(2021年4月現在)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪府中央区道修町3丁目1番8号