イムシブリー®皮下注 10 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はリズムファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

リズムファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....2
1.5.1 開発の経緯.....2
1.5.2 申請効能以外の開発状況.....2

図目次

図 1.5-1 開発の経緯図.....3

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

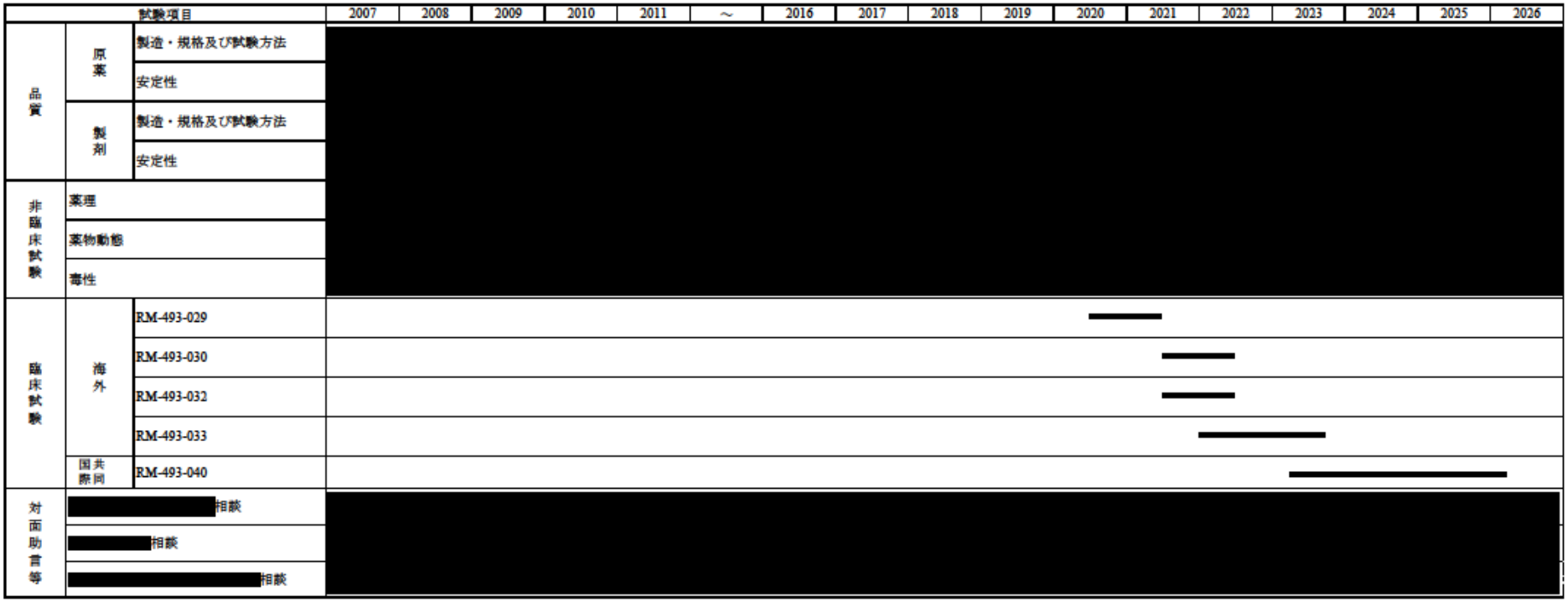
1.5.1 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。起源又は発見の経緯及び開発の経緯については 2.5.1 に記載した。

1.5.2 申請効能以外の開発状況

申請効能以外での臨床開発は開始されていない。

図 1.5-1 開発の経緯図


試験項目
2007
2008
2009
2010
2011
～
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025
2026
品質
原薬
製造・規格及び試験方法
安定性
製剤
製造・規格及び試験方法
安定性
非臨床試験
薬理
薬物動態
毒性
臨床試験
海外
RM-493-029
RM-493-030
RM-493-032
RM-493-033
国際共同
RM-493-040
対面助言等
[redacted]相談
[redacted]相談
[redacted]相談

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....2
1.6.1 外国における使用状況.....2

表目次

表 1.6-1 外国における使用状況.....3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

本剤と同じ有効成分［セトメラノチド酢酸塩（JAN）］を有する製剤が、米国、EU、英国、イスラエル、カナダ、サウジアラビア、スイス及びクウェートで承認されている。米国及び EU での販売名、承認効能・効果を表 1.6-1 に示す。

米国の処方情報の原文及び和訳概要、EU 共通の製品特性概要の原文及び和訳概要を添付する。

表 1.6-1　外国における使用状況

国又は地域	販売名	承認日	効能・効果*	承認効能・効果（概要）
米国	IMCIVREE® (setmelanotide) injection	2020 年 11 月 25 日 2022 年 6 月 16 日 2024 年 12 月 20 日 2026 年 3 月 19 日	PPL (6+) BBS (6+) PPL/BBS (2+) aHO (4+)	IMCIVREE は、以下の疾患を有する成人及び小児患者において、過剰体重を減少させ、長期的な体重減少を維持するために適応される。 ● 4 歳以上の後天性視床下部性肥満（aHO） ● 2 歳以上の以下の疾患に起因する症候性又は単一遺伝子性肥満： ・バルデー・ビードル症候群（BBS） ・プロオピオメラノコルチン（POMC）、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）又はレプチン受容体（LEPR）遺伝子に病原性がある、病原性の可能性が高い、又は臨床的意義不明（VUS）と解釈される変異が、遺伝学的検査により確認され、診断された、POMC 欠損症、PCSK1 欠損症又は LEPR 欠損症
EU	IMCIVREE 10 mg/ml solution for injection	2021 年 7 月 16 日 2022 年 9 月 2 日 2024 年 7 月 26 日 2026 年 4 月 30 日	PPL (6+) BBS (6+) PPL/BBS (2+) aHO (4+)	IMCIVREE は、視床下部の損傷又は機能障害による後天性視床下部性肥満（aHO）を有する成人及び 4 歳以上の小児における肥満の治療及び空腹コントロールを適応とする。 IMCIVREE は、成人及び 2 歳以上の小児において遺伝的に確認されたバルデー・ビードル症候群（BBS）に関連する肥満の治療及び空腹コントロールを適応とする。 IMCIVREE は、成人及び 2 歳以上の小児において遺伝的に確認された PCSK1 を含む機能喪失型両アレル性プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損、又は両アレル性レプチン受容体（LEPR）欠損に関連する肥満の治療及び空腹コントロールを適応とする。

* PPL: プロオピオメラノコルチン（POMC）、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）又はレプチン受容体（LEPR）欠損症
BBS: バルデー・ビードル症候群
aHO: 後天性視床下部性肥満
6+: 6 歳以上
2+: 2 歳以上
4+: 4 歳以上

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use IMCIVREE safely and effectively. See full prescribing information for IMCIVREE

IMCIVREE® (setmelanotide) injection, for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2020

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1)	03/2026
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.4)	03/2026
Warnings and Precautions (5.5, 5.6)	03/2026

INDICATIONS AND USAGE

IMCIVREE is a melanocortin 4 (MC4) receptor agonist indicated to reduce excess body weight and maintain reduction long term in adults and pediatric patients aged (1):

- 4 years and older with acquired hypothalamic obesity (HO).
- 2 years and older with Bardet-Biedl syndrome (BBS).
- 2 years and older with pro-opiomelanocortin (POMC), proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1), or leptin receptor (LEPR) deficiency confirmed by genetic testing demonstrating variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes that are interpreted as pathogenic, likely pathogenic, or of uncertain significance (VUS).

Limitations of Use:
IMCIVREE is not indicated for the treatment of patients with the following conditions as IMCIVREE would not be expected to be effective:

- Obesity due to suspected POMC, PCSK1, or LEPR deficiency with *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* variants classified as benign or likely benign. (1)
- Other types of obesity not related to acquired HO, BBS, or POMC, PCSK1 or LEPR deficiency, including obesity associated with other genetic syndromes and general (polygenic) obesity. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Select patients for treatment who have a clinical diagnosis of acquired HO or BBS or who have genetically determined or suspected deficiency of POMC, PCSK1, or LEPR. (2.1)
- Recommended starting dosage injected subcutaneously for:
  - Adults and pediatric patients aged 4 years and older with acquired HO is 0.5 mg (0.05 mL) once daily for 2 weeks. (2.2)
  - Adults and pediatric patients aged 12 years and older with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency is 2 mg (0.2 mL) once daily for 2 weeks. (2.3)
  - Pediatric patients aged 6 to less than 12 years with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency is 1 mg (0.1 mL) once daily for 2 weeks. (2.3)
  - Pediatric patients aged 2 to less than 6 years with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency is 0.5 mg (0.05 mL) once daily for 2 weeks. (2.3)
- Recommended maintenance dosage for adults and pediatric patients aged 6 years and older for all indications is 3 mg (0.3 mL) injected subcutaneously once daily. (2.2, 2.3)
- Recommended maintenance dose for pediatric patients with acquired HO aged 4 years to less than 6 years and for pediatric patients with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency aged 2 to less than 6 years is determined by body weight. (2.2, 2.3)
- For recommended dosage in patients with renal impairment, see Full Prescribing Information. (2.4)
- For titration and administration recommendations, see Full Prescribing Information. (2.2, 2.3, 2.4, 2.5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 10 mg/mL solution in a 1 mL multiple-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

Prior serious hypersensitivity to setmelanotide or any of the excipients in IMCIVREE (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *Disturbance in Sexual Arousal:* Spontaneous penile erections in males and sexual adverse reactions in females have occurred. Inform patients that these events may occur and instruct patients who have an erection lasting longer than 4 hours to seek emergency medical attention. (5.1)
- *Depression and Suicidal Ideation:* Depression and suicidal ideation have occurred. Monitor patients for new onset or worsening depression or suicidal thoughts or behaviors. Consider discontinuing IMCIVREE if patients experience suicidal thoughts or behaviors, or clinically significant or persistent depression symptoms occur. (5.2)
- *Hypersensitivity Reactions*: Serious hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis) have been reported. If suspected, advise patients to promptly seek medical attention and discontinue IMCIVREE. (5.3).
- *Skin Hyperpigmentation, Darkening of Pre-Existing Nevi, and Development of New Melanocytic Nevi:* Generalized increased skin pigmentation, darkening of pre-existing nevi, and development of new nevi have occurred. Perform a full body skin examination prior to initiation and periodically during treatment to monitor pre-existing and new pigmentary lesions. (5.4)
- *Acute Adrenal Insufficiency in Patients with Acquired HO:* Monitor patients for signs of acute adrenal insufficiency. (5.5)
- *Sodium Imbalance in Patients with Acquired HO and Central Diabetes Insipidus:* Monitor patients for signs and symptoms of hyponatremia and hypernatremia. (5.6)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥20% in at least 1 indication) included skin hyperpigmentation, injection site reactions, nausea, headache, diarrhea, abdominal pain, vomiting, depression, and spontaneous penile erection. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Rhythm Pharmaceuticals at 1-833-789-6337 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Not recommended when breastfeeding. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 03/2026

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Limitations of Use:
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Patient Selection
2.2 Recommended Dosage in Patients with Acquired HO
2.3 Recommended Dosage in Patients with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency
2.4 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment
2.5 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Disturbance in Sexual Arousal
5.2 Depression and Suicidal Ideation
5.3 Hypersensitivity Reactions
5.4 Skin Hyperpigmentation, Darkening of Pre-Existing Nevi, and Development of New Melanocytic Nevi
5.5 Acute Adrenal Insufficiency in Patients with Acquired HO
5.6 Sodium Imbalance in Patients with Acquired HO and Central Diabetes Insipidus
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Acquired HO (Adults and Pediatric Patients Aged 4 Years and Older)
14.2 Bardet-Biedl Syndrome (Adults and Pediatric Patients Aged 6 Years and Older)
14.3 POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency (Adults and Pediatric Patients Aged 6 Years and Older)
14.4 POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency and BBS (Pediatric Patients Aged 2 to Less Than 6 Years)
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

IMCIVREE is indicated to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in adults and pediatric patients aged *[see Dosage and Administration (2.1)]:*

- 4 years and older with acquired hypothalamic obesity (HO)
- 2 years and older with syndromic or monogenic obesity due to:
    - Bardet-Biedl syndrome (BBS)
    - Pro-opiomelanocortin (POMC), proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1), or leptin receptor (LEPR) deficiency confirmed by genetic testing demonstrating variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes that are interpreted as pathogenic, likely pathogenic, or of uncertain significance (VUS).

1.1 Limitations of Use:

IMCIVREE is not indicated for the treatment of patients with the following conditions as IMCIVREE would not be expected to be effective:

- Obesity due to suspected POMC, PCSK1, or LEPR deficiency with *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* variants classified as benign or likely benign.
- Other types of obesity not related to acquired HO, BBS, or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency, including obesity associated with other genetic syndromes and general (polygenic) obesity.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Acquired HO

- Select patients for treatment with IMCIVREE who have acquired HO *[see Clinical Studies (14.1)]*.

BBS

- Select patients for treatment with IMCIVREE who have a clinical diagnosis of BBS *[see Clinical Studies (14.2, 14.4)]*. Consider genetic confirmation in pediatric patients aged <6 years.

POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency

- Select patients for treatment with IMCIVREE who have genetically determined or suspected deficiency of POMC, PCSK1, or LEPR *[see Clinical Studies (14.3, 14.4)]*.

- Treat patients with variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes that are interpreted as pathogenic, likely pathogenic, or of uncertain significance (VUS) in the clinical context of the patient *[see Clinical Studies (14.3, 14.4)]*.
- An FDA-approved test for the detection of variants in the *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes is not available.

2.2 Recommended Dosage in Patients with Acquired HO

- Monitor patients for gastrointestinal (GI) adverse reactions during dosage initiation and titration *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- If the starting dosage is:
  - Not tolerated, discontinue the product.
  - Tolerated for 2 weeks, increase the dosage as presented in Table 1 or Table 2.

Adults and Pediatric Patients Aged 6 Years and Older

- The recommended starting dosage is 0.5 mg (0.05 mL) injected subcutaneously once daily for 2 weeks.

Table 1: Recommended Dosage in Adults and Pediatric Patients Aged 6 Years and Older with Acquired HO

Week	Daily dose	Volume to be injected
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Weeks 3-4	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Weeks 5-6	2 mg once daily	0.2 ml once daily
Weeks 7 and onward	3 mg once daily	0.3 ml once daily

Pediatric Patients Aged 4 to Less Than 6 Years

- The recommended starting dosage is 0.5 mg (0.05 mL) injected subcutaneously once daily for 2 weeks.

Table 2: Recommended Dosage Based on Baseline Body Weight in Pediatric Patients Aged 4 to Less Than 6 Years with Acquired HO

Patient Weight/Treatment Week	Daily Dose	Volume to be Injected
15 kg to less than 20 kg		
Week 1 and onward	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
20 kg to less than 30 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
Weeks 3 and onward	1 mg once daily	0.1 mL once daily
30 kg to less than 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
Weeks 3-4	1 mg once daily	0.1 mL once daily
Weeks 5 and onward	1.5 mg once daily	0.15 mL once daily
Greater than or equal to 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
Weeks 3-4	1 mg once daily	0.1 mL once daily
Weeks 5-6	1.5 mg once daily	0.15 mL once daily
Weeks 7 and onward	2 mg once daily	0.2 mL once daily

2.3 Recommended Dosage in Patients with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency

Adults and Pediatric Patients Aged 12 Years and Older

- The recommended starting dosage is 2 mg (0.2 mL) injected subcutaneously once daily for 2 weeks in adults and pediatric patients aged 12 years and older.
- Monitor patients for GI adverse reactions during dosage initiation and titration *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- If the starting dosage is:
    - Not tolerated, reduce the dosage to 1 mg (0.1 mL) once daily. If the 1 mg once daily dosage is tolerated for at least 1 week, increase the dosage to 2 mg (0.2 mL) once daily.
    - Tolerated for 2 weeks, increase the dosage to 3 mg (0.3 mL) once daily. If the 3 mg once daily dosage is not tolerated, decrease the dosage to 2 mg (0.2 mL) once daily.
- The recommended maintenance dosage is 3 mg (0.3 mL) injected subcutaneously once daily.

Pediatric Patients Aged 6 to Less Than 12 Years

- The recommended starting dosage is 1 mg (0.1 mL) injected subcutaneously once daily for 2 weeks in pediatric patients aged 6 to less than 12 years.
- Monitor patients for GI adverse reactions during dosage initiation and titration *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- If the starting dosage is:
    - Not tolerated, reduce the dosage to 0.5 mg (0.05 mL) once daily. If the 0.5 mg once daily dosage is tolerated for at least 1 week, increase the dosage to 1 mg (0.1 mL) once daily.
    - Tolerated for 2 weeks, increase the dosage to 2 mg (0.2 mL) once daily. If the 2 mg daily dosage is:
        - Not tolerated, reduce the dosage to 1 mg (0.1 mL) once daily.
        - Tolerated, increase the dosage to 3 mg (0.3 mL) once daily.
- The recommended maintenance dosage is 3 mg (0.3 mL) injected subcutaneously once daily.

Pediatric Patients Aged 2 to Less Than 6 Years

- The recommended starting dosage is 0.5 mg (0.05 mL) injected subcutaneously once daily for 2 weeks in pediatric patients aged 2 to less than 6 years.
- Monitor patients for GI adverse reactions during dosage initiation and titration *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

- If the starting dosage is:
    - Not tolerated, discontinue the product.
    - Tolerated for 2 weeks, increase the dosage based on baseline body weight, as presented in Table 3.

Table 3: Recommended Maintenance Dosage Based on Baseline Body Weight in Pediatric Patients Aged 2 to Less Than 6 Years with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency

Patient Weight/Treatment Week	Daily Dose	Volume to be Injected
15 kg to less than 20 kg		
Week 1 and onward	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
20 kg to less than 30 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
Weeks 3 and onward	1 mg once daily	0.1 mL once daily
30 kg to less than 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
Weeks 3-4	1 mg once daily	0.1 mL once daily
Weeks 5 and onward	1.5 mg once daily	0.15 mL once daily
Greater than or equal to 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
Weeks 3-4	1 mg once daily	0.1 mL once daily
Weeks 5-6	1.5 mg once daily	0.15 mL once daily
Weeks 7 and onward	2 mg once daily	0.2 mL once daily

2.4 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

Recommended Dosage in Patients with End Stage Renal Disease [estimated glomerular filtration (eGFR) less than 15 mL/min/1.73 m^2]

IMCIVREE is not recommended for use in patients with end stage renal disease.

Recommended Dosage in Patients with Severe Renal Impairment (eGFR of 15 to 29 mL/min/1.73 m^2)

Adults and Pediatric Patients Aged 4 Years and Older with Acquired HO

IMCIVREE is not recommended for use in adults and pediatric patients aged 4 years and older with acquired HO and severe renal impairment.

Adults and Pediatric Patients Aged 12 Years and Older with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency

- The recommended starting dosage is 0.5 mg (0.05 mL) injected subcutaneously once daily for 2 weeks in adults and pediatric patients aged 12 years and older with severe renal impairment.
- Monitor patients for GI adverse reactions during dosage initiation and titration *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- If the recommended starting dosage is *[see Use in Specific Populations (8.6)]*:
    - Not tolerated, discontinue IMCIVREE.

- Tolerated for 2 weeks, increase the dosage to 1 mg (0.1 mL) once daily. If the 1 mg daily dosage is tolerated for at least 1 week, increase the dosage to 1.5 mg (0.15 mL) once daily. The recommended maintenance dosage is 1.5 mg (0.15 mL) injected subcutaneously once daily *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Pediatric Patients Ages 6 Years to Less Than 12 Years with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency

- The recommended starting dosage is 0.5 mg (0.05 mL) injected subcutaneously once daily for 2 weeks in pediatric patients aged 6 to less than 12 years with severe renal impairment.
- Monitor patients for GI adverse reactions during dosage initiation and titration *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- If the recommended starting dosage is *[see Use in Specific Populations (8.6)]*:
  - Not tolerated, discontinue IMCIVREE.
  - Tolerated for 2 weeks, increase the dosage to 1 mg (0.1 mL) injected subcutaneously once daily. The recommended maintenance dosage is 1 mg (0.1 mL) injected subcutaneously once daily *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Pediatric Patients Aged 2 to Less Than 6 Years Weighing at Least 20 kg with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency

- The recommended starting dosage is 0.5 mg (0.05 mL) injected subcutaneously once daily for 2 weeks in pediatric patients aged 2 to less than 6 years with severe renal impairment and weight of at least 20 kg.
  - The use of IMCIVREE in pediatric patients aged 2 to less than 6 years with weight less than 20 kg and severe renal impairment is not recommended *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- Monitor patients for GI adverse reactions during dosage initiation and titration *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- If the recommended starting dosage is *[see Use in Specific Populations (8.6)]*:
  - Not tolerated, discontinue IMCIVREE.
  - Tolerated for 2 weeks, increase the dosage based on baseline body weight, as presented in Table 4 *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 4: Recommended Maintenance Dosage Based on Baseline Body Weight in Pediatric Patients with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency and Severe Renal Impairment Aged 2 to Less Than 6 Years of Age Weighing at Least 20 kg

Patient Weight/Treatment Week	Daily Dose	Volume to be Injected
20 kg to less than 30 kg		
Week 1 and onward	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
30 kg to less than 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
Weeks 3 and onward	1 mg once daily	0.1 mL once daily
Greater than or equal to 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 mL once daily
Weeks 3 and onward	1 mg once daily	0.1 mL once daily

- The recommended maintenance dosage is 1 mg (0.1 mL) injected subcutaneously once daily *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor patients for adverse reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Recommended Dosage in Patients with Mild (eGFR of 60 to 89 mL/min/1.73 m^2) or Moderate (eGFR of 30 to 59 mL/min/1.73 m^2) Renal Impairment

The recommended dosage in patients with acquired HO, BBS, or POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency and mild or moderate renal impairment is the same as in those with normal kidney function *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*.

2.5 Administration Instructions

- Prior to initiation of IMCIVREE, train patients and their caregivers on proper injection technique. Instruct them to use a 1-mL syringe with a 28-gauge or 29-gauge needle appropriate for subcutaneous injection.
- Remove IMCIVREE from the refrigerator approximately 15 minutes prior to administration. Alternatively, warm IMCIVREE prior to administration by rolling the vial gently between the palms of the hands for 60 seconds.
- Inspect IMCIVREE visually before use. It should appear clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow. Do not use if particulate matter or discoloration is seen.
- Administer IMCIVREE once daily, at the beginning of the day, without regard to meals.
- Inject IMCIVREE subcutaneously in the abdomen, thigh, or arm, rotating to a different site each day. Do not administer IMCIVREE intravenously or intramuscularly.
- If a dose is missed, resume the once daily regimen as prescribed with the next scheduled dose.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection: 10 mg/mL, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution in a 1-mL multiple-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

IMCIVREE is contraindicated in patients with a prior serious hypersensitivity reaction to setmelanotide or any of the excipients in IMCIVREE. Serious hypersensitivity reactions have included anaphylaxis *[see Warnings and Precautions (5.3)].*

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Disturbance in Sexual Arousal

Sexual adverse reactions may occur in patients treated with IMCIVREE. Spontaneous penile erections and increased frequency of penile erections in males occurred in clinical trials with IMCIVREE *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Inform patients that these events may occur and instruct patients who have an erection lasting longer than 4 hours to seek emergency medical attention.

5.2 Depression and Suicidal Ideation

Some drugs that target the central nervous system, such as IMCIVREE, may cause depression or suicidal ideation *[see Adverse Reactions (6.1)].* Patients with a history of depression or suicidal ideation may be at increased risk for recurrent episodes while taking IMCIVREE.

Monitor patients for new onset or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, or any unusual changes in mood or behavior. Consider discontinuing IMCIVREE if patients experience suicidal thoughts or behaviors or if clinically significant or persistent depression symptoms occur.

5.3 Hypersensitivity Reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been reported with IMCIVREE. These reactions generally occurred within minutes to hours after injecting IMCIVREE *[see Adverse Reactions (6.2)].* If hypersensitivity reactions occur, advise patients to promptly seek medical attention and discontinue use of IMCIVREE. IMCIVREE is contraindicated in patients with a prior serious hypersensitivity reaction to setmelanotide or any of the excipients in IMCIVREE.

5.4 Skin Hyperpigmentation, Darkening of Pre-Existing Nevi, and Development of New Melanocytic Nevi

Generalized or focal increases in skin pigmentation occurred in the majority of IMCIVREE-treated patients in clinical trials *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Pharmacology (12.1)]*. This effect is reversible upon discontinuation of the drug.

IMCIVREE may also cause the development of new melanocytic nevi or darkening of pre-existing nevi due to its pharmacologic effect.

Perform a full body skin examination prior to initiation and periodically during treatment with IMCIVREE to monitor pre-existing and new skin pigmented lesions.

5.5 Acute Adrenal Insufficiency in Patients with Acquired HO

In a clinical trial of adults and pediatric patients aged 4 years and older with acquired HO and secondary adrenal insufficiency, serious adverse reactions related to acute adrenal insufficiency were reported by 5% of IMCIVREE-treated patients and no placebo-treated patients. In patients with secondary adrenal insufficiency, monitor for clinical signs of acute adrenal insufficiency.

5.6 Sodium Imbalance in Patients with Acquired HO and Central Diabetes Insipidus

In a clinical trial of adults and pediatric patients aged 4 years and older with acquired HO and concomitant central diabetes insipidus (DI)/arginine vasopressin (AVP) deficiency, hyponatremia was reported in 6% of IMCIVREE-treated patients and 2% of placebo-treated patients, and hypernatremia was reported in 5% of IMCIVREE-treated patients and 4% of placebo-treated patients.

In patients with acquired HO and concomitant DI/AVP deficiency, monitor serum sodium levels with changes in fluid intake and hydration status. Adjust the doses of concomitant therapies for DI/AVP deficiency as needed.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Disturbance in Sexual Arousal *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Depression and Suicidal Ideation *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Skin Hyperpigmentation, Darkening of Pre-Existing Nevi, and Development of New Melanocytic Nevi *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Acute Adrenal Insufficiency in Patients with Acquired HO [*see Warnings and Precautions (5.5)*]
- Sodium Imbalance in Patients with Acquired HO and Central Diabetes Insipidus [*see Warnings and Precautions (5.6)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Acquired HO (Adults and Pediatric Patients Aged 4 Years and Older)

The safety of IMCIVREE was evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial which included a dose titration period of 4 to 8 weeks and a 52-week treatment period, in 142 patients aged 4 years and older with acquired HO (Trial 1) *[see Clinical Studies (14.1)]*. The trial duration was 56 to 60 weeks.

Table 5 summarizes the adverse reactions that occurred in 5% or more of the IMCIVREE-treated patients and more frequently than placebo-treated patients in Trial 1.

Table 5: Adverse Reactions (≥5% and more frequently than placebo) in IMCIVREE-Treated Patients Aged 4 Years and Older with Acquired HO (Trial 1)

Adverse Reaction	IMCIVREE (N=94) %	Placebo (N=48) %
Skin hyperpigmentation[1]	58	10
Nausea	55	25
Vomiting	38	19
Headache[2]	37	31
Melanocytic naevus[3]	15	6
Constipation	12	6
Dizziness	12	4
Oropharyngeal pain	11	4
Gastroenteritis	9	2
Ear infection	5	0

[1] Includes skin hyperpigmentation, skin discoloration, nail pigmentation, freckles, pigmentation disorder
[2] Includes headache and migraine
[3] Development of new melanocytic nevi and darkening or increase in size of existing melanocytic nevi

Other Adverse Reactions in Patients Aged 4 Years and Older with Acquired HO

Disturbance in Sexual Arousal

Spontaneous penile erections and increased frequency of penile erections were reported in 7% of IMCIVREE-treated patients and 4% of placebo-treated patients.

Acute Adrenal Insufficiency

Serious adverse reactions related to acute adrenal insufficiency were reported by 5% of IMCIVREE-treated patients and no placebo-treated patients.

Sodium Imbalance

Among patients with acquired HO and concomitant central diabetes insipidus (DI)/arginine vasopressin (AVP) deficiency, hyponatremia was reported in 6% of IMCIVREE-treated patients and 2% of placebo-treated patients, and hypernatremia was reported in 5% of IMCIVREE-treated patients and 4% of placebo-treated patients.

Bardet-Biedl Syndrome (Adults and Pediatric Patients Aged 6 Years and Older)

The safety of IMCIVREE was evaluated in a clinical trial, which included a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled period followed by a 52-week open-label treatment period, in 44 patients aged 6 years and older with obesity and a clinical diagnosis of BBS (Trial 2) *[see Clinical Studies (14.2)]*. The trial duration was 66 weeks.

During the 14-week placebo-controlled period in Trial 2, the most common reported adverse reactions in IMCIVREE-treated patients when compared to placebo-treated patients were hyperpigmentation disorders (67% vs 0%, respectively) and vomiting (11% vs 0%, respectively).

Adverse reactions were also evaluated during the 52-week active-treatment period, defined as the period from randomization to Week 52 in patients initially randomized to IMCIVREE, and from

Week 14 to Week 66 in patients initially randomized to placebo. Table 6 summarizes the adverse reactions that occurred in 2 or more IMCIVREE-treated patients in Trial 2 during the 52-week active treatment period.

Table 6: Adverse Reactions Occurring in 2 or More IMCIVREE-Treated Patients Aged 6 Years and Older with Obesity and a Clinical Diagnosis of BBS During the 52-week Active-Treatment Period from the Start of IMCIVREE Treatment (Trial 2)

Adverse Reaction	IMCIVREE-treated Patients N = 43[1] %
Skin hyperpigmentation [2]	63
Injection site reactions [3]	51
Nausea	26
Spontaneous penile erection [4]	25
Vomiting	19
Diarrhea	14
Melanocytic nevus [5]	14
Headache	7
Skin striae	7
Aggression	5
Fatigue	5

[1] 43 patients were treated with at least 1 dose of IMCIVREE; 1 patient initially randomized to placebo withdrew from the trial prior to receiving IMCIVREE and is not included
[2] Includes skin hyperpigmentation, hair color changes, melanoderma
[3] Includes injection site erythema, pruritis, induration, pain, bruising, edema, reaction, hemorrhage, irritation, mass
[4] n = 20 male patients
[5] Includes new melanocytic nevus formation, increased melanocytic nevus size, and darkening of pre-existing melanocytic nevus

POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency (Adults and Pediatric Patients Aged 6 Years and Older)

The safety of IMCIVREE was evaluated in two 52-week, open-label clinical trials of 27 patients aged 6 years and older with obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR deficiency with *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes that are interpreted as pathogenic, likely pathogenic, or of uncertain significance (Trial 3 and Trial 4) *[see Clinical Studies (14.3)]*.

Table 7 summarizes the adverse reactions that occurred in the open-label trials during the first 52 weeks of treatment in 3 or more patients treated with IMCIVREE.

Table 7: Adverse Reactions Occurring in 3 or More IMCIVREE-Treated Patients Aged 6 Years and Older with Obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency in Open-Label Clinical Trials of 52-Week Duration (Trial 3 and Trial 4)

Adverse Reaction	IMCIVREE-treated Patients N = 27 %
Injection site reaction [1]	96
Skin hyperpigmentation [2]	78
Nausea	56
Headache	41
Diarrhea	37
Abdominal pain [3]	33
Back pain	33
Fatigue	30
Vomiting	30
Depression [4]	26
Upper respiratory tract infection	26
Spontaneous penile erection [5]	23
Arthralgia	19
Asthenia	19
Melanocytic nevus [6]	19
Dizziness	15
Dry mouth	15
Dry skin	15
Insomnia	15
Vertigo	15
Alopecia	11
Chills	11
Constipation	11
Influenza-like illness	11
Muscle spasm	11
Pain in extremity	11
Rash	11
Suicidal ideation	11

[1] Includes injection site erythema, pruritus, edema, pain, induration, bruising, injection site hypersensitivity, hematoma, nodule, and discoloration
[2] Includes skin hyperpigmentation, pigmentation disorders, skin discoloration, gingival discoloration
[3] Includes abdominal pain and upper abdominal pain
[4] Includes depressed mood
[5] n = 13 male patients
[6] Includes new melanocytic nevus formation, increased melanocytic nevus size, and darkening of pre-existing melanocytic nevus

POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency and BBS (Pediatric Patients Aged 2 to less than 6 Years)

The safety of IMCIVREE was evaluated in one 52-week, open-label clinical trial of 12 patients aged 2 to less than 6 years with obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR deficiency with *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes that are interpreted as pathogenic, likely pathogenic, or of uncertain significance, or obesity due to BBS (Trial 5) *[see Clinical Studies (14.4)]*. No patients with PCSK1 were enrolled in the trial.

Table 8 summarizes the adverse reactions that occurred in the open-label trial during 52 weeks of treatment in 3 or more patients treated with IMCIVREE.

Table 8: Adverse Reactions Occurring in 3 or More IMCIVREE-Treated Patients Aged 2 to Less Than 6 Years with Obesity due to POMC or LEPR Deficiency or BBS in an Open-Label Clinical Trial of 52-Week Duration (Trial 5)

Adverse Reaction	IMCIVREE-treated Patients N = 12 %
Skin hyperpigmentation [1]	83
Injection site reactions [2]	67
Vomiting	58
Nasopharyngitis	42
Melanocytic nevus[3]	33
Fall	33
Fever	33
Upper respiratory tract infection	33
Cough	25
Diarrhea	25

[1] Includes skin hyperpigmentation, freckles, nail pigmentation, pigmentation lip, skin discoloration, gingival hyperpigmentation
[2] Includes injection site bruising, pruritus, discoloration, erythema, induration, oedema, pain, urticaria
[3] Includes new melanocytic nevus formation, increased melanocytic nevus size, and darkening of pre-existing melanocytic nevus

Other Adverse Reactions in Patients Aged 2 to less than 6 Years with Obesity due to POMC or LEPR Deficiency or BBS

Disturbance in Sexual Arousal

Spontaneous penile erections were reported in 8% of IMCIVREE-treated patients.

Depression

Depressed mood was reported in 8% of IMCIVREE-treated patients.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of IMCIVREE. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Hypersensitivity, including anaphylaxis

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Discontinue IMCIVREE when pregnancy is recognized unless the benefits of therapy outweigh the potential risks to the fetus.

IMCIVREE contains the preservative benzyl alcohol. Because benzyl alcohol is rapidly metabolized by a pregnant woman, benzyl alcohol exposure in the fetus is unlikely.

There are no available data with IMCIVREE in pregnant women to inform a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. For the general US population, weight loss offers no potential benefit to a pregnant woman and may result in fetal harm *(see Clinical Considerations).* In animal reproduction studies, setmelanotide subcutaneously administered to pregnant rats from before mating to the end of organogenesis was not teratogenic at doses 11 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 3 mg. Setmelanotide subcutaneously administered to pregnant rabbits during the period of organogenesis was not teratogenic at clinical doses. Setmelanotide administered subcutaneously to pregnant rats during organogenesis through lactation did not result in adverse developmental effects at doses 7 times the MRHD (*see Data*).

The estimated background risk of birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Maternal obesity increases the risk for congenital malformations, including neural tube defects, cardiac malformations, oral clefts, and limb reduction defects. In addition, weight loss during pregnancy may result in fetal harm including increased risk of small for gestational age. Appropriate weight gain based on pre-pregnancy weight is currently recommended for all pregnant women, including those who are already overweight or have obesity, due to the obligatory weight gain that occurs in maternal tissues during pregnancy.

Data

Animal Data

Embryo-fetal development was evaluated in female rats administered setmelanotide subcutaneously during mating to end of major organogenesis (14 days prior to mating to gestation day 17) at doses of 0.5, 3, and 5 mg/kg/day, resulting in exposures up to 11 times the human exposure at MRHD of 3 mg, based on AUC. Dose-related decreases in maternal food intake and body weight gain were observed during the premating period but not during gestation. No evidence of embryo-fetal toxicity was observed.

Embryo-fetal development was evaluated in pregnant rabbits subcutaneously administered setmelanotide during organogenesis (gestation days 7 to 19) at doses of 0.05, 0.1, and

0.2 mg/kg/day, resulting in clinically relevant exposures at the MRHD, based on AUC. Decreases in maternal food consumption and body weight were observed at all doses. Increases in embryo-fetal resorptions and post-implantation losses were observed at ≥0.1 mg/kg/day in the presence of significant maternal toxicity, and fetal body weights were 7% lower than controls at 0.2 mg/kg/day.

Pre- and post-natal development was evaluated in rats subcutaneously administered setmelanotide during organogenesis and continuing until weaning (gestation day 6 to lactation day 21) at doses of 0.5, 3.0, and 5.0 mg/kg/day, which resulted in exposures up to 7 times the human exposure at the MRHD, based on AUC. Pup body weights at birth were 9% lower than controls at 3.0 and 5.0 mg/kg/day, which was consistent with reduced maternal body weight gain and food consumption during gestation. No adverse setmelanotide-related effects on pup survival, growth, maturation, visual function, neurobehavioral performance, or reproductive performance were observed up to the highest dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

Treatment with IMCIVREE is not recommended for use while breastfeeding.

IMCIVREE from multiple-dose vials contains the preservative benzyl alcohol. Because benzyl alcohol is rapidly metabolized by a lactating woman, benzyl alcohol exposure in the breastfed infant is unlikely.

There is no information on the presence of setmelanotide or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, setmelanotide is present in the milk of rats (*see Data*). When a drug is present in rat milk, it is likely that the drug will be present in human milk.

Data

Dose-related setmelanotide concentrations were observed in milk 2 hours after subcutaneous injection in the preweaning phase of a pre- and post-natal development study in rats. No quantifiable setmelanotide concentrations were detected in plasma from nursing pups on postnatal Day 11.

8.4 Pediatric Use

Acquired HO

The safety and effectiveness of IMCIVREE have been established to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in pediatric patients aged 4 years and older with acquired HO. Use of IMCIVREE for this indication is supported by evidence from a 56- to 60-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial that included 76 pediatric patients with acquired HO aged 4 to 17 years *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Adverse reactions with IMCIVREE treatment in pediatric patients aged 4 to 17 years with acquired HO were generally similar to those reported in adults [*see Adverse Reactions (6.1)*]. Perform a full body skin examination prior to initiation and periodically during treatment with

IMCIVREE to monitor pre-existing and new skin pigmented lesions [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

The safety and effectiveness of IMCIVREE have not been established in pediatric patients younger than 4 years of age with acquired HO.

BBS or POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency

The safety and effectiveness of IMCIVREE have been established to reduce excess body weight and maintain weight reduction long term in pediatric patients aged 2 years and older with obesity due to:

- BBS *[see Clinical Studies (14.2, 14.4)]*
- POMC, PCSK1, or LEPR deficiency with variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes that are interpreted as pathogenic, likely pathogenic, or of uncertain significance (VUS) *[see Clinical Studies (14.3, 14.4)]*

Use of IMCIVREE for these indications is supported by evidence from one 66-week trial, which included a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled period followed by a 52-week open-label period, and included 22 pediatric patients with BBS aged 6 to 17 years (Trial 2); from two 1-year, open-label trials that included 9 pediatric patients with POMC, PCSK1, or LEPR deficiency aged 6 to 17 years (Trial 3 and Trial 4); and one 1-year, open-label trial that included 12 pediatric patients with POMC or LEPR deficiency or BBS aged 2 to less than 6 years (Trial 5) *[see Clinical Studies (14.2, 14.3, 14.4)]*.

Adverse reactions with IMCIVREE treatment in pediatric patients aged 2 to less than 6 years with BBS, POMC, PCSK1, or LEPR deficiency were generally similar to those reported in adults and in pediatric patients aged 6 years and older. Pediatric patients with BBS, POMC, PCSK1, or LEPR deficiency treated with IMCIVREE had greater incidences of vomiting, skin hyperpigmentation, and new or darkening nevi compared to adults with BBS, POMC, PCSK1, or LEPR deficiency treated with IMCIVREE *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Perform a full body skin examination prior to initiation and periodically during treatment with IMCIVREE to monitor pre-existing and new skin pigmented lesions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

The safety and effectiveness of IMCIVREE have not been established in pediatric patients younger than 2 years of age with BBS, POMC, PCSK1, or LEPR deficiency.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of IMCIVREE did not include patients aged 65 and over. It is not known whether geriatric patients would respond differently than younger adult patients.

8.6 Renal Impairment

Patients with severe renal impairment have a higher exposure of setmelanotide relative to patients with normal kidney function. IMCIVREE is not recommended for use in adults and pediatric patients aged 4 years and older with acquired HO and severe renal impairment.

For patients with BBS or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency, reduce the recommended starting and maintenance dosage of IMCIVREE in adults and pediatric patients 2 years of age and older

with severe renal impairment (eGFR 15-29 mL/min/1.73 m^2). The use of IMCIVREE in pediatric patients aged 2 to less than 6 years with weight less than 20 kg and severe renal impairment is not recommended *[see Dosage and Administration (2.4), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

The recommended dosage in patients with mild (eGFR of 60-89 mL/min/1.73 m^2) or moderate renal impairment (eGFR of 30-59 mL/min/1.73 m^2) is the same as those with normal kidney function *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

IMCIVREE is not recommended for use in patients with end stage renal disease (eGFR less than 15 mL/min/1.73 m^2).

10 OVERDOSAGE

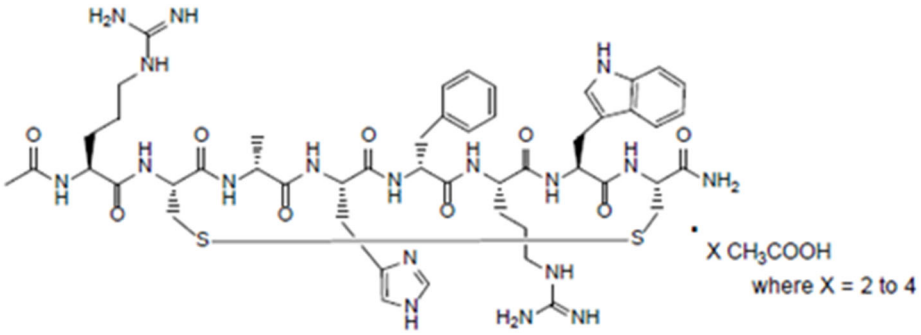
In the event of an overdose of IMCIVREE, consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdosage management recommendations and initiate appropriate supportive treatment according to the patient's clinical signs and symptoms.

11 DESCRIPTION

IMCIVREE contains setmelanotide acetate, a melanocortin 4 (MC4) receptor agonist. Setmelanotide is an 8 amino acid cyclic peptide analog of endogenous melanocortin peptide α-MSH (alpha-melanocyte stimulating hormone).

The chemical name for setmelanotide acetate is acetyl-L-arginyl-L-cysteinyl-D-alanyl-L-histidinyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophanyl-L-cysteinamide cyclic (2→8)-disulfide acetate. Its molecular formula is $C_{49}H_{68}N_{18}O_9S_2$ (anhydrous, free-base), and molecular mass is 1117.3 Daltons (anhydrous, free-base).

The chemical structure of setmelanotide acetate is:



IMCIVREE (setmelanotide) injection is a sterile clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution for subcutaneous use. Each 1 mL vial of IMCIVREE contains 10 mg of setmelanotide provided as setmelanotide acetate, which is a salt with 2 to 4 molar equivalents of acetate, and the following inactive ingredients: 10 mg benzyl alcohol, 8 mg carboxymethylcellulose sodium (average MWt 90,500), 1 mg edetate disodium dihydrate, 100 mg N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-

phosphoethanolamine sodium salt, 11 mg mannitol, 5 mg phenol, hydrochloric acid, sodium hydroxide and Water for Injection. The pH of IMCIVREE is 5 to 6.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Setmelanotide is an MC4 receptor agonist with 20-fold less activity at the melanocortin 3 (MC3) and melanocortin 1 (MC1) receptors. MC4 receptors in the brain are involved in regulation of hunger, satiety, and energy expenditure. Based on nonclinical evidence, setmelanotide may re-establish MC4 receptor pathway activity to reduce food intake and promote weight loss through decreased caloric intake and increased energy expenditure in patients with obesity due to acquired HO, BBS, or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency associated with insufficient activation of the MC4 receptor. The MC1 receptor is expressed on melanocytes, and activation of this receptor leads to accumulation of melanin and increased skin pigmentation independently of ultraviolet light *[see Warnings and Precautions (5.4) and Adverse Reactions (6.1)].*

12.2 Pharmacodynamics

At a dose 2.3 times the maximum recommended dose, IMCIVREE does not prolong the QT interval to any clinically relevant extent.

Energy Expenditure

Short-term administration of IMCIVREE in 12 otherwise healthy patients with obesity increased resting energy expenditure and shifted substrate oxidation to fat. The safety and effectiveness of IMCIVREE have not been established in such patients and IMCIVREE is not approved to treat such patients *[see Indications and Usage (1)]*.

12.3 Pharmacokinetics

The mean steady state setmelanotide $C_{max,ss}$, $AUC_{tau,}$ and trough concentration for a 3-mg dose administered subcutaneously once daily was 31 ng/mL, 373 h*ng/mL, and 5 ng/mL, respectively simulated using individual PK model parameters from 109 adult patients with normal renal function. Steady-state plasma concentrations of setmelanotide were achieved within 2 days with daily dosing of 1-3 mg setmelanotide. The accumulation of setmelanotide in the systemic circulation during once-daily dosing over 12 weeks was approximately 30%. Setmelanotide AUC and C_{max} increased proportionally following multiple-dose subcutaneous administration in the proposed dose range (1-3 mg).

Absorption

After subcutaneous injection of IMCIVREE, plasma concentrations of setmelanotide reached maximum concentrations at a median t_{max} of 8 h after dosing.

Distribution

The mean apparent volume of distribution of setmelanotide after subcutaneous administration of IMCIVREE 3 mg once daily was estimated to be 75.2 L. Protein binding of setmelanotide is 79.1%.

Elimination

The effective elimination half-life ($t_{½}$) of setmelanotide was approximately 11 hours. The total apparent steady state clearance of setmelanotide following subcutaneous administration of IMCIVREE 3 mg once daily was estimated to be 7.15 L/h in a typical male patient weighing 120 kg (actual body weight) with normal renal function.

Metabolism

Setmelanotide is expected to be metabolized into small peptides by catabolic pathways.

Excretion

Approximately 39% of the administered setmelanotide dose was excreted unchanged in urine during the 24-hour dosing interval following subcutaneous administration of 3 mg once daily.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of setmelanotide were observed based on sex or disease. The effect of age 65 years or older, pregnancy, or hepatic impairment on the pharmacokinetics of setmelanotide is unknown.

Pediatric Patients

IMCIVREE has been evaluated in pediatric patients aged 2 to less than 6 years, 6 to less than 12 years, and aged 12 to 17 years. Simulations were performed using population pharmacokinetic analysis for pediatric patients aged 2 to less than 6 years, following the maximum recommended doses in each of the body weight groups - 2 mg, 1.5 mg, 1 mg, and 0.5 mg in patients weighing ≥40 kg, 30 to <40 kg, 20 to <30 kg, and 15 to <20 kg, respectively. The analyses suggest that AUC and C_{max} in pediatric patients aged 2 to less than 6 years are 52% and 75% higher in patients weighing ≥40 kg, 45% and 63% higher in patients weighing 30 to <40 kg, 24% and 38% higher in patients weighing 20 to <30 kg, and 17% and 14% lower in patients weighing 15 to <20 kg as compared to patients greater than or equal to 18 years (3 mg dose). For patients aged 6 to less than 12 years, the setmelanotide AUC and C_{max} were 88% and 89% higher compared to patients greater than or equal to 18 years. For patients aged 12 to 17 years, the setmelanotide AUC and C_{max} were both 26% higher as compared to patients aged greater than or equal to 18 years *[see Dosage and Administration (2.2, 2.3)]*.

Patients with Renal Impairment

Exposure parameters, $AUC_{0\text{-}t}$ and $AUC_{0\text{-}inf}$, were approximately 13%-15%, 34%-35%, and 86%-96% higher for patients with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, as compared to patients with normal renal function *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Renal impairment did not appear to affect plasma protein binding. The average fraction unbound (f_u) was approximately 0.2 and was independent of renal function.

Drug Interaction Studies

In vitro assessment of drug-drug interactions

Setmelanotide has low potential for pharmacokinetic drug-drug interactions related to cytochrome P450 (CYP), transporters and plasma protein binding.

In vivo assessment of drug-drug interactions

No clinical studies evaluating the drug-drug interaction potential of setmelanotide have been conducted.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the trials described below with the incidence of ADA in other trials, including those of IMCIVREE or of other setmelanotide products.

Across 5 clinical trials with an exposure time of at least 52 weeks, 4 of 245 subjects (1.6%) were positive for antibodies against setmelanotide. Anti-setmelanotide antibodies prevalence by indication: BBS 3/50 (6.0%), AS 1/8 (12.5%), POMC deficiency (0/16), PCSK1 deficiency (0/2), LEPR deficiency (0/21), and acquired HO (0/142). Reported titers among ADA-positive subjects were generally low.

In 5 clinical trials with an exposure time of at least 52 weeks anti-α-MSH antibodies were measured in 17 of 245 subjects (6.9%). Anti-α-MSH antibodies by genetic deficiency: BBS 5/50 (10.0%), AS 1/8 (12.5%), POMC 1/16 (6.3%), LEPR 6/21 (28.6%), PCSK1 0/2 (0%), and acquired HO 4/142 (2.8%). The reported titer of ADA against α-MSH was generally low.

In patients with acquired HO, BBS, or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency, there is insufficient information to characterize the ADA response to setmelanotide or α-MSH and the effects of ADA on pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, or effectiveness of setmelanotide products.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Setmelanotide was not carcinogenic in Tg.rasH2 mice at doses up to 10 mg/kg/day when given subcutaneously for 26 weeks.

Setmelanotide was not mutagenic or clastogenic in a bacterial reverse mutation test, an *in vitro* chromosome aberration test in human lymphocyte cultures, or an *in vivo* bone marrow micronucleus study in rats.

There were no effects on the fertility of male rats subcutaneously administered up to 3.0 mg/kg/day setmelanotide, which represents 9 times the MRHD of 3 mg, based on AUC. No effects on the fertility of female rats were observed with subcutaneous administration up to 5 mg/kg/day setmelanotide, which represents 11 times the MRHD of 3 mg, based on AUC.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Acquired HO (Adults and Pediatric Patients Aged 4 Years and Older)

Clinical Trial Overview

The efficacy of IMCIVREE for weight reduction in adults and pediatric patients aged 4 years and older with acquired HO was assessed in a randomized, double-blinded, placebo-controlled 56- to 60-week clinical trial [Trial 1 (NCT05774756)]. The trial enrolled patients 4 years and older with acquired HO due to hypothalamic injury or dysfunction. Adult patients had a BMI of ≥30 kg/m^2 and pediatric patients had a BMI ≥95th percentile for age and sex.

In Trial 1, eligible patients were randomized to either setmelanotide or placebo and entered an up to 8-week dose titration period followed by a 52-week treatment period. Efficacy analyses were conducted for 142 patients.

A total of 142 patients with acquired HO were randomized and analyzed; 47% were adults, 31% were aged 12 to less than 18 years, and 23% were 4 to less than 12 years; 40% were male; 75% were White, 11% were Asian, 5% were Black or African American, and 9% had an unknown or not reported race; 11% were Hispanic or Latino ethnicity and less than 1% had an unknown or not reported ethnicity; and the mean BMI was 36 kg/m^2 (range: 21-70 kg/m^2).

Effect of IMCIVREE on BMI in Patients with Obesity and a Clinical Diagnosis of Acquired HO

The proportion of patients who discontinued trial drug in Trial 1 were 10.6% of the IMCIVREE-treated group and 12.5% of the placebo-treated group.

The primary efficacy parameter was mean percent change in BMI from baseline after 52 weeks on a therapeutic regimen of setmelanotide compared to placebo. After 52 weeks of treatment at the therapeutic dose, the mean percent change in BMI compared to placebo was -18.40% (Table 9), and greater proportions of patients treated with IMCIVREE achieved at least 5%, 10%, and 15% BMI reduction compared to placebo (Table 9 and Figure 1).

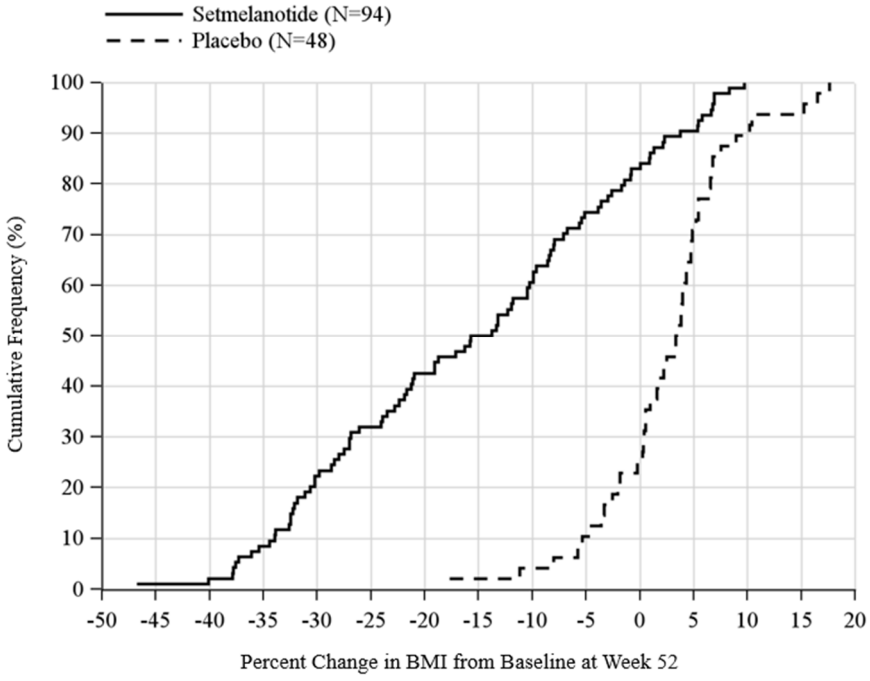
Table 9: Percent Change from Baseline in BMI after 52 Weeks on Therapeutic Regimen in Patients Aged ≥4 Years with Acquired HO (Trial 1)

Parameter	IMCIVREE (N=94)	Placebo (N=48)
Baseline BMI (Mean [SD]) (kg/m^2)	36.04 (9.18)	36.35 (8.77)
Percent Change from Baseline to 52 Weeks (LSM [95% CI])	-15.84 (1.52)	2.55 (0.98)
Placebo-Adjusted Difference (LSM [95% CI])*	-18.40 (-21.94, -14.85)	
Patients Achieving at Least 5% BMI Loss at 52 Weeks (Proportion, %)	75.79%	9.73%
Placebo-Adjusted Difference (RD [95% CI])*	66.23% (53.81, 78.65)	
Patients Achieving at Least 10% BMI Loss at 52 Weeks (Proportion, %)**	60.99%	4.69%
Placebo-Adjusted Difference (RD [95% CI])	56.59 (44.85, 68.32)	
Patients Achieving at Least 15% BMI Loss at 52 Weeks (Proportion, %)**	50.12%	2.15%
Placebo-Adjusted Difference (RD [95% CI])	47.75 (36.66, 58.85)	

Parameter	IMCIVREE (N=94)	Placebo (N=48)
Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; QD = once daily; RD=Risk Difference; SD = Standard Deviation; SE = Standard error; ANCOVA = Analysis of covariance; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel. Note: The modified intention to treat population includes all randomized and treated patients. BMI after Week 52 was missing for 13% and 6% of patients randomly assigned to IMCIVREE and placebo, respectively. Missing data after Week 52 were imputed using placebo-washout MI method. BMI is calculated as weight (kg) / height (m)^2. ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the stratification factors of age group (≥18 years, ≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). RD is calculated using CMH risk difference test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese) based on the imputed BMI datasets. * p<0.0001 (2-sided) for superiority, controlled for multiplicity. ** Not controlled for type I error rate.		

The cumulative frequency distributions of change in BMI are shown in Figure 1 for Trial 1. One way to interpret this figure is to select a change in BMI of interest on the horizontal axis and note the corresponding proportions of patients (vertical axis) in each treatment group who achieved at least that degree of BMI reduction. For example, a vertical line arising from -10% change in BMI in Trial 1 intersects the IMCIVREE and placebo curves at approximately 61%, and 5%, respectively, which correspond to the values shown in Table 1.

Figure 1: Cumulative Distribution of Percent Change from Baseline in BMI after 52 Weeks on Therapeutic Regimen in Patients Aged ≥4 Years with Acquired HO (Trial 1)



Note: Based on observed percent change of BMI from baseline after 52 weeks treatment, and patient-level average of 100 multiply imputed datasets (washout MI method) for patients with missing values

A reduction of BMI Z-score and BMI 95th percentile for pediatric patients less than 18 years of age was observed.

In Trial 1, patients 12 years and older who were able to self-report their hunger (n=110), recorded their daily maximal hunger in a diary, which was then assessed by the Daily Hunger Questionnaire Item 2. Hunger was scored on an 11-point scale from 0 ("not hungry at all") to 10 ("hungriest possible"). After 52 weeks of treatment at the therapeutic dose, IMCIVREE resulted in a statistically significant reduction in hunger compared to placebo (Table 10).

Table 10: Daily Hunger Scores – Change from Baseline After 52 Weeks on Therapeutic Regimen in Patients Aged ≥12 Years with Acquired HO (Trial 1)

Statistic	**IMCIVREE (N=74)**	**Placebo (N=36)**
Baseline Most Hunger Score (Mean [SD])	6.70 (2.20)	7.05 (2.03)
Change from Baseline to 52 Weeks (LSM [SE])	-2.27 (0.25)	-1.44 (0.33)
Placebo-Adjusted Difference (LSM [95% CI])*	-0.82 (-1.62, -0.02)	

Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squared mean; max = maximum; min = minimum; MI= multiple imputation; N = number of Randomized Patients; QD = once daily; SD = standard deviation; SE = standard error; ANCOVA = Analysis of Covariance

Note: Weekly average of daily hunger scores is equal to the average of the daily scores over the 7 days immediately preceding the visit. The hunger scores on the day of the visit were not considered as prior to visit scores. Only if all 7 days prior to randomization (baseline) are missing, then consider the day of visit (Day 1) scores as prior.

The modified intention to treat population includes all randomized and treated patients aged ≥ 12 years. Baseline score data were missing for 11% and 11% of patients randomly assigned to IMCIVREE and placebo, respectively. Missing data at baseline were imputed using all observed scores at baseline. Score data after Week 52 were missing for 27% and 25% of patients randomly assigned to IMCIVREE and placebo, respectively. Missing score data after Week 52 were imputed using placebo-washout MI method.

The mean and SD of Baseline Most Hunger Score is calculated by the observed scores.

ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the baseline weekly average hunger score, stratification factors of age group (≥18 years, and ≥12 and <18 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese).

* p=0.04 (2-sided) for superiority, controlled for multiplicity.

IMCIVREE resulted in a reduction in waist circumference and general numeric improvements in blood pressure, lipids, and glycemic parameters compared with placebo.

14.2 Bardet-Biedl Syndrome (Adults and Pediatric Patients Aged 6 Years and Older)

Clinical Trial Overview

The efficacy of IMCIVREE for weight reduction in adults and pediatric patients aged 6 years and older with obesity and a clinical diagnosis of Bardet-Biedl syndrome (BBS) were assessed in a 66-week clinical trial, which included a 14-week randomized, double-blind, placebo-controlled period and a 52-week open-label period (Trial 2 [NCT03746522]). The trial enrolled patients aged 6 years and above with obesity and a clinical diagnosis of BBS. Adult patients had a BMI of ≥30 kg/m^2 and pediatric patients had weight ≥97th percentile using growth chart assessments.

In Trial 2, eligible patients entered a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled treatment period (Period 1) in which patients received IMCIVREE or placebo, followed by a 52-week open-label treatment period (Period 2) in which all patients received IMCIVREE. To

maintain the blind during Period 1, dose titration to a fixed dose of 3 mg given subcutaneously once daily was performed during the first 2 weeks of both Period 1 and Period 2.

Efficacy analyses were conducted in 44 patients at the end of Period 1 (Week 14, placebo-controlled data) and in 31 patients during the active-treatment period, defined as the period from randomization to Week 52 in patients initially randomized to IMCIVREE, and from Week 14 to Week 66 in patients initially randomized to placebo. Analyses of the active-treatment period include patients who had either completed 52 weeks from the start of IMCIVREE treatment or discontinued the trial early at the time of the prespecified data cutoff.

A total of 44 patients with obesity and a clinical diagnosis of BBS were enrolled; 50% were adults, 32% were aged 12 to <18 years, and 18% were aged 6 to <12 years; 46% were male; 77% were White, 5% were Black or African American, 2% were Asian, and 16% had an unknown or not reported race; 2% were Hispanic or Latino ethnicity and 14% had an unknown or not reported ethnicity; and the mean BMI was 41.5 kg/m^2 (range: 24.4-66.1 kg/m^2) at baseline.

Effect of IMCIVREE on BMI in Patients with Obesity and a Clinical Diagnosis of BBS

In patients aged ≥6 years with obesity and a clinical diagnosis of BBS in Trial 2, the mean percent change in BMI after 52 weeks of IMCIVREE treatment was -7.9% (Table 11), 61.3% of patients achieved a ≥5% BMI decrease from baseline, and 38.7% had a ≥10% decrease in BMI (Table 12).

Table 11: Percent Change from Baseline in BMI after 52 Weeks from the Start of IMCIVREE Treatment in Patients Aged ≥6 Years with Obesity and a Clinical Diagnosis of BBS (Trial 2) *

Parameter **Statistic**	**Result**
Baseline BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	41.8 (9.0)
Median	41.5
Min, Max	24.4, 61.3
BMI after 52 Weeks (kg/m^2)	
Mean (SD)	38.6 (9.2)
Median	39.1
Min, Max	20.4, 60.9
95% CI	35.2, 41.9
Percent Change from Baseline to 52 Weeks (%)	
Mean (SD)	-7.9 (6.7)
Median	-8.8
Min, Max	-25.4, 5.3
95% CI	-10.4, -5.5

Abbreviations: CI = confidence interval; SD = standard deviation
*BBS patients (N=31) who completed 52 weeks from the start of IMCIVREE treatment or discontinued the trial early. Five patients who discontinued trial early were defined as 0 percent change.

Table 12: Proportion of IMCIVREE-Treated Patients Aged ≥6 Years with Obesity and a Clinical Diagnosis of BBS Who Achieved at Least 5% and 10% BMI Decrease from Baseline After 52 Weeks from the Start of IMCIVREE Treatment (Trial 2)

Parameter	Statistic	Result
Patients* Achieving at Least 5% BMI Loss at 52 Weeks	%	61.3
	95% CI	42.2, 78.2
Patients* Achieving at Least 10% BMI Loss at 52 Weeks	%	38.7
	95% CI	21.8, 57.8

Abbreviations: CI = confidence interval; SD = standard deviation
*BBS patients (N=31) who completed 52 weeks from the start of IMCIVREE treatment or discontinued the trial early. Five patients who discontinued trial early were defined as not achieving 5% or 10% reduction.

During the 14-week double-blind, placebo-controlled portion of Trial 2 (Period 1), there was a statistically significant difference in BMI reduction between the IMCIVREE-treated group and the placebo-treated group (Table 13).

Table 13: Percent Change from Baseline in BMI after 14 Weeks of Treatment in Patients Aged ≥6 Years with Obesity and a Clinical Diagnosis of BBS (Trial 2)*

Parameter	IMCIVREE (N = 22)	Placebo (N = 22)
Baseline BMI (SD)	41.4 (10.0)	41.6 (10.1)
BMI at 14 Weeks (SD)	39.5 (9.9)	41.6 (9.9)
Percent Change from Baseline to 14 Weeks (SD)	-4.6 (4.1)	-0.1 (2.3)
Placebo-Adjusted Difference	-4.5	
95% CI	-6.5, -2.5	

Abbreviations: CI = confidence interval; SD = standard deviation
*BBS subjects who completed the 14-week double-blind, placebo-controlled period (N=44).

Effect of IMCIVREE on Hunger in Patients with Obesity and a Clinical Diagnosis of BBS

In Trial 2, patients 12 years and older who were able to self-report their hunger (n=14), recorded their daily maximal hunger in a diary, which was then assessed by the Daily Hunger Questionnaire Item 2. Hunger was scored on an 11-point scale from 0 (“not hungry at all”) to 10 (“hungriest possible”). Weekly means of daily maximal hunger scores after 52 weeks from the start of IMCIVREE treatment are summarized in Table 14.

Hunger scores decreased in IMCIVREE-treated patients during the 14-week placebo-controlled period and during the open-label treatment period.

Table 14: Daily Hunger Scores – Change from Baseline in IMCIVREE-Treated Patients Aged ≥12 Years with Obesity and a Clinical Diagnosis of BBS After 52 Weeks From the Start of IMCIVREE Treatment (Trial 2)

Timepoint	Statistic	Result
Baseline	N	14
	Mean (SD)	6.99 (1.893)
	Median	7.29
	Min, Max	4.0, 10.0
Week 52	N	14
	Mean (SD)	4.87 (2.499)
	Median	4.43
	Min, Max	2.0, 10.0
Change at Week 52	N	14
	Mean (SD)	-2.12 (2.051)
	Median	-1.69
	Min, Max	-6.7, 0.0

Abbreviations: BBS = Bardet-Biedl syndrome; CI=confidence interval; Max=maximum; Min=minimum; NC=Not calculated; SD=Standard Deviation.
Note: Baseline is the last assessment prior to initiation of setmelanotide in both trials.
Note: The Daily Hunger Questionnaire is not administered to patients <12 years or to patients with cognitive impairment as assessed by the Investigator.

Supportive of IMCIVREE's effect on weight loss, there were general numeric improvements in blood pressure, lipids, and waist circumference. However, because of the limited number of patients studied and the lack of a control group, the treatment effects on these parameters could not be accurately quantified.

14.3 POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency (Adults and Pediatric Patients Aged 6 Years and Older)

Overview of Clinical Trials

The efficacy of IMCIVREE for weight reduction in adults and pediatric patients 6 years of age and older with obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR deficiency were assessed in 2 identically designed, 1-year, open-label trials, each with an 8-week, double-blind withdrawal period.

- Trial 3 (NCT02896192) enrolled patients aged 6 years and above with obesity and genetically confirmed or suspected POMC or PCSK1 deficiency.
- Trial 4 (NCT03287960) enrolled patients aged 6 years and above with obesity and genetically confirmed or suspected LEPR deficiency.

The trials enrolled patients with homozygous or presumed compound heterozygous pathogenic, likely pathogenic variants, or VUS for either the *POMC* or *PCSK1* genes (Trial 3) or the *LEPR* gene (Trial 4). In both trials, the local genetic testing results were centrally confirmed using Sanger sequencing. Patients with double heterozygous variants in 2 different genes were not eligible for treatment with IMCIVREE. In both trials, adult patients had a body mass index (BMI) of ≥30 kg/m^2. Weight in pediatric patients was ≥95th percentile using growth chart assessments.

IMCIVREE dose titration occurred over a 2- to 12-week period, followed by a 10-week, open-label treatment period with IMCIVREE. Patients who achieved at least a 5-kilogram weight loss (or at least 5% weight loss if baseline body weight was <100 kg) at the end of the open-label treatment period continued into a double-blind withdrawal period lasting 8 weeks, including 4 weeks of IMCIVREE followed by 4 weeks of placebo (investigators and patients were blinded to this sequence). Following the withdrawal sequence, patients re-initiated treatment with IMCIVREE at their therapeutic dose for up to 32 weeks.

Efficacy analyses were conducted in 21 patients (10 in Trial 3 and 11 in Trial 4) who had completed at least 1 year of treatment at the time of a prespecified data cutoff. Six additional patients enrolled in the trials (4 in Trial 3 and 2 in Trial 4) who had not yet completed 1 year of treatment at the time of the cutoff were not included in the efficacy analyses.

Of the 21 patients included in the efficacy analysis in Trials 3 and 4, 62% were adults and 38% were pediatric patients aged 16 years or younger.

- In Trial 3, 50% of patients were female, 70% were White, and the median BMI was 40 kg/m^2 (range: 26.6-53.3) at baseline.
- In Trial 4, 73% of patients were female, 91% were White, and the median BMI was 46.6 kg/m^2 (range: 35.8-64.6) at baseline.

Effect of IMCIVREE on Body Weight in Patients with Obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency

In Trial 3, 80% of patients with obesity due to POMC or PCSK1 deficiency met the primary endpoint, achieving a ≥10% weight loss after 1 year of treatment with IMCIVREE.

In Trial 4, 46% of patients with obesity due to LEPR deficiency achieved a ≥10% weight loss after 1 year of treatment with IMCIVREE (Table 15).

Table 15: Body Weight (kg) – Proportion of IMCIVREE-Treated Patients Aged ≥6 Years with Obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency Who Achieved at Least 10% Weight Loss from Baseline at 1 Year in Trials 3 and 4

Parameter	Statistic	Trial 3 (POMC or PCSK1) (N=10)	Trial 4 (LEPR) (N=11)
Patients Achieving at Least 10% Weight Loss at Year 1	n (%)	8 (80%)	5 (46%)
	95% CI[1]	(44.4%, 97.5%)	(16.8%, 76.6%)
	P-value[2]	<0.0001	0.0002

Abbreviations: CI = confidence interval
Note: The analysis set includes patients who received at least 1 dose of trial drug and had at least 1 baseline assessment.
1 From the Clopper-Pearson (exact) method
2 Testing the null hypothesis: Proportion =5%

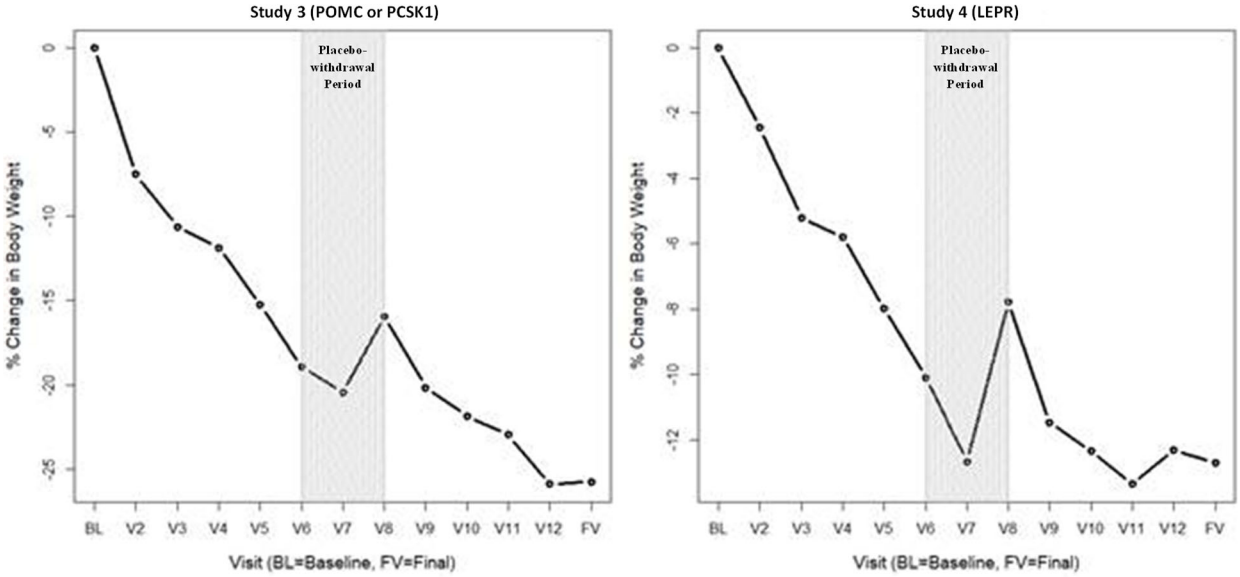
When treatment with IMCIVREE was withdrawn in the 16 patients who had lost at least 5 kg (or 5% of body weight if baseline body weight was <100 kg) during the 10-week open-label period in Trials 3 and 4, these patients gained an average of 5.5 kg in Trial 3 and 5.0 kg in Trial 4 over 4 weeks. Re-initiation of treatment with IMCIVREE resulted in subsequent weight loss (see Figure 2).

Table 16: Percent Change from Baseline in Weight in IMCIVREE-Treated Patients Aged ≥6 Years with Obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency at 1 Year in Trials 3 and 4 (Full Analysis Set)

Parameter	Statistic	Trial 3 (POMC or PCSK1) (N=10)	Trial 4 (LEPR) (N=11)
Baseline Body Weight (kg)	Mean (SD)	118.7 (37.5)	133.3 (26.0)
	Median	115.0	132.3
	Min, Max	55.9, 186.7	89.4, 170.4
1-Year Body Weight (kg)	Mean (SD)	89.8 (29.4)	119.2 (27.0)
	Median	84.1	120.3
	Min, Max	54.5, 150.5	81.7, 149.9
Percent Change from Baseline to 1 Year (%)	Mean (SD)	-23.1 (12.1)	-9.7 (8.8)
	Median	-26.7	-9.8
	Min, Max	-35.6, -1.2	-23.3, 0.1
	LS Mean[1]	-23.12	-9.65
	95% CI[1]	(-31.9, -14.4)	(-16.0, -3.3)
	P-value[2]	0.0003	0.0074

Abbreviations: CI = confidence interval; SD = standard deviation
Note: This analysis includes patients who received at least 1 dose of trial drug, had at least 1 baseline assessment.
1 ANCOVA model containing baseline body weight as a covariate
2 Testing the null hypothesis: mean percent change=0

Figure 2: Mean Percent Change in Body Weight from Baseline in Patients Aged ≥6 Years with Obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency by Visit (Trial 3 [N=9] and Trial 4 [N=7])



BL=Baseline (day of first dose)
V2 to V3 = variable dose titration period (2 to 12 weeks)
V3 to V6 = 10-week open-label treatment period
V6 to V8 = 8-week placebo withdrawal period (4 weeks active, 4 weeks placebo)
V8 to V12 = 32-week open-label treatment period
FV = Final visit; time point for primary efficacy analysis
Note: This figure includes patients who had lost at least 5 kg (or 5% of body weight if baseline body weight was <100 kg) during the 10-week open-label period.

Effect of IMCIVREE on Hunger in Patients with Obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency

In Trials 3 and 4, patients 12 years and older self-reported their daily maximal hunger in a diary, assessed by the Daily Hunger Questionnaire Item 2. Hunger was scored on an 11-point numeric rating scale from 0 ("not hungry at all") to 10 ("hungriest possible"). Weekly means of daily hunger scores at Baseline and Week 52 are summarized in Table 17.

Table 17: Daily Hunger Scores – Change from Baseline at 1 Year in IMCIVREE-Treated Patients Aged ≥12 Years with Obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR Deficiency in Trials 3 and 4 with Available Hunger Data

		Hunger in 24 Hours	
Parameter	**Statistic**	**Trial 3 (POMC or PCSK1) (N=8)**	**Trial 4 (LEPR) (N=8)**
Baseline Hunger Score	Median	7.9	7.0
	Min, Max	7.0, 9.1	5.0, 8.4
1-Year Hunger Score	Median	5.5	4.4
	Min, Max	2.5, 8.0	2.1, 8.0
Change from Baseline to 1 Year	Median	-2.0	-3.4
	Min, Max	-6.5, -0.1	-4.7, 1.0

Note: This analysis includes patients aged 12 years and older who received at least 1 dose of trial drug and had available data. Three patients in Trial 3 had missing hunger data at Week 52.
Hunger score was captured in a daily diary and was averaged to calculate a weekly score for analysis. Hunger ranged from 0 to 10 on an 11-point scale where 0 = "not hungry at all" and 10 = "hungriest possible."

Hunger scores generally worsened during the double-blind, placebo withdrawal period among those patients who had experienced an improvement from baseline, and scores improved when IMCIVREE was reinitiated.

Supportive of IMCIVREE's effect on weight loss, there were general numeric improvements in blood pressure, lipids, glycemic parameters, and waist circumference. However, because of the limited number of patients studied and the lack of a control group, the treatment effects on these parameters could not be accurately quantified.

14.4 POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency and BBS (Pediatric Patients Aged 2 to Less Than 6 Years)

Clinical Trial Overview

The efficacy of IMCIVREE for weight reduction in pediatric patients aged 2 to less than 6 years with obesity due to POMC, PCSK1, or LEPR deficiency or BBS were assessed in a 52-week clinical trial [Trial 5 (NCT04966741)]. Patients with PCSK1 deficiency were eligible but none enrolled. POMC and LEPR deficiency were confirmed by genetic testing demonstrating biallelic variants interpreted as pathogenic, likely pathogenic, or of undetermined significance; BBS was diagnosed clinically with genetic confirmation. Obesity was defined as baseline BMI ≥97^{th} percentile for age and sex and body weight ≥20 kg.

In Trial 5, IMCIVREE dose titration occurred over an 8-week period, followed by a 44-week open-label treatment period with IMCIVREE.

Twelve (12) patients were enrolled (3 patients with POMC deficiency, 4 patients with LEPR deficiency, and 5 patients with BBS); 58% were male; 58% were White, 8% were Asian, and 33% had an unknown or not reported race; 8% were Hispanic or Latino ethnicity and 17% had an unknown or not reported ethnicity; and the mean BMI was 29.9 kg/m^2 (range: 19-43 kg/m^2) at baseline.

Efficacy analyses were conducted in all 12 patients at the end of treatment.

Effect of IMCIVREE on BMI in Patients Aged 2 to Less Than 6 Years with POMC or LEPR Deficiency or BBS

In Trial 5, 8% of patients discontinued trial drug.

The mean percent change in BMI after 52 weeks of IMCIVREE treatment was -33.8%, -13.1%, and -9.7% in patients with POMC deficiency, LEPR deficiency, and BBS, respectively (Table 18).

Table 18: Percent Change from Baseline in BMI after 52 Weeks of IMCIVREE Treatment in Patients Aged 2 to Less Than 6 Years with Obesity due to POMC Deficiency, LEPR Deficiency, or BBS (Trial 5)

Statistic	POMC (N=3)	LEPR (N=4)	BBS (N=5)
Baseline BMI (kg/m^2)			
N	3	4	5
Mean (SD)	27.8 (1.6)	39.3 (4.8)	23.7 (3.5)
Median	28.4	41.2	23.0
Min, Max	26.0, 28.9	32.2, 42.5	19.3, 29.0
BMI at Week 52 (kg/m^2)			
N	3	4	5
Mean (SD)	18.3 (1.2)	34.0 (5.0)[2]	21.4 (3.3)
Median	18.0	32.7	22.2
Min, Max	17.3, 19.7	29.5, 41.1	17.9, 25.2
Percent Change from Baseline to 52 Weeks (%)			
Mean (SE)	-33.8 (4.7)	-13.1 (5.4)[3]	-9.7 (4.0)
Median	-37.6	-15.1	-9.0
Min, Max	-39.3, -24.3	-22.1, 0	-21.6, 2.5
95% CI [1]	-54.1, -13.4	-30.4, 4.2	-20.7, 1.3

Abbreviations: CI = confidence interval; SD = standard deviation

[1] Two-sided 95% CI is calculated with Student's t-distribution.

[2] Using last observation carried forward (LOCF), the mean BMI (SD), median, min, and max at Week 52 are 34.9 (6.8), 32.7 29.5, and 44.9, respectively. Using observed data only, the mean BMI (SD), median, min, and max at Week 52 are 31.6 (1.9), 32.2, 29.5, and 33.1, respectively.

[3] Week 52 results are based off baseline observation carried forward (BOCF) for 1 patient lost to follow up after Week 8. Results using last observation carried forward are -10.8 (-34.4, 12.8) and using observed data excluding 1 patient lost to follow up are –17.4 (-37.2, 2.4).

Supportive of IMCIVREE's effect on weight loss, general numeric improvements in waist circumference were observed.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

IMCIVREE injection is supplied as:

- 10 mg/mL, clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow solution in a 1-mL multiple-dose vial
- Package of 1 multiple-dose vial: NDC 72829-010-01

Store unopened IMCIVREE vials in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton. After removal from the refrigerator, vials may be kept at temperatures ranging from refrigerated to room temperature (2°C to 25°C [36°F to 77°F]) for up to 30 days with brief excursions up to 30°C (86°F). After the vial is punctured (opened), discard after 30 days. See Table 19 for a summary of storage conditions for IMCIVREE. Store vials in the original carton.

Table 19: Recommended Storage for IMCIVREE Vials

Storage Condition	Unopened Vial	Opened Vial
2°C to 8°C (36°F to 46°F)	Until the expiration date	Up to 30 days, OR Until the expiration date (whichever is earlier)
2°C to 25°C (36°F to 77°F) with excursions permitted up to 30°C (86°F)[1]	Up to 30 days, OR Until the expiration date (whichever is earlier)	Up to 30 days, OR Until the expiration date (whichever is earlier)
>30°C (>86°F)	Discard and do not use	Discard and do not use

[1] If necessary, IMCIVREE may be stored at room temperature (≤30°C [≤86°F]) and then returned to refrigerated conditions

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Disturbance in Sexual Arousal

Inform patients and caregivers that sexual adverse reactions, including spontaneous erection, may occur in patients treated with IMCIVREE. Advise patients to seek emergency medical treatment if an erection lasts longer than 4 hours *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Depression and Suicidal Ideation

Inform patients and caregivers that IMCIVREE may cause depression or suicidal ideation. Advise patients and caregivers to report any new or worsening symptoms of depression, suicidal thoughts or behaviors, or unusual changes in mood or behavior *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Hypersensitivity Reactions

Inform patients and caregivers that serious hypersensitivity reactions have been reported with use of IMCIVREE. Advise patients and caregivers on the symptoms of hypersensitivity reactions and instruct them to stop taking IMCIVREE and seek medical advice promptly if such symptoms occur *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Skin Hyperpigmentation, Darkening of Pre-Existing Nevi, and Development of New Melanocytic Nevi

Inform patients and caregivers that skin darkening occurs in the majority of patients treated with IMCIVREE because of its mechanism of action. This change is reversible upon discontinuation of IMCIVREE. Inform patients and caregivers that the development of new melanocytic nevi may occur. Inform patients and caregivers that they should have a full body skin examination before starting and during treatment with IMCIVREE to monitor these changes *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Acute Adrenal Insufficiency in Patients with Acquired HO

Inform patients with adrenal insufficiency and their caregivers to contact their healthcare provider for any significant changes in fatigue or lethargy, mental status, dizziness, fever, or signs of infection which may require an increase in steroid dosing occur during treatment with IMCIVREE *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Sodium Imbalance in Patients with Acquired HO and Central Diabetes Insipidus

Inform patients with diabetes insipidus and their caregivers to contact their healthcare provider if changes in fluid intake or urine output or other signs of dehydration, mental status changes (e.g., confusion, lethargy), or significant nausea and vomiting occur which may require adjustments in concomitant therapies during treatment with IMCIVREE *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Pregnancy

Advise patients who may become pregnant to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Lactation

Advise patients that treatment with IMCIVREE is not recommended while breastfeeding *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Administration

Instruct patients and caregivers how to prepare and administer the correct dose of IMCIVREE and assess their ability to inject subcutaneously to ensure the proper administration of IMCIVREE. Instruct patients to use a 1 mL syringe with a 28- or 29-gauge needle appropriate for subcutaneous injection *[see Dosage and Administration (2.5)]*.

Manufactured for:
Rhythm Pharmaceuticals, Inc.
222 Berkeley Street, Suite 1200
Boston, MA 02116

© 2026, Rhythm Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.
IMCIVREE is a registered trademark of Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

PATIENT INFORMATION
IMCIVREE™ [im-SIV-ree]
(setmelanotide)
injection, for subcutaneous use

What is IMCIVREE?

- IMCIVREE is a prescription medicine used in adults and children:
  - 4 years of age and older with acquired hypothalamic obesity (HO) to help them lose weight and keep the weight off.
  - 2 years of age and older with obesity due to Bardet-Biedl syndrome (BBS) to help them lose weight and keep the weight off.
  - 2 years of age and older with obesity due to the genetic conditions proopiomelanocortin (POMC), proprotein convertase subtilisin kexin type 1 (PCSK1), or leptin receptor (LEPR) deficiency, to help them lose weight and keep the weight off.
- Your healthcare provider should order a genetic test to confirm POMC, PCSK1, or LEPR deficiency before you start using IMCIVREE.
- IMCIVREE is not for use in people with the following conditions because it may not work:
  - Obesity due to suspected POMC, PCSK1, or LEPR deficiency not confirmed by genetic testing or with benign or likely benign genetic testing results.
  - Other types of obesity not related to acquired HO, BBS, or POMC, PCSK1, or LEPR deficiency, including obesity associated with other genetic conditions and general obesity.

It is not known if IMCIVREE is safe and effective in children under 2 years of age.

Do not use IMCIVREE if you have had a serious allergic reaction to setmelanotide or any of the ingredients in IMCIVREE. Serious allergic reactions, including a severe allergic reaction called anaphylaxis, can happen when you use IMCIVREE. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in IMCIVREE.

Before using IMCIVREE, tell your healthcare provider about all your medical conditions, including if you:

- have or have had areas of darkened skin, including skin discoloration (hyperpigmentation).
- have or have had depression, or suicidal thoughts or behavior.
- have had a prior allergic reaction to setmelanotide or any of the ingredients in IMCIVREE.
- have kidney problems.
- have adrenal insufficiency.
- have diabetes insipidus.
- are pregnant or planning to become pregnant. Losing weight while pregnant may harm your unborn baby. Your healthcare provider may stop your treatment with IMCIVREE if you become pregnant. Tell your healthcare provider if you become pregnant or think you might be pregnant during treatment with IMCIVREE.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if IMCIVREE passes into your breastmilk. You should not breastfeed during treatment with IMCIVREE.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I use IMCIVREE?

- See the detailed Instructions for Use to learn how to prepare and inject IMCIVREE.
- IMCIVREE is given as an injection under your skin (subcutaneous) by you or a caregiver.
- A healthcare provider should show you or your caregiver how to prepare and inject your dose of IMCIVREE before injecting for the first time. Do not try to inject IMCIVREE unless you have been trained by a healthcare provider.
- Use IMCIVREE exactly as prescribed by your healthcare provider.
- IMCIVREE should be injected 1 time each day when you first wake up. IMCIVREE can be given with or without food.
- If you miss a dose of IMCIVREE, inject your next dose at the regularly scheduled time the next day.

What are the possible side effects of IMCIVREE?

IMCIVREE may cause serious side effects, including:

- **Male and female sexual function problems.** IMCIVREE can cause an erection that happens without any sexual activity in males (spontaneous penile erection) and unwanted sexual reactions (changes in sexual arousal that happen without any sexual activity) in females. If you have an erection lasting longer than 4 hours, get emergency medical help right away.
- **Depression and suicidal thoughts or actions.** You or a caregiver should call your healthcare provider right away if you have any new or worsening symptoms of depression, suicidal thoughts or behaviors, or any unusual changes in mood or behavior.
- **Serious allergic reactions.** Stop taking IMCIVREE and get medical help right away if you have any symptoms of a serious allergic reaction including:
  - swelling of your face, lips, tongue or throat
  - problems breathing or swallowing
  - severe rash or itching
  - fainting or feeling dizzy
  - rapid heartbeat
- **Increased skin pigmentation, darkening of skin lesions (moles or nevi) you already have, and development of new skin lesions.** These changes happen because of how IMCIVREE works in the body and will go away when you

stop using IMCIVREE. You should have a full body skin exam before starting and during treatment with IMCIVREE to check for skin changes.

- **Adrenal insufficiency.** If you have acquired HO and adrenal insufficiency, your healthcare provider should evaluate your adrenal function before starting IMCIVREE. You or your caregiver should call your healthcare provider if you have changes in feeling tired or exhausted (fatigue), lack of energy (lethargy), mental status, or dizziness, or fever, or signs of infection during treatment with IMCIVREE. Your healthcare provider should monitor and adjust any medicines that may be affected during treatment.
- **Low sodium levels in the blood.** If you have acquired HO and diabetes insipidus, you or your caregiver should watch for signs of dehydration. You or your caregiver should contact your healthcare provider if you have changes in fluid intake or urine output, confusion, lethargy, or nausea and vomiting during treatment with IMCIVREE. Your healthcare provider should closely monitor sodium levels in your blood and adjust your other medicines if needed.

The most common side effects of IMCIVREE include:

- darkening of the skin
- injection site reactions
- nausea
- headache
- diarrhea
- stomach pain
- vomiting
- depression
- erection that happens without any sexual activity in males

These are not all the possible side effects of IMCIVREE.
Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.
You may also report side effects to Rhythm Pharmaceuticals at 1-833-789-6337.

General information about the safe and effective use of IMCIVREE.
Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use IMCIVREE for a condition for which it was not prescribed. Do not give IMCIVREE to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about IMCIVREE that is written for health professionals.

What are the ingredients in IMCIVREE?
Active ingredient: setmelanotide
Inactive ingredients: benzyl alcohol, carboxymethylcellulose sodium, edetate disodium dihydrate, N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1, 2-distearoyl- glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt, mannitol, phenol, hydrochloric acid, sodium hydroxide, and water for injection.

INSTRUCTIONS FOR USE
IMCIVREE™ [im-SIV-ree]
(setmelanotide)
injection, for subcutaneous use

This Instructions for Use contains information on how to inject IMCIVREE. Read and follow these instructions before injecting IMCIVREE.

Important Information You Need to Know Before Injecting IMCIVREE

- **IMCIVREE is for injection under the skin only (subcutaneous injection). Do not** inject IMCIVREE into a vein or muscle.
- The IMCIVREE vial may be used to give more than 1 dose of medicine (multiple-dose vial) but is for single patient use only and should not be shared with other patients.
- Inject IMCIVREE 1 time each day when you first wake up.
- Take IMCIVREE with or without food.
- IMCIVREE is given by you or a caregiver. A healthcare provider will show you or your caregiver how to inject your dose of IMCIVREE before you inject for the first time. Ask your healthcare provider or call IMCIVREE Guidance, Partnership, Support (GPS) at 1-844-YOUR-GPS (1-844-968-7477) if you have questions.

Important note:

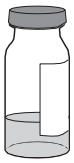
- Only use the syringes and needles provided to you for use with IMCIVREE.
- Always use a new syringe and needle for each injection to prevent contamination.
- Throw away used syringes and needles in a puncture-resistant, disposable sharps container as soon as you finish giving the injection. See "**Disposing of IMCIVREE**" at the end of these instructions.
- **Do not** reuse or share your needles with other people.
- **Do not** recap the needle. Recapping the needle can lead to a needle stick injury.

Understanding Your IMCIVREE Dose

Calculate the number of doses of IMCIVREE in each vial:

- Each unopened IMCIVREE vial contains 10 milligrams (mg) of medicine in 1 milliliter (mL) of solution.
- The vial will contain both medicine and air. Most of the vial will be filled with air.
- Your healthcare provider will determine your dose of medicine in milligrams (mg).
- The IMCIVREE vial may be used to give more than 1 dose of medicine (multiple-dose vial).
- Use **Figure A** to see how many times you may use each vial based on your prescribed dose.
- **Do not** use more doses from a single vial than listed in **Figure A**.

Figure A



10 mg/1 mL multiple-dose vial

Prescribed dose (mg)	Prescribed dose (mL)	Number of doses per vial
0.5 mg	0.05 mL	20
1 mg	0.1 mL	10
1.5 mg	0.15 mL	6
2 mg	0.2 mL	5
3 mg	0.3 mL	3

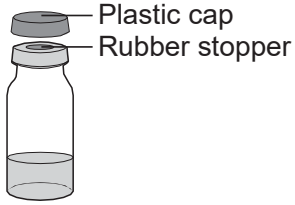
Preparing to Inject IMCIVREE

Step 1 Gather your supplies.

- Gather the supplies you will need for your injection (**Figure B**).
- Place your supplies on a clean, flat work surface.

Figure B

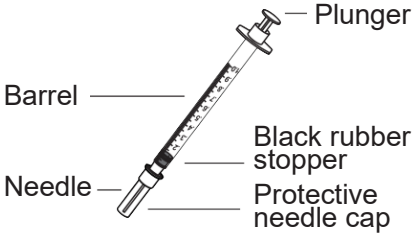
You will need the following supplies:



Vial



2 Alcohol wipes



1 mL syringe with 28- or 29-gauge (28-29G) needle



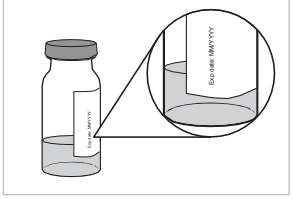
Sharps container



Gauze pad

Step 2 Check your IMCIVREE vial.

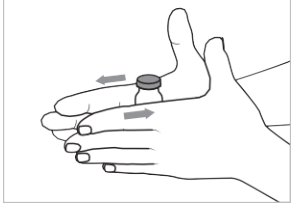
Figure C



- Check the expiration (Exp) date on the vial label (**Figure C**).
- Check the liquid. The liquid should look clear to almost clear and colorless to slightly yellow. The liquid should be free of particles.
- **Do not** use if:
  - The expiration (Exp) date has passed.
  - The liquid is cloudy.
  - There are particles floating in the vial.
  - The plastic cap on a new vial is broken or missing.

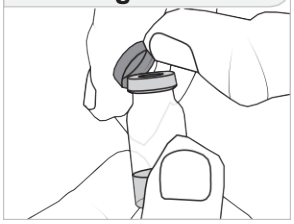
Step 3 Prepare your IMCIVREE vial.

Figure D



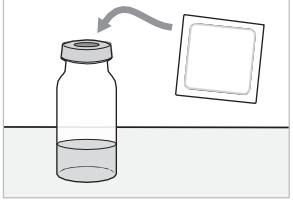
- Allow the vial to reach room temperature.
  - Remove the vial from the refrigerator 15 minutes before injection.
  - You can also warm the vial by rolling it gently between the palms of your hands for 60 seconds (**Figure D**).
- **Do not** try to warm the vial by using a heat source such as hot water or a microwave.
- **Do not** shake the vial.
- Wash your hands with soap and warm water.

Figure E



- If using a new vial, remove the plastic cap (**Figure E**) and throw away this plastic cap in the trash. Do not put the plastic cap back on the vial.

Figure F



- Clean the top of the vial rubber stopper with 1 alcohol wipe (**Figure F**). Throw away the alcohol wipe in the trash.
- **Do not** remove the vial rubber stopper.

Step 4 Prepare the syringe.

When measuring your dose, be sure to read the markings starting from the end closest to the black rubber stopper (**Figure G**).

Figure G

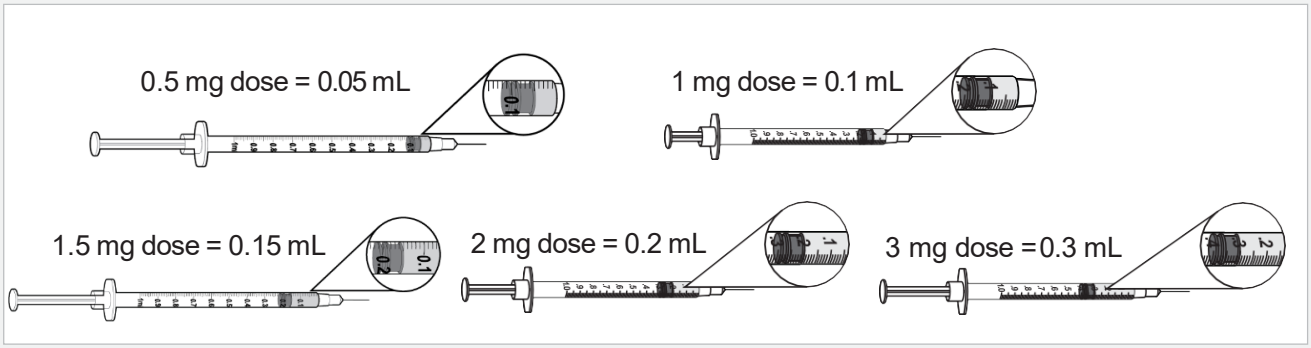
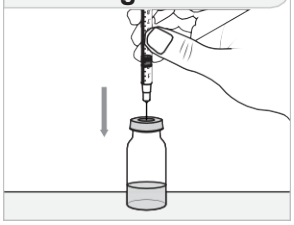


Figure H



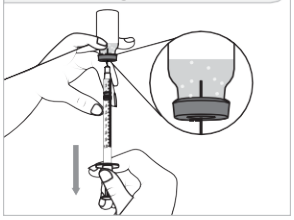
- Fill the syringe with air.
  - Keep the protective needle cap on the syringe.
  - Pull back on the plunger until the end of the black rubber stopper stops at your dose. Fill the syringe with air equal to the amount of the medicine to be given (**Figure H**).
- Remove the protective needle cap from the syringe.
  - Remove the protective needle cap by pulling it straight off and away from your body.

Figure I



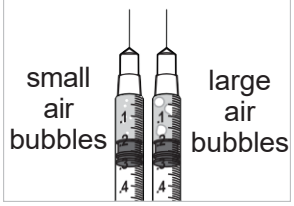
- Insert the needle.
  - Place the vial on the clean, flat work surface.
  - With the vial in the upright position, place the syringe directly over the vial and insert the needle straight down into the center of the vial rubber stopper (**Figure I**).
  - Push the air from the syringe into the vial.

Figure J



- Fill the syringe with IMCIVREE.
  - Keep the needle in the vial and slowly turn the vial upside down.
  - Make sure to keep the tip of the needle in the medicine (**Figure J**).
- Slowly pull back on the plunger to fill the syringe with the amount of IMCIVREE needed for your prescribed dose.
- Be careful not to pull the plunger out of the syringe.
- **Do not** use more than 1 vial of IMCIVREE to give a single dose. Use a new vial that has enough medicine for your prescribed dose.

Figure K



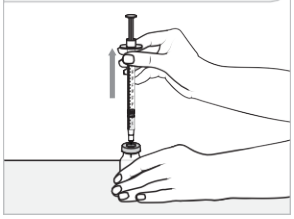
- Check for large air bubbles (**Figure K**).
  - Keep the needle in the vial and check the syringe for large air bubbles.

What to do if you see large air bubbles:

Large air bubbles can reduce the dose of medicine you receive. To remove large air bubbles:

- Gently tap the side of the syringe with your finger to move the air bubbles to the top of the syringe.
- Move the tip of the needle above the medicine and **slowly** push the plunger up to push the large air bubbles back into the vial.
- After the large air bubbles are removed, pull back on the plunger again (more slowly this time) to fill the syringe with your prescribed dose of medicine.

Figure L

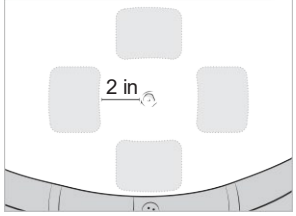


- Withdraw the needle
  - Return the vial to an upright position and place it on the clean, flat work surface.
  - While holding the vial with 1 hand and the barrel of the syringe between the fingertips of your other hand, pull the needle straight out of the vial (**Figure L**).
  - Set the syringe down on the clean, flat work surface.
- Make sure the needle does not touch the surface.
- **Do not** recap the needle

Injecting IMCIVREE

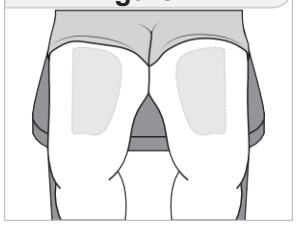
Step 5 Prepare your injection site.

Figure M



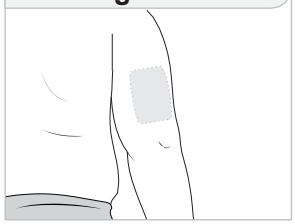
- Choose the area where you will give the injection. Choose from the following recommended injection sites:
  - belly (abdomen) (**Figure M**)
  - front of the middle thighs (**Figure N**)
  - back of the upper arm (**Figure O**)
- Be sure to choose an area on the belly (abdomen) at least 2 inches from the belly button.

Figure N



- **Do not** inject into the belly button, ribs, and hip bones, as well as scars or moles.
- **Do not** inject in an area that is red, swollen, or irritated

Figure O



- Clean the injection site with the second alcohol wipe using a circular motion.
- **Do not** touch, fan, or blow on the cleaned area.
- Allow the skin to dry for about 10 seconds.

Rotate your injection site each day.

You should use a different injection site each time you give an injection, at least 1 inch away from the area you used for your previous injection. You may want to use a calendar or diary to record your injection sites.

Step 6 Place your hands for the injection.

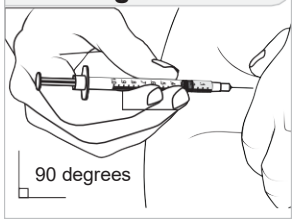
Figure P



- With 1 hand, pinch about 2 inches of skin at the injection site between your thumb and index (pointer) finger (**Figure P**). Pinching the skin is important to help make sure that you inject the medicine under the skin (into fatty tissue) but not any deeper (into the muscle).

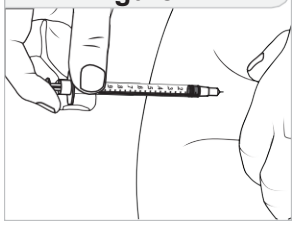
Step 7 Inject and release.

Figure Q



- With your other hand, place the syringe between the thumb and index (pointer) finger.
- Hold the middle of the syringe (where the markings are printed) at a 90-degree angle to your body and push the needle straight into the injection site (**Figure Q**). Make sure that you push the needle all the way into the skin.
- **Do not** hold or push on the plunger while inserting the needle.

Figure R



- Slowly push the plunger down to inject the medicine (**Figure R**).
- Keep the needle in your skin and count to 5 to make sure that all the medicine is given.
- Let go of the pinched skin and remove the needle.
- Use the gauze pad to gently apply pressure to the injection site.
- **Do not** recap the needle.

Tips for giving injections to children

When giving a child an injection, it can help to have the child do other things. Have the child:

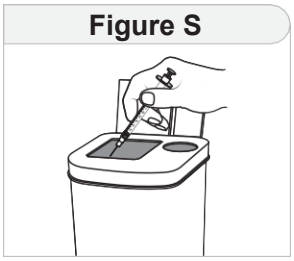
- squeeze something soft like a ball or stuffed animal.
- slowly breathe in and out.
- sing a song, count, or name favorite colors or animals.

Storing IMCIVREE

- Store unopened and opened vials in the original carton to protect them from light.
- Store opened vials of IMCIVREE in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). If needed, opened vials may be removed from the refrigerator and stored at temperatures ranging from refrigerated to room temperature (36°F to 77°F (2°C to 25°C)). Vials may be returned to the refrigerator. Throw away all opened vials 30 days after first opening, even if some medicine is still left in the vial.
- Unopened vials of IMCIVREE may be stored in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) until the expiration date. If needed, unopened vials may also be removed from the refrigerator and stored at temperatures ranging from refrigerated to room temperature (36°F to 77°F (2°C to 25°C)) for up to 30 days. Vials may be returned to the refrigerator. Throw away IMCIVREE if it has been more than 30 days since the vial was first removed from the refrigerator.
- If necessary, vials may be stored at room temperature below 86°F (30°C) and may be returned to refrigerated conditions. Throw away IMCIVREE that has been stored above 86°F (30°C).
- Write the date on the carton when you first open the vial.
- **Keep IMCIVREE, needles, syringes, and all medicines out of the reach of children.**

Disposing of IMCIVREE

Figure S



- Alcohol wipes, used gauze pads, and vials can be thrown away in the trash. Throw away (dispose of) used syringes and needles in a puncture-resistant container, such as an FDA-cleared sharps disposal container immediately after use (**Figure S**).

  Do not throw away (dispose of) syringes and needles in your household trash.

  If you do not have an FDA-cleared sharps disposal container, you may use a household container that is:
  - made of a heavy-duty plastic,
  - can be closed with a tight-fitting, puncture-resistant lid, without sharps being able to come out,
  - upright and stable during use,
  - leak-resistant, and
  - properly labeled to warn of hazardous waste inside the container.

  When your sharps disposal container is almost full, you will need to follow your community guidelines for the right way to dispose of your sharps disposal container. There may be state or local laws about how you should throw away used syringes and needles. For more information about safe sharps disposal and for specific information about sharps disposal in the state that you live in, go to the FDA's website at: http://www.fda.gov/safesharpsdisposal.
- Do not dispose of your used sharps disposal container in your household trash unless your community guidelines permit this.
- Do not recycle your used sharps disposal container.

Note: Keep your sharps disposal container out of the reach of children and pets.

For more information about IMCIVREE, including how to inject IMCIVREE, go to www.IMCIVREE.com or call 1-844-YOUR-GPS (1-844-968-7477).

IMCIVREE is Manufactured for:
Rhythm Pharmaceuticals, Inc.
222 Berkeley Street, Suite 1200
Boston, MA 02116

Made in France

IMCIVREE is a trademark of Rhythm Pharmaceuticals, Inc.
©2020 Rhythm Pharmaceuticals, Inc.

This Patient Information and Instructions for Use have been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Revised [June 2025]

Reference ID: 5766619

USPI の和訳概要

1 項～10 項までの和訳を以下に示す。

1 効能・効果

IMCIVREE は、以下の疾患を有する成人及び小児患者*［用法・用量（2.1 項）参照］*において、過剰体重を減少させ、長期的な体重減少を維持するために適応される。

- 4 歳以上の後天性視床下部性肥満（後天性 HO）
- 2 歳以上の以下の疾患に起因する症候性又は単一遺伝子性肥満：
  - バルデー・ビードル症候群（BBS）
  - プロオピオメラノコルチン（POMC）、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（CSK1）又はレプチン受容体（LEPR）遺伝子に病原性、病原性の可能性が高い、又は臨床的意義不明（VUS）と解釈される変異が、遺伝学的検査により確認され、診断された、POMC 欠損症、PCSK1 欠損症又は LEPR 欠損症

1.1 使用の制限：

以下の病態を有する患者に対して、IMCIVREE の有効性は期待できないため、これらの患者の治療には適応されない。

- 良性又は良性の可能性が高い POMC、PCSK1 若しくは LEPR 遺伝子の変異を伴う、POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症が疑われる肥満症
- 後天性 HO、BBS 又は POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症に関連しないその他のタイプの肥満症［他の遺伝性症候群及び一般的な（多因子性）肥満に関連する肥満等］

2 用法・用量

2.1 治療対象の選択

後天性 HO

- 後天性 HO を有する患者を IMCIVREE による治療対象として選択する*［臨床試験（14.1 項）参照］*。

BBS

- BBS と確定診断された患者を IMCIVREE による治療対象として選択する*［臨床試験（14.2 項、14.4 項）参照］*。6 歳未満の小児患者では遺伝学的確認の結果を考慮する。

POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症

- 遺伝学的に POMC、PCSK1 若しくは LEPR の欠損が確認されている、又は疑われる患者を IMCIVREE による治療対象として選択する*［臨床試験（14.3 項、14.4 項）参照］*。

- POMC、PCSK1 又は LEPR 遺伝子に、患者の臨床状況から病原性、病原性の可能性が高い、又は VUS と解釈される変異が確認される場合、治療対象とする *［臨床試験（14.3 項、14.4 項）参照］*。
- POMC、PCSK1 又は LEPR 遺伝子のバリアント検出をするために利用可能な FDA 承認検査はない。

2.2 後天性 HO 患者における推奨用量

- 投与開始及び用量漸増中は、患者の消化器系の副作用の有無をモニタリングすること［*副作用（6.1 項）参照*］。
- 初回用量で以下に該当する場合、次の対応を行うこととする。
  - 忍容性が低い場合：IMCIVREE の投与を中止する。
  - 2 週間忍容性が認められた場合：表 1 又は表 2 に示すように用量を増量する。

成人及び 6 歳以上の小児患者

- 推奨開始用量は、0.5 mg（0.05 mL）を 1 日 1 回 2 週間皮下投与とする。

表 1 後天性 HO を有する成人及び 6 歳以上の小児患者における推奨用量

週	**1 日投与量**	**注入液量**
1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
3～4 週目	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
5～6 週目	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
7 週目以降	3 mg 1 日 1 回	0.3 mL 1 日 1 回

4 歳以上 6 歳未満の小児患者

- 推奨開始用量は、0.5 mg（0.05 mL）を 1 日 1 回 2 週間皮下投与とする。

表 2 後天性 HO を有する 4 歳以上 6 歳未満の小児患者におけるベースライン体重に基づく推奨用量

患者の体重／治療週	1 日投与量	注入液量
15 kg 以上 20 kg 未満		
1 週目以降	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
20 kg 以上 30 kg 未満		
1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
3 週目以降	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
30 kg 以上 40 kg 未満		
1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
3～4 週目	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
5 週目以降	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
40 kg 以上		
1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
3～4 週目	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
5～6 週目	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
7 週目以降	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回

2.3 BBS 又は POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症患者における推奨用量

成人及び 12 歳以上の小児患者

- 成人及び 12 歳以上の小児患者における推奨初回用量は、2 mg（0.2 mL）を 1 日 1 回 2 週間皮下投与とする。
- 投与開始及び用量漸増中は、患者の消化器系の副作用の有無をモニタリングすること*［副作用（6.1 項）参照］*。
- 初回用量で以下に該当する場合、次の対応を行うこととする。
  ◦忍容性が低い場合：1 mg（0.1 mL）を 1 日 1 回に減量する。1 mg を 1 日 1 回で 1 週間以上忍容性が認められた場合は、2 mg（0.2 mL）を 1 日 1 回に増量する。
  ◦2 週間忍容性が認められた場合：3 mg（0.3 mL）を 1 日 1 回に増量する。3 mg を 1 日 1 回で忍容性が認められない場合は、2 mg（0.2 mL）を 1 日 1 回に減量する。
- 推奨維持用量は、3 mg（0.3 mL）を 1 日 1 回皮下投与とする。

6 歳以上 12 歳未満の小児患者

- 6 歳以上 12 歳未満の小児患者における推奨初回用量は、1 mg（0.1 mL）を 1 日 1 回 2 週間皮下投与とする。
- 投与開始及び用量漸増中は、患者の消化器系の副作用の有無をモニタリングすること*［副作用（6.1 項）参照］*。
- 初回用量で以下に該当する場合、次の対応を行うこととする。
  ◦忍容性が低い場合：0.5 mg（0.05 mL）を 1 日 1 回に減量する。0.5 mg を 1 日 1 回で 1 週間以上忍容性が認められた場合は、1 mg（0.1 mL）を 1 日 1 回に増量する。
  ◦2 週間忍容性が認められた場合：2 mg（0.2 mL）を 1 日 1 回に増量する。2 mg を 1 日 1 回

で以下に該当する場合、次の対応を行うこととする。

- 忍容性が低い場合：1 mg（0.1 mL）を 1 日 1 回に減量する。
- 忍容性が認められた場合：3 mg（0.3 mL）を 1 日 1 回に増量する。

- 推奨維持用量は、3 mg（0.3 mL）を 1 日 1 回皮下投与とする。

2 歳以上 6 歳未満の小児患者

- 2 歳以上 6 歳未満の小児患者における推奨初回用量は、0.5 mg（0.05 mL）を 1 日 1 回 2 週間皮下投与とする。
- 投与開始及び用量漸増中は、患者の消化器系の副作用の有無をモニタリングすること［副作用（6.1 項）参照］。
- 初回用量で以下に該当する場合、次の対応を行うこととする。
  ◦忍容性が低い場合：IMCIVREE の投与を中止する。
  ◦2 週間忍容性が認められた場合：ベースライン時の体重に基づき、表 3 のとおり増量する。

表 3BBS 又は POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症を有する 2 歳以上 6 歳未満の小児患者におけるベースライン時の体重に基づく推奨維持用量

患者の体重／治療週	1 日投与量	注入液量
15 kg 以上 20 kg 未満		
1 週目以降	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
20 kg 以上 30 kg 未満		
1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
3 週目以降	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
30 kg 以上 40 kg 未満		
1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
3～4 週目	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
5 週目以降	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
40 kg 以上		
1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
3～4 週目	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
5～6 週目	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
7 週目以降	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回

2.4 腎機能障害患者における推奨用量

末期腎不全［推定糸球体ろ過量（eGFR）15 mL/min/1.73 m^2 未満］を有する患者における推奨用量

末期腎不全患者に対する IMCIVREE の使用は推奨されない。

高度腎機能障害（eGFR 15～29 mL/min/1.73 m^2）を有する患者における推奨用量

後天性 HO を有する成人及び 4 歳以上の小児患者

高度腎機能障害を有する後天性 HO の成人及び 4 歳以上の小児患者に対する IMCIVREE の使用は推奨されない。

BBS 又は POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症を有する成人及び 12 歳以上の小児患者

- 高度腎機能障害を有する成人及び 12 歳以上の小児患者における推奨開始用量は、0.5 mg（0.05 mL）の 1 日 1 回 2 週間皮下投与とする。
- 投与開始時及び用量漸増時に消化器系副作用について患者をモニタリングすること*［副作用（6.1 項）参照］*。
- 推奨開始用量の忍容性について*［特定集団における使用（8.6 項）参照］*:
  ◦忍容性が低い場合：IMCIVREE の投与を中止する。
  ◦2 週間の忍容性が認められた場合：1 mg（0.1 mL）の 1 日 1 回投与に増量する。1 mg（1 日 1 回）の忍容性が 1 週間以上良好な場合は、1.5 mg（0.15 mL）の 1 日 1 回投与に増量する。推奨維持用量は、1.5 mg（0.15 mL）の 1 日 1 回皮下注射とする*［特定の集団における使用（8.6 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照］*。

BBS 又は POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者

- 高度腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者における推奨初回用量は、0.5 mg

（0.05 mL）を 1 日 1 回 2 週間皮下投与とする。

- 投与開始時及び用量漸増時に消化器系副作用について患者をモニタリングすること*［副作用（6.1 項）参照］*。
- 推奨開始用量の忍容性について*［特定の集団における使用（8.6 項）参照］*:
  ◦忍容性が低い場合：IMCIVREE の投与を中止する。
  ◦2 週間忍容性が認められた場合：1 mg（0.1 mL）を 1 日 1 回に増量する。1 mg を 1 日 1 回で 1 週間以上忍容性が認められた場合は、1.5 mg（0.15 mL）を 1 日 1 回に増量する。推奨維持用量は、1.5 mg（0.15 mL）を 1 日 1 回皮下投与とする*［特別な集団への投与（8.6 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照］*。

BBS 又は POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症を有する体重 20 kg 以上の 2 歳以上 6 歳未満の小児患者

- 高度腎機能障害を有し体重 20 kg 以上の 2 歳以上 6 歳未満の小児患者における推奨開始用量は、0.5 mg（0.05 mL）の 1 日 1 回 2 週間皮下投与とする。
  ◦高度腎機能障害を有し体重 20 kg 未満の 2 歳以上 6 歳未満の小児患者に対する IMCIVREE の使用は推奨されない*［特定の集団における使用（8.6 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照］*。
- 投与開始時及び用量漸増時に消化器系副作用について患者をモニタリングすること*［副作用（6.1 項）参照］*。
- 推奨開始用量の忍容性について*［特定の集団における使用（8.6 項）参照］*:
  ◦忍容性が低い場合：IMCIVREE の投与を中止する。
  ◦2 週間の忍容性が良好な場合：ベースライン時の体重に基づき、表 4 のとおり増量する*［特定の集団における使用（8.6 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照］*。

表 4 体重 20 kg 以上で高度腎機能障害を有する、BBS 又は POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症を有する 2 歳以上 6 歳未満の小児患者におけるベースライン体重に基づく推奨維持用量

患者の体重／治療週	**1 日投与量**	**注入液量**
20 kg 以上 30 kg 未満		
1 週目以降	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
30 kg 以上 40 kg 未満		
1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
3 週目以降	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
40 kg 以上		
1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
3 週目以降	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回

- 推奨維持用量は、1 mg（0.1 mL）の 1 日 1 回皮下注射とする*［特定の集団における使用（8.6 項）及び臨床薬理（12.3 項）参照］*。副作用について患者をモニタリングすること*［副作用（6.1 項）参照］*。

軽度（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）又は中等度（eGFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）腎機能障害患者における推奨用量

後天性 HO、BBS 又は POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症を有し、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者における推奨用量は、腎機能が正常な患者と同じである*［用法・用量（2.2 項、2.3 項）参照］*。

2.5 投与方法

- IMCIVREE の投与開始に先立ち、患者又はその介護者に対し適切な注射手技に関するトレーニングを行うこと。皮下投与に適した 28 ゲージ又は 29 ゲージの針が付いた 1 mL シリンジを使用するよう患者に指示すること。
- 投与の約 15 分前に冷蔵庫から IMCIVREE を取り出すこと。又は、投与前にバイアルを手のひらの間に挟み、静かに 60 秒間転がして温めてから IMCIVREE を投与すること。
- 投与前に IMCIVREE を目視で確認すること。本剤は無色～わずかに黄色を呈する澄明～微白濁の溶液である。粒状物質や変色が認められる場合は使用しないこと。
- IMCIVREE は、食事の有無に関係なく、朝に 1 日 1 回投与すること。
- IMCIVREE は腹部、大腿部又は上腕部に、毎日投与部位をローテーションしながら皮下投与すること。IMCIVREE は静脈内又は筋肉内に投与しないこと。
- 投与を忘れた場合は、予定されていた次回の投与量で 1 日 1 回の投与を再開すること。

3 剤形及び含量

注射剤：10 mg/mL、本剤は無色～わずかに黄色を呈する澄明～微白濁の溶液、1 mL 複数回投与用バイアルとして提供される。

4 禁忌

IMCIVREE は、セトメラノチド又は IMCIVREE に含まれるいずれかの添加剤に対して重篤な過敏症反応の既往歴がある患者には禁忌である。重篤な過敏症反応にはアナフィラキシーが含まれる［警告及び使用上の注意（5.3 項）参照］。

5 警告及び使用上の注意

5.1 性的興奮障害

IMCIVREE の投与を受けた患者に、性的副作用が発現する可能性がある。IMCIVREE を用いた臨床試験で、男性患者に自発陰茎勃起及び陰茎勃起の頻度の増加が発現した［副作用（6.1 項）参照］。

これらの事象が発現する可能性があることを患者に伝え、4 時間以上持続する勃起が発現した場合には、救急医療機関を受診するよう指導すること。

5.2 うつ病及び自殺念慮

IMCIVREE のような中枢神経系を標的とする薬剤には、うつ病や自殺念慮を引き起こす可能性

がある［副作用（6.1 項）参照］。うつ病又は自殺念慮の既往歴のある患者は、IMCIVREE 投与中に再発リスクが高まる可能性がある。
うつ病の新規発症又は悪化、自殺念慮又は自殺行為、若しくは気分や行動の異常な変化がないかどうか、患者をモニタリングすること。患者に自殺念慮又は自殺行動が認められた場合、若しくは臨床的に重大又は持続性のうつ症状が発現した場合は、IMCIVREE の投与中止を検討すること。

5.3 過敏症反応

IMCIVREE に関しては、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症反応が報告されている。これらの反応は、通常、IMCIVREE 投与数分後から数時間以内に発現した［副作用（6.2 項）参照］。過敏症反応が発現した場合には、速やかに医療機関を受診し、IMCIVREE の使用を中止するよう患者に助言すること。IMCIVREE は、セトメラノチド又は IMCIVREE に含まれるいずれかの添加剤に対して重篤な過敏症反応の既往歴がある患者には禁忌である。

5.4 皮膚色素過剰、既存の母斑の暗化及び新規メラノサイト性母斑の発現

IMCIVREE を用いた臨床試験で、IMCIVREE の投与を受けた多くの患者に全身性又は局所性の皮膚色素沈着の亢進が認められた［副作用（6.1 項）及び臨床薬理（12.1 項）参照］。この皮膚色素の変化は可逆的であり、本剤の投与を中止することにより改善する可能性がある。
IMCIVREE は、その薬理作用により、新たなメラノサイト性母斑の発現又は既存の母斑の暗化を引き起こす可能性もある。
IMCIVREE 投与開始前及び投与中は、定期的に全身の皮膚検査を実施し、既存及び新規の皮膚色素性病変をモニタリングすること。

5.5 後天性視床下部性肥満（後天性 HO）患者における副腎機能不全

後天性 HO 及び続発性副腎機能不全を有する 4 歳以上の成人及び小児患者を対象とした臨床試験において、急性副腎機能不全に関連する重篤な副作用が IMCIVREE 投与患者の 5%に報告され、プラセボ投与患者では報告されなかった。続発性副腎機能不全を有する患者では、急性副腎機能不全の臨床徴候をモニタリングすること。

5.6 後天性 HO 及び中枢性尿崩症患者におけるナトリウムバランス異常

後天性 HO 及び中枢性尿崩症（DI）／アルギニンバソプレシン（AVP）欠乏症を合併する 4 歳以上の成人及び小児患者を対象とした臨床試験において、低ナトリウム血症が IMCIVREE 投与患者の 6%及びプラセボ投与患者の 2%に報告され、高ナトリウム血症が IMCIVREE 投与患者の 5%及びプラセボ投与患者の 4%に報告された。
後天性 HO 及び DI／AVP 欠乏症を合併する患者では、水分摂取量及び水分補給状態の変化に伴う血清ナトリウム値をモニタリングすること。必要に応じて、DI／AVP 欠乏症に対する併用療

法の用量を調節すること。

6 副作用

以下の臨床的に重要な副作用については、添付文書の別の箇所に記載されている。

- 性的興奮障害［警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］
- うつ病及び自殺念慮［警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］
- 過敏症反応［警告及び使用上の注意（5.3 項）参照］
- 皮膚色素過剰、既存の母斑の暗化及び新規メラノサイト性母斑の発現［警告及び使用上の注意（5.4 項）参照］
- 後天性 HO 患者における急性副腎機能不全［警告及び使用上の注意（5.5 項）参照］
- 後天性 HO 及び中枢性尿崩症患者におけるナトリウムバランス異常［警告及び使用上の注意（5.6 項）参照］

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は幅広く多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率と直接比較することはできず、実臨床で認められた副作用発現率を反映していない可能性がある。

後天 HO（成人及び 4 歳以上の小児患者）

後天 HO を有する 4 歳以上の患者 142 例を対象に、4～8 週間の用量漸増期間及び 52 週間の投与期間から構成される無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験（試験 1）で IMCIVREE の安全性を評価した［臨床試験（14.1 項）参照］。試験期間は 56～60 週間であった。

試験 1 において、IMCIVREE 投与患者の 5%以上に発現し、かつプラセボ投与患者と比較して IMCIVREE 投与患者でより高頻度に報告された副作用の概要を表 5 に示す。

表 5 後天 HO を有する 4 歳以上の IMCIVREE 投与患者における副作用（5%以上かつプラセボより高頻度）（試験 1）

副作用	IMCIVREE (N=94) %	Placebo (N=48) %
皮膚色素過剰 [1]	58	10
悪心	55	25
嘔吐	38	19
頭痛 [2]	37	31
メラノサイト性母斑 [3]	15	6
便秘	12	6
浮動性めまい	12	4
口腔咽頭痛	11	4
胃腸炎	9	2
耳感染	5	0

1 皮膚色素過剰、皮膚変色、爪色素沈着、雀卵斑、色素沈着障害を含む
2 頭痛、片頭痛を含む
3 新規メラノサイト性母斑発現、メラノサイト性母斑の暗化又は既存のメラノサイト性母斑のサイズの増大を含む

4 歳以上の後天性 HO 患者におけるその他の副作用

性的興奮障害

自発的陰茎勃起および陰茎勃起頻度の増加が、IMCIVREE 投与患者の 7%およびプラセボ治療患者の 4%に報告された。

急性副腎機能不全

急性副腎機能不全に関連する重篤な副作用が、IMCIVREE 投与患者の 5%に報告されたが、プラセボ投与群では報告されなかった。

ナトリウムバランス異常

後天性 HO に中枢性尿崩症（DI）／アルギニンバソプレシン（AVP）欠乏症を合併する患者において、低ナトリウム血症が IMCIVREE 投与患者の 6%及びプラセボ投与患者の 2%に、高ナトリウム血症が IMCIVREE 投与患者の 5%及びプラセボ投与患者の 4%に報告された。

BBS（成人及び 6 歳以上の小児患者）

IMCIVREE の安全性は、14 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間とそれに続く 52 週間の非盲検治療期間からなる臨床試験において、肥満を有し BBS と臨床診断された 6 歳以上の患者 44 例を対象に評価された（試験 2）*［臨床試験（14.2）参照］*。試験期間は 66 週間であった。

試験 2 の 14 週間のプラセボ対照期間中、IMCIVREE 投与患者でプラセボ投与患者と比較して最も多く報告された副作用は、色素沈着障害（それぞれ 67%及び 0%）及び嘔吐（それぞれ 11%及び 0%）であった。

副作用は 52 週間の実薬治療期間中についても評価された。本期間は、当初 IMCIVREE に無作為割付された患者では無作為割付から Week 52 まで、当初プラセボに無作為割付された患者では Week 14 から Week 66 までと定義された。表 6 に、試験 2 の 52 週間の実薬治療期間中に IMCIVREE 投与患者 2 例以上で発現した副作用を要約する。

表 6 肥満を有し BBS と臨床診断された 6 歳以上の患者のうち、IMCIVREE 投与開始からの 52 週間の実薬治療期間中に IMCIVREE 投与患者 2 例以上で発現した副作用（試験 2）

副作用	**IMCIVREE 投与患者 N=43[1] %**
皮膚色素過剰[2]	63
注射部位反応[3]	51
悪心	26
自発陰茎勃起[4]	25
嘔吐	19
下痢	14
メラノサイト性母斑[5]	14
頭痛	7
皮膚線条	7
攻撃性	5
疲労	5

1 43 例が IMCIVREE の投与を 1 回以上受けた。試験開始時にプラセボ群に無作為に割り付けられた 1 例は、IMCIVREE 投与前に試験を中止したため、解析対象には含まれていない
2 皮膚色素過剰、毛髪変色、黒皮症を含む
3 注射部位紅斑、そう痒感、硬結、疼痛、挫傷、浮腫、反応、出血、刺激、腫瘤を含む
4 男性患者 20 例
5 新規メラノサイト性母斑形成、メラノサイト性母斑の増大、既存のメラノサイト性母斑の暗化を含む

POMC、PCSK1 及び LEPR 欠損症（成人及び 6 歳以上の小児患者）

IMCIVREE の安全性は、病的、病的の可能性が高い、又は臨床的意義が不明（VUS）と解釈される POMC、PCSK1 又は LEPR 遺伝子のバリアントを有する、POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症による肥満を有する 6 歳以上の患者 27 例を対象とした、2 つの 52 週間非盲検臨床試験において評価された（試験 3 及び試験 4）*［臨床試験（14.3）参照］*。

表 7 に、これらの非盲検試験において治療開始から最初の 52 週間中に IMCIVREE 投与患者 3 例以上で発現した副作用を要約する。

表 7：52 週間の非盲検臨床試験において、POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症による肥満を有する 6 歳以上の患者のうち、IMCIVREE 投与患者 3 例以上で発現した副作用（試験 3 及び試験 4）

副作用	**IMCIVREE 投与患者 N=27 %**
注射部位反応 [1]	96
皮膚色素過剰 [2]	78
悪心	56
頭痛	41
下痢	37
腹痛 [3]	33
背部痛	33
疲労	30
嘔吐	30
うつ病 [4]	26
上気道感染	26
自発陰茎勃起 [5]	23
関節痛	19
無力症	19
メラノサイト性母斑 [6]	19
浮動性めまい	15
口内乾燥	15
皮膚乾燥	15
不眠症	15
回転性めまい	15
脱毛症	11
悪寒	11
便秘	11
インフルエンザ様疾患	11
筋痙縮	11

副作用	IMCIVREE 投与患者 N=27 %
四肢痛	11
発疹	11
自殺念慮	11

1 注射部位紅斑、そう痒感、浮腫、疼痛、硬結、挫傷、注射部位過敏反応、血腫、小結節、変色を含む
2 皮膚色素過剰、色素沈着障害、皮膚変色、歯肉変色を含む
3 腹痛、上腹部痛を含む
4 抑うつ気分を含む
5 男性患者 13 例
6 新規メラノサイト性母斑形成、メラノサイト性母斑の増大、既存のメラノサイト性母斑の暗化を含む

POMC、PCSK1 及び LEPR 欠損症並びに BBS（2 歳以上 6 歳未満の小児患者）

IMCIVREE の安全性は、病的、病的の可能性が高い、又は臨床的意義不明と解釈される POMC、PCSK1 又は LEPR 遺伝子のバリアントを有し、POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症による肥満を有する 2 歳以上 6 歳未満の患者、又は BBS による肥満を有する 2 歳以上 6 歳未満の患者 12 例を対象とした、1 つの 52 週間非盲検臨床試験において評価された（試験 5）*[臨床試験（14.4）参照]*。本試験には、PCSK1 欠損症の患者は組み入れられなかった。
表 8 に、この非盲検試験において 52 週間の治療期間中に IMCIVREE 投与患者 3 例以上で発現した副作用を要約する。

表 8：52 週間の非盲検臨床試験において、POMC 若しくは LEPR 欠損症又は BBS による肥満を有する 2 歳以上 6 歳未満の患者のうち、IMCIVREE 投与患者 3 例以上で発現した副作用（試験 5）

副作用	IMCIVREE 投与患者 N=12 %
皮膚色素過剰 [1]	83
注射部位反応 [2]	67
嘔吐	58
上咽頭炎	42
メラノサイト性母斑 [3]	33
転倒	33
発熱	33
上気道感染	33
咳嗽	25
下痢	25

1 皮膚色素過剰、雀卵斑、爪色素沈着、口唇色素沈着、皮膚変色、歯肉色素過剰を含む
2 注射部位内出血、そう痒感、変色、紅斑、硬結、浮腫、疼痛、蕁麻疹を含む
3 新規メラノサイト性母斑形成、メラノサイト性母斑の増大、既存のメラノサイト性母斑の暗化を含む

POMC 若しくは LEPR 欠損症又は BBS による肥満を有する 2 歳以上 6 歳未満の患者で発現したその他の副作用

性的興奮障害

自発的な陰茎勃起が、IMCIVREE 投与患者の 8%に報告された。

うつ病

抑うつ気分が、IMCIVREE 投与患者の 8%に報告された。

6.2 市販後の使用経験

IMCIVREE 承認後の使用において、以下の副作用が確認されている。これらの副作用は不特定多数の集団から自発的に報告されたものであるため、発現頻度を正確に推定、又は薬剤との因果関係を確定することは困難である。

- 過敏症（アナフィラキシーを含む）

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

リスク要約

妊娠が判明した場合、胎児への潜在的なリスクよりも治療の有益性が上回ると判断されない限り、IMCIVREE の投与を中止すること。

IMCIVREE には保存剤としてベンジルアルコールが含まれている。妊婦ではベンジルアルコールが速やかに代謝されるため、胎児への曝露の可能性は低いと考えられる。

妊婦における IMCIVREE の使用に関するデータは、重大な先天異常及び流産の薬剤関連リスク、母体又は胎児への有害転帰を評価するのに十分ではない。米国の一般集団では、体重減少は妊婦に有益性をもたらさず、胎児に害を及ぼす可能性がある *（「臨床上考慮すべき事項」参照）*。動物生殖試験では、妊娠ラットに交配前から器官形成期終了までセトメラノチドを皮下投与した場合、ヒト最大推奨用量（MRHD）3 mg の 11 倍量でも催奇形性は認められなかった。また、妊娠ウサギに器官形成期に臨床用量でセトメラノチドを皮下投与しても、催奇形性は認められなかった。妊娠ラットに器官形成期から授乳期までセトメラノチドを MRHD の 7 倍量で皮下投与しても、発達への有害な影響は認められなかった *（「データ」参照）*。

適応集団における先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

臨床上考慮すべき事項

疾患に関連した母体及び胚／胎児リスク

母体の肥満は、神経管欠損、心奇形、口唇裂、及び肢欠損を含む先天異常のリスクを高める。また、妊娠中の体重減少は胎児に害を及ぼす可能性があり、在胎週数に対して小さいリスクが増加することがある。妊娠中は母体組織に必然的な体重増加が生じるため、現在では妊娠前体重に基づく適切な体重増加が推奨されており、すでに過体重又は肥満の女性を含む全ての妊婦に適応される。

データ

動物データ

雌ラットに交配の 14 日前～妊娠 17 日目（器官形成期終了）までセトメラノチドを 0.5、3 及び 5 mg/kg/日で皮下投与し（AUC に基づくと、MRHD である 3 mg に対する曝露量の最大 11 倍に相当）、胚・胎児発達の評価をした。交配前の期間に母体の摂餌量及び体重増加量の用量依存的な減少が認められたが、妊娠期間中には認められなかった。胚・胎児毒性のエビデンスは認められなかった。

妊娠ウサギに対し、妊娠 7～19 日目（器官形成期）に、セトメラノチドを 0.05、0.1 及び 0.2 mg/kg/日で皮下投与し（AUC に基づくと、臨床的に重要である MRHD に対する曝露量に相当）、胚・胎児発達の評価をした。すべての用量で母体の摂餌量及び体重の減少が認められた。著しい母体毒性の存在下では、0.1 mg/kg/日以上の用量で胚・胎児の吸収及び着床後の喪失の増加が認められ、0.2 mg/kg/日の用量で胎児の体重が対照群より 7%低かった。

妊娠ラットに対し、妊娠 6 日目～授乳 21 日目（器官形成期～離乳時）までセトメラノチドを 0.5、3.0 及び 5.0 mg/kg/日で皮下投与し（AUC に基づくと、MRHD に対する曝露量の 7 倍に相当）、出生前後の発達の評価をした。出生時の仔の体重は 3.0 及び 5.0 mg/kg/日群で対照群より 9%低く、これは妊娠期間中の母体の体重増加量及び摂餌量の減少と一致していた。仔の生存、成長、成熟、視覚機能、神経行動、繁殖能力に対するセトメラノチドに関連する有害な影響は最高用量まで認められなかった。

8.2 授乳

リスクの要約

授乳中の IMCIVREE の使用は推奨されない。

反復投与バイアルの IMCIVREE には保存剤としてベンジルアルコールが含まれている。授乳中の女性ではベンジルアルコールが速やかに代謝されるため、母乳栄養乳児への曝露の可能性は低いと考えられる。

ヒト乳汁中のセトメラノチド又はその代謝物の存在、母乳栄養乳児への影響、若しくは乳汁分泌への影響に関する情報はない。しかし、ラットの乳汁中にはセトメラノチドが存在することが確認されている（「データ」参照）。ラットの乳汁中に薬剤が存在する場合、ヒトの乳汁中にも存在する可能性がある。

データ

ラットを用いた出生前後の発達に関する試験の離乳前期に、皮下投与 2 時間後の乳汁中に用量依存的なセトメラノチド濃度が認められた。出生後 11 日目の授乳中の仔ラットの血漿中には、定量可能なセトメラノチド濃度は検出されなかった。

8.4 小児への投与

後天性 HO

4 歳以上の後天性 HO を有する小児患者において、過剰な体重を減少させ、その減少を長期的に維持することに関する IMCIVREE の安全性及び有効性は確立されている。本適応に対する IMCIVREE の使用は、4 歳から 17 歳までの後天性 HO を有する小児患者 76 例を含む 56～60 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験から得られた成績により支持されている *［「臨床試験（14.1）」参照］*。

4 歳から 17 歳までの後天性 HO を有する小児患者における IMCIVREE 投与時の副作用は、概して成人で報告されたものと同様であった *［「副作用（6.1）」参照］*。既存及び新規の皮膚の色素性病変をモニタリングするため、IMCIVREE 投与開始前及び投与中は定期的に全身の皮膚検査を実施すること *［「警告及び使用上の注意（5.4）」参照］*。

4 歳未満の後天性 HO を有する小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

<u>BBS 又は POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症</u>

以下に起因する肥満を有する 2 歳以上の小児患者において、過剰な体重を減少させ、その減少を長期的に維持することに関する IMCIVREE の安全性及び有効性は確立されている。

- BBS *［「臨床試験（14.2、14.4）」参照］*
- 病的、病的の可能性が高い、又は臨床的意義が不明（VUS）と解釈される POMC、PCSK1 若しくは LEPR 遺伝子の変異を伴う POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症 *［「臨床試験（14.3、14.4）」参照］*

これらの適応に対する IMCIVREE の使用は、14 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照期間とそれに続く 52 週間の非盲検期間からなり、6 歳から 17 歳までの BBS を有する小児患者 22 例を含む 66 週間の試験 1 件（試験 2）、6 歳から 17 歳までの POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症を有する小児患者 9 例を含む 1 年間の非盲検試験 2 件（試験 3 及び試験 4）、並びに 2 歳以上 6 歳未満の POMC 若しくは LEPR 欠損症又は BBS を有する小児患者 12 例を含む 1 年間の非盲検試験 1 件（試験 5）から得られた成績により支持されている *［「臨床試験（14.2、14.3、14.4）」参照］*。

2 歳以上 6 歳未満の BBS、POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症を有する小児患者における IMCIVREE 投与時の副作用は、概して成人及び 6 歳以上の小児患者で報告されたものと同様であった。IMCIVREE の投与を受けた BBS、POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症を有する小児患者では、IMCIVREE の投与を受けた BBS、POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症を有する成人と比較して、嘔吐、皮膚の色素沈着亢進、並びに母斑の新規発現又は色調の濃色化の発現率が高かった［「副作用（6.1）」参照］。既存及び新規の皮膚の色素性病変をモニタリングするため、IMCIVREE 投与開始前及び投与中は定期的に全身の皮膚検査を実施すること *［「警告及び使用上の注意（5.4）」参照］*。

2 歳未満の BBS、POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症を有する小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

IMCIVREE の臨床試験には 65 歳以上の患者は含まれなかった。そのため、高齢患者が若年成人患者と異なる反応を示すかどうかは不明である。

8.6 腎機能障害

高度腎機能障害を有する患者は、腎機能が正常な患者と比較して、セトメラノチドの曝露量が高い。高度腎機能障害を有する 4 歳以上の後天 HO を有する成人及び小児患者には、IMCIVREE の使用は推奨されない。

BBS 又は POMC、PCSK1 若しくは LEPR 欠損症を有する患者では、高度腎機能障害（eGFR 15～29 mL/min/1.73 m^2）を有する 2 歳以上の成人及び小児患者において、IMCIVREE の推奨開始用量及び維持用量を減量すること。なお、高度腎機能障害を有する体重 20 kg 未満の 2 歳以上 6 歳未満の小児患者への投与は推奨されない*［用法・用量（2.4）及び臨床薬理（12.3 項）参照］*。

軽度（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）又は中等度（eGFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）腎機能障害を有する患者に対する推奨用量は、腎機能が正常な患者と同様である*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。
末期腎不全患者（eGFR 15 mL/min/1.73 m^2 未満）への IMCIVREE の使用は推奨されない。

10 過量投与

IMCIVREE の過量投与が起きた場合には、過量投与時の管理に関する追加の推奨事項について、Poison Help line（1-800-222-1222）又は医療毒性専門医への連絡を検討し、患者の臨床的徴候及び症状に応じて適切な支持療法を開始すること。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMCIVREE 10 mg/ml solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 10 mg setmelanotide in 1 ml of solution for injection.

Excipient with known effect

1 ml of solution contains 10 mg benzyl alcohol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).

Clear to slightly opalescent, colourless to slightly coloured solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

IMCIVREE is indicated for the treatment of obesity and the control of hunger in adults and children 4 years of age and above with acquired hypothalamic obesity (aHO) due to hypothalamic injury or impairment.

IMCIVREE is indicated for the treatment of obesity and the control of hunger associated with genetically confirmed Bardet-Biedl syndrome (BBS) in adults and children 2 years of age and above.

IMCIVREE is indicated for the treatment of obesity and the control of hunger associated with genetically confirmed loss-of-function biallelic pro-opiomelanocortin (POMC), including PCSK1, deficiency or biallelic leptin receptor (LEPR) deficiency in adults and children 2 years of age and above.

4.2 Posology and method of administration

IMCIVREE should be prescribed and supervised by physicians experienced in the diagnosis and management of rare forms of obesity with genetic or hypothalamic origin.

Posology

Acquired hypothalamic obesity

Adults and children 6 years of age and above

The dose titration in Table 1 should be followed. Dose titration may be performed both upward and downward based on individual tolerability (see section 4.4) and clinical response. Dose can be reduced to 0.25 mg if needed.

Table 1 Dose titration in adults and children 6 years of age and above

Week	Daily dose	Volume to be injected
Week 1	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 2 (if 0.5 mg dose is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week 3 (if 1 mg dose is well tolerated)	2 mg once daily	0.2 ml once daily
Week 4 and onward (if clinical response is insufficient and 2 mg dose is well tolerated)	3 mg once daily	0.3 ml once daily

Children from 4 to less than 6 years of age

The dose titration in Table 2 should be followed depending upon patient weight. Dose titration may be performed both upward and downward based on individual tolerability (see section 4.4) and clinical response. Dose can be reduced to 0.25 mg if needed.

Table 2 Dose titration in children from 4 to less than 6 years of age

Patient weight/treatment week	Daily dose	Volume to be injected
< 20 kg		
Week 1	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 2 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week 3 and onward (if clinical response is insufficient and 1 mg dose is well tolerated)	1.5 mg once daily	0.15 ml once daily
20 - < 25 kg		
Week 1	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 2 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week 3 (if clinical response is insufficient and 1 mg dose is well tolerated)	1.5 mg once daily	0.15 ml once daily
Week 4 and onward (if clinical response is insufficient and 1.5 mg dose is well tolerated)	2 mg once daily	0.2 ml once daily
25 - < 30 kg		
Week 1	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 2 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week 3 (if clinical response is insufficient and 1 mg dose is well tolerated)	1.5 mg once daily	0.15 ml once daily
Week 4 (if clinical response is insufficient and 1.5 mg dose is well tolerated)	2 mg once daily	0.2 ml once daily
Week 5 and onward (if clinical response is insufficient and 2 mg dose is well tolerated)	2.5 mg once daily	0.25 ml once daily
≥ 30 kg		
Week 1	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 2 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week 3 (if clinical response is insufficient and 1 mg dose is well tolerated)	2 mg once daily	0.2 ml once daily
Week 4 and onward (if clinical response is insufficient and 2 mg dose is well tolerated)	3 mg once daily	0.3 ml once daily

POMC, including PCSK1, deficiency and LEPR deficiency

Adults and children 12 years of age and above

For adults and children 12 years of age and above, the starting dose is 1 mg once daily for 2 weeks. After 2 weeks, if setmelanotide is well tolerated (see section 4.4), the dose can be increased to 2 mg

once daily (Table 3). If dose escalation is not tolerated, patients may maintain administration of the 1 mg once daily dose.

If additional weight loss is desired in adult patients, the dose can be increased to 2.5 mg once daily. If the 2.5 mg once daily dose is well tolerated, the dose may be increased to 3 mg once daily (Table 3).

In patients from 12 to less than 18 years of age, if weight remains above the 90th percentile with the 2 mg once daily dose and additional weight loss is desired, the dose may be increased to 2.5 mg with a maximum dose of 3 mg once daily (Table 3).

Table 3 Dose titration in adults and children 12 years of age and above

Week	Daily dose	Volume to be injected
Weeks 1-2	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week 3 and onward	2 mg once daily	0.2 ml once daily
If clinical response is insufficient and 2 mg dose once daily is well tolerated	2.5 mg once daily	0.25 ml once daily
If clinical response is insufficient and 2.5 mg dose once daily is well tolerated	3 mg once daily	0.3 ml once daily

Children from 6 to less than 12 years of age

For paediatric patients from 6 to less than 12 years of age, the starting dose is 0.5 mg once daily for 2 weeks. If tolerated after 2 weeks, the dose can be increased to 1 mg once daily. If dose escalation is not tolerated, paediatric patients may maintain administration of the 0.5 mg once daily dose. If the 1 mg dose is tolerated after 2 weeks, the dose may be increased to 2 mg once daily. If weight remains above the 90th percentile with the 2 mg once daily dose and additional weight loss is desired, the dose may be increased to 2.5 mg once daily (Table 4).

Table 4 Dose titration in children from 6 to less than 12 years of age

Week	Daily dose	Volume to be injected
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Weeks 3-4	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week 5 and onward	2 mg once daily	0.2 ml once daily
If clinical response is insufficient and 2 mg dose once daily is well tolerated	2.5 mg once daily	0.25 ml once daily

Children from 2 to less than 6 years of age

For paediatric patients from 2 to less than 6 years of age, the dose titration in Table 5 should be followed.

For paediatric patients from 2 to less than 6 years of age, the starting dose is 0.5 mg once daily for 2 weeks. If the 0.5 mg starting dose is not tolerated, the dose should be reduced to 0.25 mg (0.025 ml) once daily. If the 0.25 mg once daily dose is tolerated, dose titration should be continued.

Table 5 Dose titration in children from 2 to less than 6 years of age

Patient weight/treatment week	Daily dose	Volume to be injected
< 20 kg		
Week 1 and onward	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
20 - < 30 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 3 and onward (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
30 - < 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily

Patient weight/treatment week	Daily dose	Volume to be injected
Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week 5 and onward (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)	1.5 mg once daily	0.15 ml once daily
≥ 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Weeks 5-6 (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)	1.5 mg once daily	0.15 ml once daily
Weeks 7-8 (if clinical response is insufficient and 1.5 mg dose once daily is well tolerated)	2 mg once daily	0.2 ml once daily
Week 9 and onward (if clinical response is insufficient and 2 mg dose once daily is well tolerated)	2.5 mg once daily	0.25 ml once daily

Weight loss and control of hunger associated with setmelanotide can be maintained as long as the treatment is continued uninterrupted. If treatment is discontinued, or if compliance to the dosing regimen is not maintained, symptoms of obesity and/or hunger in POMC and LEPR deficiency will return.

Bardet-Biedl syndrome

Adults and children 16 years of age and above

For adults and children 16 years of age and above, the dose titration in Table 6 should be followed.

Table 6 Dose titration in adults and children 16 years of age and above

Week	Daily dose	Volume to be injected
Weeks 1-2	2 mg once daily	0.2 ml once daily
Week 3 and onward (if 2 mg dose once daily is well tolerated)	3 mg once daily	0.3 ml once daily

If the 2 mg starting dose is not tolerated, the dose should be reduced to 1 mg (0.1 ml) once daily. If the 1 mg once daily dose is tolerated, dose titration should be continued.

Following the starting dose, if a subsequent dose is not tolerated, the dose should be reduced to the previous dose level. If the reduced dose is tolerated, dose titration should be continued.

Children from 6 to less than 16 years of age

For paediatric patients from 6 to less than 16 years of age, the dose titration in Table 7 should be followed.

Table 7 Dose titration in children from 6 to less than 16 years of age

Week	Daily dose	Volume to be injected
Week 1	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week 2 (if 1 mg dose once daily is well tolerated)	2 mg once daily	0.2 ml once daily
Week 3 and onward (if 2 mg dose once daily is well tolerated)	3 mg once daily	0.3 ml once daily

If the 1 mg starting dose is not tolerated, the dose should be reduced to 0.5 mg (0.05 ml) once daily. If the 0.5 mg once daily dose is tolerated, the dose should be increased to 1 mg once daily and dose titration should be continued.

Following the starting dose, if a subsequent dose is not tolerated, the dose should be reduced to the previous dose level. If the reduced dose is tolerated, dose titration should be continued.

Children from 2 to less than 6 years of age

For paediatric patients from 2 to less than 6 years of age, the dose titration in Table 8 should be followed.

For paediatric patients from 2 to less than 6 years of age, the starting dose is 0.5 mg once daily for 2 weeks. If the 0.5 mg starting dose is not tolerated, the dose should be reduced to 0.25 mg (0.025 ml) once daily. If the 0.25 mg once daily dose is tolerated, dose titration should be continued.

Table 8 Dose titration in children from 2 to less than 6 years of age

Patient weight/treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
< 20 kg		
Week 1 and onward	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
20 - < 30 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 3 and onward (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
30 - < 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Week 5 and onward (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)	1.5 mg once daily	0.15 ml once daily
≥ 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Weeks 5-6 (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)	1.5 mg once daily	0.15 ml once daily
Weeks 7-8 (if clinical response is insufficient and 1.5 mg dose once daily is well tolerated)	2 mg once daily	0.2 ml once daily
Week 9 and onward (if clinical response is insufficient and 2 mg dose once daily is well tolerated)	2.5 mg once daily	0.25 ml once daily

Weight loss and control of hunger associated with setmelanotide can be maintained as long as the treatment is continued uninterrupted. If treatment is discontinued, or if compliance to the dosing regimen is not maintained, symptoms of obesity and/or hunger in BBS will return.

Missed dose

If a dose is missed, the once daily regimen should be resumed at the dose prescribed with the next scheduled dose.

Special populations

Renal impairment

For patients with POMC, PCSK1 or LEPR deficiency or BBS and mild or moderate renal impairment (see section 5.2), no dose adjustments are necessary.

For patients with aHO and mild renal impairment (see section 5.2), no dose adjustments are necessary. Patients with aHO and moderate renal impairment (see section 5.2) should follow the dose titration for patients with severe renal impairment.

Adults and children 12 years of age and above (POMC, including PCSK1, deficiency, LEPR deficiency or aHO) or 16 years of age and above (BBS) with severe renal impairment

The dose titration in Table 9 should be followed. Dose titration may be performed both upward and downward based on individual tolerability (see section 4.4) and clinical response. Dose can be reduced to 0.25 mg if needed.

Table 9 Dose titration in adults and children 12 years of age and above (POMC, including PCSK1, deficiency, LEPR deficiency or aHO) or 16 years of age and above (BBS) with severe renal impairment

Week	Daily dose	Volume to be injected
Weeks 1-2	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 3 and onward (if 0.5 mg dose once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
If clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated	2 mg once daily	0.2 ml once daily
If clinical response is insufficient and 2 mg dose once daily is well tolerated	2.5 mg once daily	0.25 ml once daily
If clinical response is insufficient and 2.5 mg dose once daily is well tolerated	3 mg once daily	0.3 ml once daily

Children from 6 to less than 12 years of age (POMC, including PCSK1, deficiency, LEPR deficiency or aHO) or 6 to less than 16 years of age (BBS) with severe renal impairment

The dose titration in Table 10 should be followed. Dose titration may be performed both upward and downward based on individual tolerability (see section 4.4) and clinical response. If the 0.25 mg starting dose is not tolerated, treatment should be discontinued.

Table 10 Dose titration in children from 6 to less than 12 years of age (POMC, including PCSK1, deficiency, LEPR deficiency or aHO) or 6 to less than 16 years of age (BBS) with severe renal impairment

Week	Daily dose	Volume to be injected
Weeks 1-2	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
Weeks 3-4 (if 0.25 mg dose once daily is well tolerated)	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 5 and onward (if 0.5 mg once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
If clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated	2 mg once daily	0.2 ml once daily

Children less than 6 years of age with severe renal impairment

Setmelanotide has not been studied in patients less than 6 years of age with severe renal impairment. Dose titration may be performed both upward and downward based on individual tolerability (see section 4.4) and clinical response (Table 11) and patients should be monitored closely. If the 0.25 mg starting dose is not tolerated, treatment should be discontinued.

Table 11 Dose titration in children less than 6 years of age with severe renal impairment

Patient weight/treatment week	Daily dose	Volume to be injected
< 20 kg		
Week 1 and onward	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
20 - < 30 kg		
Weeks 1-2	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
Week 3 and onward (if clinical response is insufficient and 0.25 mg dose is well tolerated)	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
30 - < 40 kg		
Weeks 1-2	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.25 mg dose once daily is well tolerated)	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Week 5 and onward (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
≥ 40 kg		
Weeks 1-2	0.25 mg once daily	0.025 ml once daily
Weeks 3-4 (if clinical response is insufficient and 0.25 mg dose once daily is well tolerated)	0.5 mg once daily	0.05 ml once daily
Weeks 5-6 (if clinical response is insufficient and 0.5 mg dose once daily is well tolerated)	1 mg once daily	0.1 ml once daily
Weeks 7 and onward (if clinical response is insufficient and 1 mg dose once daily is well tolerated)	1.5 mg once daily	0.15 ml once daily

Setmelanotide has not been studied in patients with end-stage renal disease. Setmelanotide should not be administered to patients with end-stage renal disease (see section 5.2).

Hepatic impairment

Setmelanotide has not been studied in patients with hepatic impairment. Setmelanotide should not be administered to patients with hepatic impairment.

Paediatric population (less than 2 years of age)

The safety and efficacy of setmelanotide in children less than 2 years of age has not yet been established. No data are available.

Elderly

Although no apparent age-related differences have been observed, data obtained from elderly patients 65 years of age and above is not sufficient to determine whether they respond differently from younger patients. There is no evidence indicating any special precautions are required for treating an elderly population (see section 5.2).

Method of administration

For subcutaneous use.

Setmelanotide should be injected once daily, at the beginning of the day (to maximise hunger reduction during awake period), without regard to the timing of meals.

Setmelanotide should be injected subcutaneously in the abdomen, alternating the abdominal area each day.

Prior to initiation of treatment, patients should be trained by their healthcare professional on proper injection technique, to reduce the risk of administration errors such as needle sticks and incomplete dosing. Refer to the package leaflet for complete administration instructions with illustrations.

Setmelanotide should be administered using the syringe volumes and needle gauges shown in Table 12.

Table 12 Administration syringe and needle gauge, by setmelanotide dose

Setmelanotide dose	Syringe	Needle gauge and length
For doses of: 0.25 mg (0.025 ml or 2.5 units) once daily	0.3 ml syringe with 0.5 (half) unit increments	29 to 31 gauge 6 to13 mm needle
For doses of: 0.5 mg to 3 mg (0.05 ml to 0.3 ml) once daily	1 ml syringe with 0.01 ml dosing increments	28 to 29 gauge 6 to 13 mm needle

See section 6.6 for instructions on handling IMCIVREE.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Skin monitoring

Setmelanotide may lead to generalised increased skin pigmentation and darkening of pre-existing nevi because of its pharmacologic effect (see sections 4.8 and 5.1). Full body skin examinations should be conducted annually to monitor pre-existing and new skin pigmentary lesions before and during treatment with setmelanotide.

Heart rate and blood pressure monitoring

Heart rate and blood pressure should be monitored as part of standard clinical practice at each medical visit (at least every 6 months) for patients treated with setmelanotide.

Prolonged penile erection

Spontaneous penile erections have been reported in clinical studies with setmelanotide (see section 4.8). Patients who have a penile erection lasting longer than 4 hours should be instructed to seek emergency medical attention for potential treatment of priapism.

Depression

In clinical studies, depression has been reported in patients treated with setmelanotide (see section 4.8).

Patients with depression should be monitored at each medical visit during treatment. Consideration should be given to discontinuing treatment if patients experience suicidal thoughts or behaviours.

Patients with aHO and central diabetes insipidus

Patients with aHO may have related disorders such as central diabetes insipidus (DI)/arginine vasopressin (AVP) deficiency, which impairs fluid regulation and increases the risk of hypernatraemia and volume depletion. In patients with aHO and concomitant DI/AVP, serum sodium levels, fluid balance, and hydration status should be closely monitored, particularly with the changes in body weight, or food and fluid intake, which may occur in response to setmelanotide therapy. Patients should be monitored more frequently during periods of decreased oral intake, intercurrent illness, or intensified caloric restriction. Doses of concomitant therapies should be adjusted as needed.

Patients with aHO and adrenal insufficiency

Patients with aHO may have underlying hypothalamic-pituitary dysfunction, including secondary adrenal insufficiency due to impaired adrenocorticotropic hormone secretion.

Adrenal function should be evaluated prior to initiating setmelanotide in patients with a history of hypothalamic or pituitary disease. Patients with known adrenal insufficiency should be adequately treated with glucocorticoid replacement therapy before starting setmelanotide. Patients should be monitored for clinical signs of inadequate adrenal function, including fatigue, hypotension, hypoglycaemia, nausea, and electrolyte disturbances.

In patients receiving setmelanotide, concomitant medications that may be affected by changes in body weight, metabolic rate, cortisol levels, or nutritional status should be monitored. Doses of such medications should be adjusted as clinically indicated.

Paediatric population

The prescribing physician should periodically assess response to setmelanotide treatment. In growing children, the impact of weight loss on growth and maturation should be evaluated. The prescribing physician should monitor growth (height and weight) using age- and sex-appropriate growth curves.

Excipients with known effect

Benzyl alcohol
This medicinal product contains 10 mg benzyl alcohol in each ml. Benzyl alcohol may cause allergic reactions.

There is an increased risk due to accumulation of benzyl alcohol in young children (aged less than 3 years). Patients aged 2 years should be monitored for any sign of metabolic acidosis (tachycardia, rapid breathing, confusion) while under treatment.

Patients who are pregnant or breastfeeding should be advised of the potential risk from the excipient benzyl alcohol, which might accumulate over time and cause metabolic acidosis.

This medicinal product should be used with caution in patients with hepatic or renal impairment, because of the potential risk from the excipient benzyl alcohol which might accumulate over time and cause metabolic acidosis (see also section 4.2).

Sodium
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially "sodium-free."

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No interaction studies have been performed.

In vitro studies showed that setmelanotide has low potential for pharmacokinetic interactions related to cytochrome P450 (CYP) transporters and plasma protein binding.

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of setmelanotide in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct harmful effects with respect to reproductive toxicity. However,

administration of setmelanotide to pregnant rabbits resulted in decreased maternal food consumption leading to embryo-foetal effects (see section 5.3).

As a precautionary measure, IMCIVREE should not be started during pregnancy or while attempting to get pregnant as weight loss during pregnancy may result in foetal harm.

If a patient who is taking setmelanotide has reached a stable weight and becomes pregnant, consideration should be given to maintaining setmelanotide treatment as there was no proof of teratogenicity in the non-clinical data. If a patient who is taking setmelanotide and still losing weight gets pregnant, setmelanotide should either be discontinued, or the dose reduced while monitoring for the recommended weight gain during pregnancy. The treating physician should carefully monitor weight during pregnancy in a patient taking setmelanotide.

Patients who are pregnant should be advised of the potential risk from the excipient benzyl alcohol (see section 4.4).

Breast-feeding

It is unknown whether setmelanotide is excreted in human milk. A non-clinical study showed that setmelanotide is excreted in the milk of nursing rats. No quantifiable setmelanotide concentrations were detected in plasma from nursing pups (see section 5.3).

A risk to newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue/abstain from IMCIVREE treatment taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of treatment for the mother.

Patients who are breastfeeding should be advised of the potential risk from the excipient benzyl alcohol (see section 4.4).

Fertility

No human data on the effect of setmelanotide on fertility are available. Animal studies did not indicate harmful effects with respect to fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

IMCIVREE has no or only minor influence on the ability to drive and use machines, due to somnolence.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequent adverse reactions are hyperpigmentation disorders (66%), injection site reactions (45%), nausea (36%), and headache (19%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions obtained from clinical studies and post-marketing surveillance are listed below by MedDRA system organ class and frequency, following the frequency convention defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), and uncommon (≥ 1/1 000 to < 1/100).

Table 13 Adverse reactions

System organ class	Frequency		
	Very common	**Common**	**Uncommon**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Melanocytic naevus	-	Dysplastic naevus
Blood and lymphatic system disorders	-	Eosinophilia	-
Metabolism and nutritional disorders	-	-	Appetite disorder, thirst
Psychiatric disorders	-	Depression, insomnia, disturbance in sexual arousal, libido increased	Sleep disorder, nightmares, libido decreased
Nervous system disorders	Headache	Dizziness	Somnolence, migraine, parosmia, dysguesia
Eye disorders	-	-	Scleral discolouration
Ear and labyrinth disorders	-	-	Vertigo
Vascular disorders	-	-	Hot flush
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	-	-	Yawning, rhinorrhoea, cough
Gastrointestinal disorders	Nausea, vomiting	Diarrhoea, abdominal pain, dry mouth, dyspepsia, constipation, gastrooesophageal reflux disease, flatulence	Abdominal distension, abdominal discomfort, salivary hypersecretion
Hepatobiliary disorders	-	Alanine aminotransferase increased	Aspartate aminotransferase increased, blood bilirubin increased, gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased, blood alkaline phosphatase increased
Skin and subcutaneous tissue disorders	Hyperpigmentation disorders[a]	Pruritus, rash, dry skin, skin lesion, alopecia	Erythema, skin striae, hyperhidrosis, lipodystrophy acquired, urticaria, skin exfoliation, hair colour changes, nail discolouration, acanthosis nigricans

System organ class	Frequency		
	Very common	**Common**	**Uncommon**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	-	Arthralgia, back pain, myalgia	Musculoskeletal pain, muscle spasms, pain in extremity, blood creatine phosphokinase increased
Reproductive system and breast disorders	Spontaneous penile erection[b], erection increased[b]	Vulvovaginal discomfort[c]	Female sexual arousal disorder[c], genital pain, genital discomfort, genital disorder female[c], genital hyperaesthesia, dysmenorrhoea[c]
General disorders and administrative site conditions	Injection site reactions[a], fatigue	Asthenia, pain	Temperature intolerance, chills

[a] Grouped term (see "Description of selected adverse reactions" for full list of terms included).
[b] Male-only denominator.
[c] Female-only denominator.

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions
Injection site reactions occurred in 45% of patients treated with setmelanotide. The most common injection site reactions were injection site erythema (26%), injection site pruritus (20%), injection site induration (15%), and injection site pain (15%). These reactions were typically mild, of short duration, and did not progress or lead to discontinuation of treatment. Injection site reactions include injection site-associated events of erythema, pruritus, oedema, pain, induration, bruising, swelling, haemorrhage, hypersensitivity, haematoma, nodule, discolouration, irritation, warmth, hypertrophy, mass and urticaria.

Hyperpigmentation disorders
Skin darkening was observed in 66% of patients treated with setmelanotide. This generally occurred within 2 to 3 weeks of starting treatment, continued for the duration of treatment, and resolved upon discontinuation of treatment. This darkening of skin is mechanism based, resulting from stimulation of the melanocortin 1 (MC1) receptor. Hyperpigmentation disorders include skin hyperpigmentation, skin discolouration, ephelides, lentigo, macule, melanoderma, pigmentation disorder, solar lentigo, café au lait spots, nail pigmentation, pigmentation lip, tongue pigmentation, gingival hyperpigmentation, gingival discolouration and oral pigmentation.

Gastrointestinal disturbance
Nausea and vomiting were reported in 36% and 17% of patients, respectively, treated with setmelanotide. Nausea and vomiting generally occurred at initiation of treatment (within the first month), was mild and did not lead to discontinuation of treatment. These effects were transient and did not impact compliance with the recommended daily injections.

Penile erections
Spontaneous penile erection and erection increased were reported in 14% and 13% of male patients treated with setmelanotide, respectively; none of these patients reported prolonged erections (longer than 4 hours) requiring urgent medical evaluation (see section 4.4). This effect may be due to melanocortin 4 (MC4) receptor neural stimulation.

Paediatric population

A total of 291 paediatric patients (n=15 aged 2 to less than 6 years; n=98 aged 6 to less than 12 years, n=178 aged 12 to less than 18 years) have been exposed to setmelanotide. The frequency, type and severity of adverse reactions were similar in the adult and paediatric populations.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

The symptoms of setmelanotide overdose may include nausea and penile erection. In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms. In cases of overdose, blood pressure and heart rate should be monitored regularly over 48 hours or as long as clinically relevant.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: anti-obesity preparations, excl. diet products, centrally acting anti-obesity products, ATC code: A08AA12

Mechanism of action

Setmelanotide is a selective MC4 receptor agonist. MC4 receptors in the brain are involved in regulation of hunger, satiety, and energy expenditure. In MC4 receptor pathway diseases associated with insufficient activation of the MC4 receptor, setmelanotide is believed to re-establish MC4 receptor pathway activity to reduce hunger and promote weight loss through decreased caloric intake and increased energy expenditure.

Pharmacodynamic effects

Skin pigmentation
Setmelanotide is a selective MC4 receptor agonist with less activity at the MC1 receptor. The MC1 receptor is expressed on melanocytes, and activation of this receptor leads to accumulation of melanin and increased skin pigmentation independently of ultraviolet light (see sections 4.4 and 4.8).

Immunogenicity
Anti-drug antibodies (ADA) were uncommonly detected. In addition, antibodies to alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone (alpha-MSH) were commonly detected. In patients with BBS, POMC, PCSK1, or LEPR deficiency data are limited. No evidence of impact of these antibodies on pharmacokinetics, efficacy or safety was observed.

Clinical efficacy and safety

Acquired hypothalamic obesity

Study 1 (RM-493-040)

The safety and efficacy of setmelanotide were evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled study (up to 70 weeks) in patients 4 years of age and above with a diagnosis of aHO due to

hypothalamic injury or impairment (body mass index [BMI] ≥ 30 kg/m² in adults; ≥ 95th percentile in paediatrics).

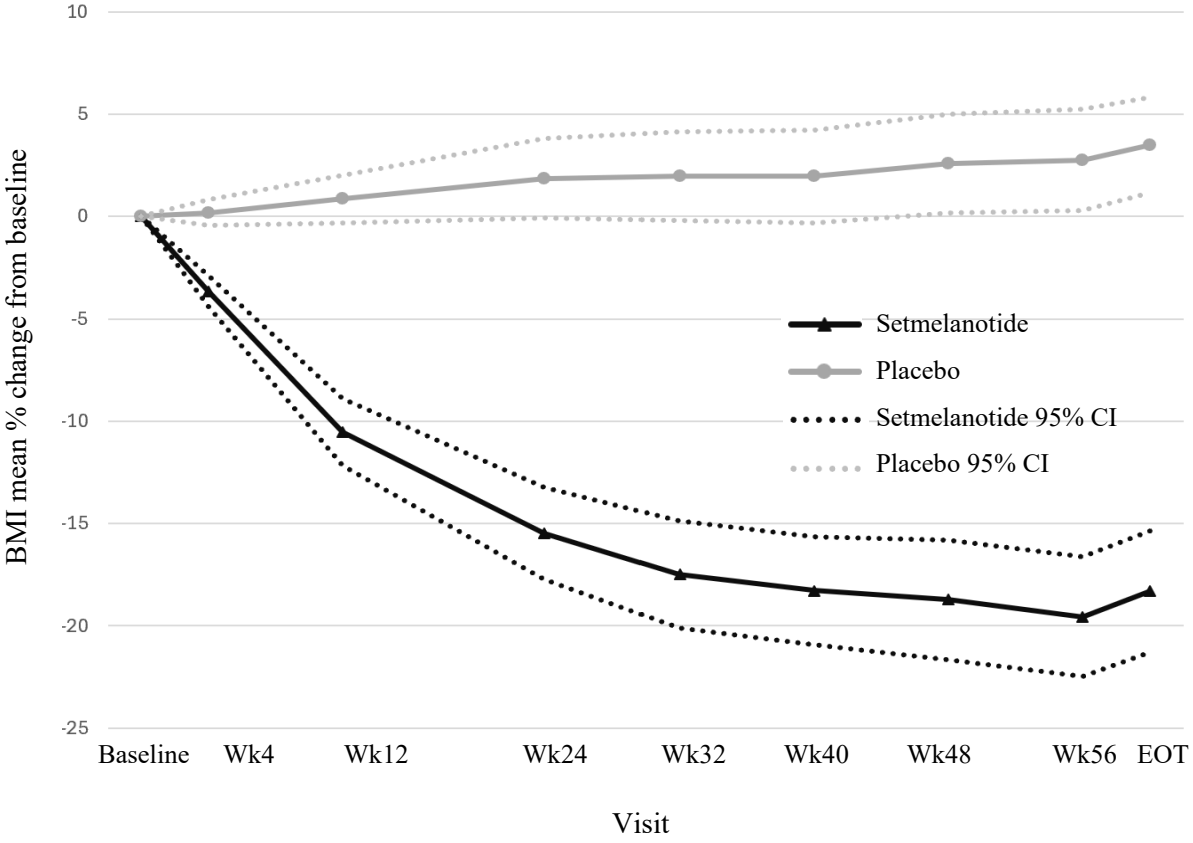
Efficacy analyses were conducted in 120 pivotal patients with aHO. After 52 weeks, a statistically significant and clinically meaningful decrease in BMI and BMI z-score from baseline was reported for setmelanotide versus placebo (Table 14 and Figure 1).

Table 14 Reduction in BMI from baseline after 52 weeks (pivotal cohort, mITT analysis set)

Parameter	Statistic	Setmelanotide N=81	Placebo N=39
BMI mean percent change			
Baseline	Mean (SD)	35.73 (9.17)	36.78 (9.33)
Percent change (%)	Mean (SD)	-16.46 (14.03)	3.29 (6.82)
	95% CI	(-19.56, -13.37)	(1.11, 5.47)
	ANCOVA LSM (SE)	-16.51 (1.401)	3.32 (1.984)
	95% CI for the LSM	(-19.26, -13.76)	(-0.57, 7.20)
	LSM Difference (SE)	-19.83 (2.411)	
	95% CI of LSM Difference	-24.55, -15.10	
	p-value	< 0.0001	
Responder analysis for reduction in BMI			
Adult patients with ≥ 5% reduction in BMI or paediatric patients with ≥ 0.2 BMI z-score reduction	Estimated %	82.73	20.90
	95% CI	74.13, 91.33	8.01, 33.78
	Risk Difference (SE)	62.53 (7.393)	
	Risk Difference 95% CI	48.04, 77.02	
	p-value	< 0.0001	
Patients with ≥ 5% reduction in BMI from baseline after 52 weeks	Estimated %	79.53	10.41
	95% CI	70.60, 88.47	0.75, 20.07
	Risk Difference (SE)	69.07 (6.695)	
	Risk Difference 95% CI	55.95, 82.19	
	p-value	< 0.0001	

Abbreviations: ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LSM=least squared mean; SD=standard deviation; mITT = modified intention-to-treat; SE=standard error.

Figure 1 BMI mean percent change from baseline by visit (pivotal cohort, mITT analysis set)



The Daily Hunger Questionnaire (11-point scale: 0 = "not hungry at all", 10 = "hungriest possible") was used to assess hunger in patients aged 12 years or more who could self-report. After 52 weeks, setmelanotide significantly reduced the weekly average of the most/worst daily hunger score (LSM −2.73 versus −1.45; p = 0.0086) and average daily hunger score (LSM −2.85 versus −1.40; p = 0.0016) versus placebo. In qualitative interviews, patients less than 12 years of age (or their caregivers) treated with setmelanotide consistently reported reduced hunger.

Supportive of the effect of setmelanotide on weight loss and hunger, setmelanotide treatment resulted in general numeric improvements in cardiometabolic parameters such as blood pressure, lipids and glycaemic parameters and a reduction in waist circumference versus placebo.

POMC, including PCSK1, deficiency and LEPR deficiency

The safety and efficacy of setmelanotide for the treatment of POMC and LEPR deficiency were established in 2 identically designed, 1-year open-label pivotal studies, each with a double-blind, placebo-controlled withdrawal period:

- Study 2 (RM-493-012) enrolled patients aged 6 years and above with genetically confirmed POMC (including PCSK1) deficiency.
- Study 3 (RM-493-015) enrolled patients aged 6 years and above with genetically confirmed LEPR deficiency.

In both studies, adult patients had a BMI of ≥ 30 kg/m^2. Weight in children was ≥ 95th percentile using growth chart assessment.

Dose titration occurred over a 2- to 12-week period, followed by a 10-week open-label treatment period. Patients who achieved at least a 5 kg weight loss (or at least 5% weight loss if baseline body weight was < 100 kg) at the end of the open-label treatment period continued into a double-blind, placebo-controlled, withdrawal period lasting 8 weeks (4-week placebo treatment and 4-week setmelanotide treatment). Following the withdrawal sequence, patients re-initiated active treatment

with setmelanotide at the therapeutic dose for up to 32 weeks. Twenty-one patients (10 in Study 2 and 11 in Study 3) have been treated for at least 1 year and are included in the efficacy analyses.

Additional supportive data were gathered in an investigator-led study and an extension study.

Study 2 (RM-493-012)

In Study 2, 80% of patients with POMC deficiency met the primary endpoint, achieving a ≥ 10% weight loss after 1 year of treatment with setmelanotide and 50% of patients with POMC deficiency achieved a predefined clinically meaningful ≥ 25% improvement in hunger score from baseline at 1 year (Table 15).

Statistically significant and clinically meaningful mean percent decreases from baseline for body weight of 25.6% were reported for Study 2. Changes in hunger were assessed using a patient and caregiver questionnaire completed daily for 'most hunger over the last 24 hours' at 1 year for patients ≥ 12 years of age. Statistically significant and clinically meaningful mean percent decreases from baseline for hunger as a weekly average in the last 24 hours of 27.1% were reported for Study 2 (Table 16).

When treatment with setmelanotide was withdrawn in patients who had lost weight during the 10-week open-label period, these patients gained weight (Figure 2) and the mean hunger scores increased over the 4 weeks of placebo treatment.

Table 15 Proportion of patients achieving at least 10% weight loss and the proportion of patients achieving at least 25% improvement in daily hunger from baseline at 1 year in Study 2

Parameter		Statistic
Patients achieving at least 10% weight loss at 1 year (N=10)	n (%)	8 (80.0)
	90% CI[1]	(49.31, 96.32)
	P-value[2]	< 0.0001
Patients achieving at least 25% hunger improvement from baseline at 1 year (N=8)	n (%)	4 (50.0)
	90% CI[1]	(19.29, 80.71)
	P-value[1]	0.0004

Note: The analysis set includes patients who received at least 1 dose of study medicinal product and had at least 1 baseline assessment.

[1] From the Clopper-Pearson (exact) method

[2] Testing the null hypothesis: proportion = 5%

Table 16 Percent change from baseline in weight and hunger at 1 year in Study 2

Parameter	Statistic	Body weight (kg) (N=9)	Hunger score[1] (N=7)
Baseline	Mean (SD)	115.0 (37.77)	8.1 (0.78)
	Median	114.7	8.0
	Min, Max	55.9, 186.7	7, 9
1 year	Mean (SD)	83.1 (21.43)	5.8 (2.02)
	Median	82.7	6.0
	Min, Max	54.5, 121.8	3, 8
Percent change from baseline to 1 year (%)	Mean (SD)	-25.6 (9.88)	-27.06 (28.11)
	Median	-27.3	-14.29
	Min, Max	-35.6, -2.4	-72.2, -1.4
	LS Mean	-25.39	-27.77
	90% CI	(-28.80, -21.98)	(-40.58, -14.96)
	P-value	< 0.0001	0.0005

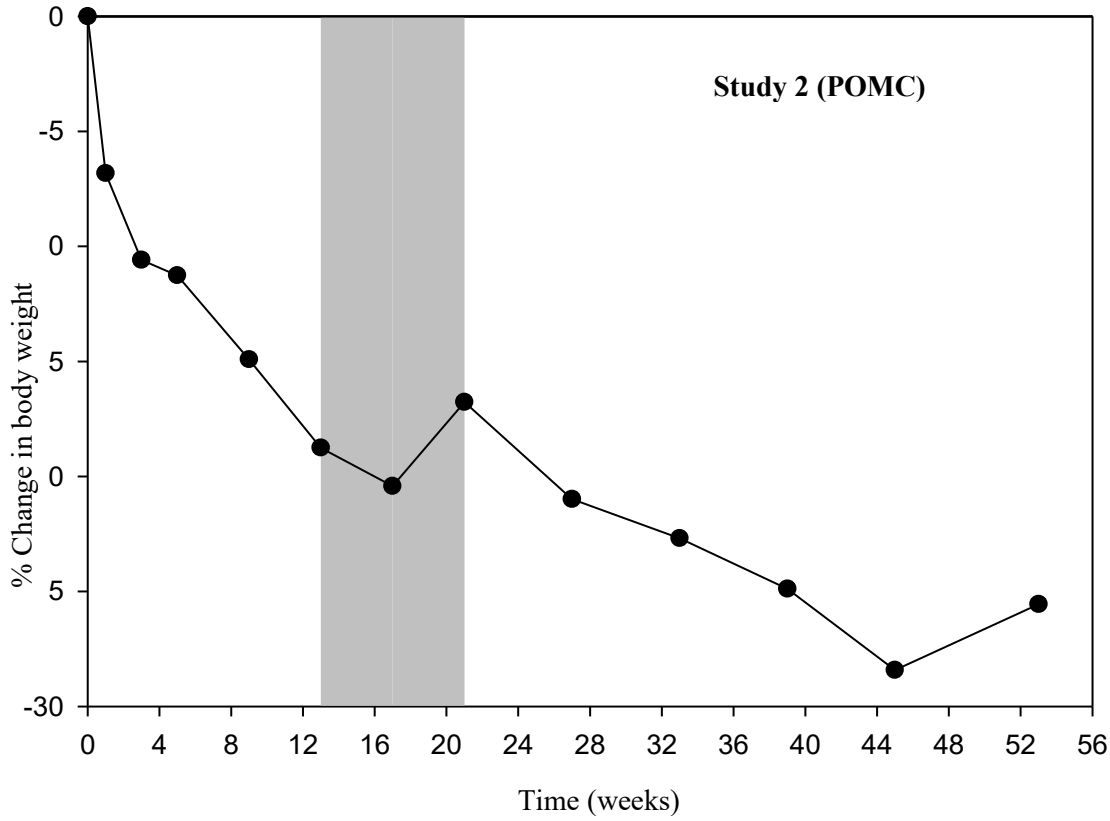
Note: This analysis includes patients who received at least one dose of study medicinal product, had at least one baseline assessment, and demonstrated ≥ 5 kg weight loss (or 5% of body weight if weight was < 100 kg at

Parameter	Statistic	Body weight (kg) (N=9)	Hunger score[1] (N=7)

baseline) over the 12-week open-label treatment period and proceeded into the double-blind, placebo-controlled withdrawal period.

[1] Hunger ranges from 0 to 10 on a Likert-type scale; 0 = not hungry at all and 10 = hungriest possible. Hunger score was captured in a daily diary and was averaged to calculate a weekly score for analysis.

Figure 2 Percent body weight change from baseline by visit (Study 2 [N=9])



Study 3 (RM-493-015)

In Study 3, 46% of patients with LEPR deficiency met the primary endpoint, achieving a ≥ 10% weight loss after 1 year of treatment with setmelanotide and 73% of patients with LEPR deficiency achieved a predefined clinically meaningful ≥ 25% improvement in hunger score from baseline at 1 year (Table 17).

Statistically significant and clinically meaningful mean percent decreases from baseline for body weight of 12.5% were reported for Study 3. Changes in hunger were assessed using a patient and caregiver questionnaire completed daily for 'most hunger over the last 24 hours' at 1 year for patients ≥ 12 years of age. Statistically significant and clinically meaningful mean percent decreases from baseline for hunger as a weekly average in the last 24 hours of 43.7% were reported for Study 3 (Table 18).

When treatment with setmelanotide was withdrawn in patients who had lost weight during the 10-week open-label period, these patients gained weight (Figure 3) and the mean hunger scores increased over the 4 weeks of placebo treatment.

Table 17 Proportion of patients achieving at least 10% weight loss and the proportion of patients achieving at least 25% improvement in daily hunger from baseline at 1 year in Study 3

Parameter		Statistic
Patients achieving at least 10% weight loss at 1 year (N=11)	n (%)	5 (45.5)
	90% CI[1]	(19.96, 72.88)
	P-value[2]	0.0002
Patients achieving at least 25% hunger improvement from baseline at 1 year (N=11)	n (%)	8 (72.7)
	90% CI[1]	(43.56, 92.12)
	P-value[1]	< 0.0001

Note: The analysis set includes patients who received at least 1 dose of study medicinal product and had at least 1 baseline assessment.

[1] From the Clopper-Pearson (exact) method

[2] Testing the null hypothesis: proportion =5%

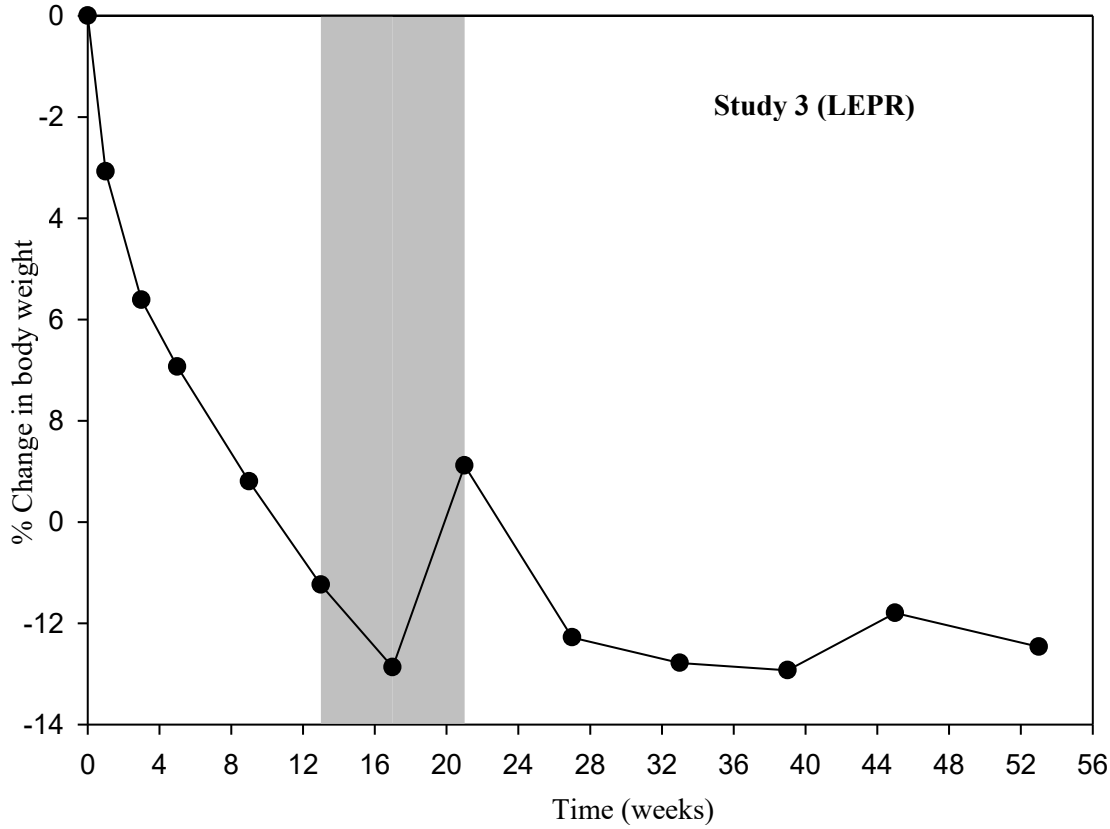
Table 18 Percent change from baseline in weight and hunger at 1 year in Study 3

Parameter	Statistic	Body weight (kg) (N=7)	Hunger score[1] (N=7)
Baseline	Mean (SD)	131.7 (32.6)	7.0 (0.77)
	Median	120.5	7.0
	Min, Max	89.4, 170.4	6, 8
1 year	Mean (SD)	115.0 (29.6)	4.1 (2.09)
	Median	104.1	3.0
	Min, Max	81.7, 149.9	2, 8
Percent change from baseline to 1 year (%)	Mean (SD)	-12.5 (8.9)	-43.7 (23.69)
	Median	-15.3	-52.7
	Min, Max	-23.3, 0.1	-67, 0
	LS Mean	-12.47	-41.93
	90% CI	(-16.10, -8.83)	(-54.76, -29.09)
	P-value	< 0.0001	< 0.0001

Note: This analysis includes patients who received at least one dose of study medicinal product, had at least one baseline assessment, and demonstrated ≥ 5 kg weight loss (or 5% of body weight if weight was < 100 kg at baseline) over the 12-week open-label treatment period and proceeded into the double-blind, placebo-controlled withdrawal period.

[1] Hunger ranges from 0 to 10 on a Likert-type scale; 0 = not hungry at all and 10 = hungriest possible. Hunger score was captured in a daily diary and was averaged to calculate a weekly score for analysis.

Figure 3 Percent body weight change from baseline by visit (Study 3 [N=7])



Bardet-Biedl syndrome

Study 4 (RM-493-023)

The safety and efficacy of setmelanotide for the treatment of patients aged 6 years and older with obesity due to BBS were assessed in a 1-year clinical study with a 14-week placebo-controlled period (Study 4 [RM-493-023]). The study enrolled patients aged 6 years and above with obesity and BBS. Adult patients had a BMI of ≥ 30 kg/m^2. Paediatric patients had a BMI ≥ 97th percentile for age and sex using growth chart assessments.

Eligible patients entered a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled treatment period (Period 1) followed by a 38-week open-label treatment period (Period 2) in which all patients received setmelanotide. To maintain the blind through Period 2, dose titration to a fixed dose of 3 mg was done during the first 2 weeks of both Period 1 and Period 2. Thirty-two patients have been treated for at least 1 year and are included in the efficacy analyses.

In Study 4, 35.7% of patients with BBS aged ≥ 12 years and 46.7% of patients with BBS aged ≥ 18 years met the primary endpoint, achieving a ≥ 10% weight loss after 1 year of treatment with setmelanotide (Table 19). The effect of setmelanotide on body weight in patients assessed by the investigator as cognitively impaired was similar to patients who were not cognitively impaired.

In Study 4, ~52 weeks of treatment with setmelanotide resulted in clinically meaningful reductions in BMI z-scores occurring in 100% of the patients with BBS aged less than 12 years, with consistent results observed in patients 12 to less than 18 years of age. In patients aged less than 18 years, the mean reduction from baseline in BMI z-score was 0.75 and the mean reduction from baseline in percent of the 95th percentile for BMI for age and sex was 17.3%.

Patients 12 years and older who were able to self-report their hunger, recorded their daily maximal hunger in a diary, which was then assessed by the Daily Hunger Questionnaire Item 2. Hunger was

scored on an 11-point scale from 0 (“not hungry at all”) to 10 (“hungriest possible”). Statistically significant and clinically meaningful mean percent decreases from baseline at 1 year for most/worst hunger of 30.5% were reported for Study 4 (Table 20).

Table 19 Body weight (kg) – proportion of all patients, patients with BBS aged ≥ 12 years and patients with BBS aged ≥ 18 years achieving at least 10% weight loss from baseline at 1 year (Study 4 [Full Analysis Set])

Parameter	Statistic[1]	Patients ≥ 12 years	Patients ≥ 18 years
Patients achieving at least 10% weight loss at year 1	N	28	15
	%	35.7	46.7
	95% CI[1]	(18.6, 55.9)	(21.3, 73.4)
	P-value	0.0002	0.0003

[1] Estimated %, 95% confidence interval and p-value are based on Rubin's Rule. P-value is one-sided and compared with alpha=0.025.

Table 20 Daily hunger scores – change from baseline at 1 year in all patients and patients with BBS aged ≥ 12 years (Study 4 [Full Analysis Set])

Timepoint	Statistic	Patients ≥ 12 years
Baseline	N	14
	Mean (SD)	6.99 (1.893)
	Median	7.29
	Min, Max	4.0, 10.0
Week 52	N	14
	Mean (SD)	4.87 (2.499)
	Median	4.43
	Min, Max	2.0, 10.0
Change at week 52	N	14
	Mean (SD)	-2.12 (2.051)
	Median	-1.69
	Min, Max	-6.7, 0.0
	95% CI [1]	-3.31, -0.94
	p-value [1]	0.0010
% Change at week 52	N	14
	Mean (SD)	-30.45 (26.485)
	Median	-25.00
	Min, Max	-77.0, 0.0
	95% CI [1]	-45.74, -15.16
	p-value [1]	0.0004

Abbreviations: CI=confidence interval; Max=maximum; Min=minimum; SD=Standard Deviation.

[1] 95% CI and p-value are based on Rubin's Rule; p-value is one-sided.

Note: Baseline is the last assessment prior to initiation of setmelanotide in both studies.

Note: The Daily Hunger Questionnaire is not administered to patients < 12 years or to patients with cognitive impairment as assessed by the Investigator.

Supportive of the effect of setmelanotide on weight loss, there were general numeric improvements in cardiometabolic parameters, such as blood pressure, lipids, glycaemic parameters, and waist circumference.

Paediatric population

Study 5 (RM-493-033)

The safety and efficacy of setmelanotide for the treatment of patients from 2 to less than 6 years of age with obesity due to POMC or LEPR deficiency or BBS were assessed in a 1-year open-label, non-controlled study (Study 5 [RM-493-033]). The study enrolled patients from 2 to less than 6 years of age with a BMI ≥ 97th percentile for age and sex using growth chart assessments and a body weight of at least 15 kg at baseline.

Eligible patients entered the study and received setmelanotide. Twelve patients were enrolled in the study and are included in the efficacy analyses. Given the study design and small sample size, efficacy findings require careful consideration.

In Study 5, 85.7% of patients with POMC or LEPR deficiency and 80.0% of the patients with BBS met the primary endpoint, achieving a ≥ 0.2 BMI z-score reduction after 1 year of treatment with setmelanotide (Table 21). The mean percent change from baseline to Week 52 in BMI was -25.597% for patients with POMC or LEPR deficiency and -9.719% for patients with BBS (Table 22).

Table 21 BMI z-score – proportion of all patients, patients with POMC or LEPR deficiency, patients with BBS from 2 to less than 6 years of age achieving at least 0.2 reduction in BMI z-score from baseline at 1 year (Study 5 [safety population])

Parameter	Statistic[1]	Patients with POMC or LEPR deficiency (n=7)	Patients with BBS (n=5)	Total (N=12)
Patients achieving at least 0.2 reduction in BMI z-score at year 1	N	6	4	10
	%	85.7	80.0	83.3
	95% CI[1]	(54.1, 100)	(28.4, 99.5)	(58.7, 99.8)

[1] Two-sided 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson Method.

Table 22 Percent change in BMI from baseline at 1 year (Study 5 [safety population])

		Patients with POMC or LEPR deficiency (n=7)	Patients with BBS (n=5)	Total (N=12)
Parameter	**Statistic**	**%**	**%**	**%**
Baseline	N	7	5	12
	Mean (SD)	34.347 (7.0673)	23.716 (3.5184)	29.918 (7.8559)
	Median	32.196	22.986	28.670
	Min, Max	25.99, 42.54	19.31, 29.04	19.31, 42.54
Actual change from baseline to 1 year	N	6	5	11
	Mean (SD)	-8.250 (3.2392)	-2.363 (2.1579)	-5.574 (4.0697)
	Median	-9.237	-2.191	-4.940
	Min, Max	-11.16, -2.65	-4.94, 0.58	-11.16, 0.58
Percent change from baseline to 1 year (%)	N	6	5	11
	Mean (SD)	-25.597 (11.4911)	-9.719 (8.8383)	-18.380 (12.8851)
	95% CI[1]	(-37.66, -13.54)	(-20.69, 1.26)	(-27.04, -9.72)
	Median	-23.237	-8.978	-21.624
	Min, Max	-39.28, -8.24	-21.62, 2.54	-39.28, 2.54

[1] Two-sided 95% CI is calculated with Student's t-distribution.

In Study 5, ~52 weeks of treatment with setmelanotide resulted in a clinically meaningful reduction in BMI z-score of -5.185 for patients with POMC or LEPR deficiency and -1.331 for patients with BBS. The mean reduction from baseline in percent of the 95th percentile for BMI for age and sex was -47.595% for patients with POMC or LEPR deficiency and -14.462% for patients with BBS.

In clinical studies, 116 of the patients treated with setmelanotide were from 2 to less than 18 years of age at baseline (21 patients with POMC, PCSK1 or LEPR deficiency, 33 patients with BBS and 62 patients with aHO). Overall, efficacy and safety in these younger patients showed similar trends as seen in older patients studied, with seemingly meaningful decreases in BMI demonstrated in patients 2 to less than 6 years of age with POMC, PCSK1 or LEPR deficiency or BBS. In patients who had not yet completed their growth, a trend towards appropriate progression in pubertal development and increases in height were observed during the study period.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with setmelanotide in one or more subsets of the paediatric population in treatment of appetite and general nutrition disorders (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The mean steady state setmelanotide $C_{max,ss}$, AUC_{tau}, and trough concentration for a 3 mg dose administered subcutaneously to otherwise healthy volunteers with obesity (N=6) once daily for 12 weeks were 37.9 ng/ml, 495 h*ng/ml, and 6.77 ng/ml, respectively. Steady-state plasma concentrations of setmelanotide were achieved within 2 days with daily dosing of 1-3 mg setmelanotide. The accumulation of setmelanotide in the systemic circulation during once-daily dosing over 12 weeks was approximately 30%. Setmelanotide AUC and C_{max} increased proportionally following multiple-dose subcutaneous administration in the proposed dose range (1-3 mg).

The pharmacokinetic (PK) analysis dataset included 513 subjects pooled from 12 studies. The population was comprised of 330 subjects with MC4 receptor pathway-related diseases, 102 subjects with aHO, and 81 subjects with neither MC4 receptor pathway-related diseases nor aHO. These subjects contributed 8 837 observations, of which 8 501 samples had quantifiable setmelanotide concentrations. The PK data were predominantly from 314 adults (18 years of age and above, 5 332 quantifiable observations) and 122 adolescents (from 12 to less than 18 years of age, 2 258 quantifiable observations). The dataset also included 64 children from 6 to less than 12 years of age and 13 children from 2 to less than 6 years of age (778 and 133 quantifiable observations, respectively).

Absorption

After subcutaneous injection of setmelanotide, steady-state plasma concentrations of setmelanotide increased slowly, reaching maximum concentrations at a median t_{max} of 8.0 hours after dosing. The absolute bioavailability following subcutaneous administration of setmelanotide has not been investigated in humans. Estimate of the inter-individual variability (CV%) from the final population PK model was 28.6% (CL/F).

Among adults with normal renal function, simulations showed slightly higher exposure in patients with aHO compared to patients with other MC4 receptor pathway-related diseases when receiving the same dose. However, this exposure difference was mediated mainly through differences in weight; patients with the same weight had essentially the same setmelanotide exposure regardless of disease aetiology.

Distribution

The mean apparent volume of distribution of setmelanotide after subcutaneous administration of setmelanotide 3 mg once daily was estimated from the population PK model to be 75.2 L. Setmelanotide binding to human plasma protein is 79.1%.

In vitro experiments indicate that setmelanotide is not a substrate of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, or OCT2.

In vitro data indicate that setmelanotide is very unlikely a P-gp or BCRP substrate.

Biotransformation

Setmelanotide did not appear to be metabolised by rat, monkey, or human hepatic microsomes or hepatocytes, or kidney microsomes.

Elimination

The effective elimination half-life (t½) of setmelanotide was approximately 11 hours. The total apparent steady state clearance of setmelanotide following subcutaneous administration of 3 mg once daily was estimated from the population PK model to be 7.19 L/h.

Approximately 39% of the administered setmelanotide dose was excreted unchanged in urine during the 24-hour dosing interval following subcutaneous administration of 3 mg once daily.

Linearity/non-linearity

Setmelanotide AUC and C_{max} increased approximately linearly with dose following multiple-dose subcutaneous administration in the range of 0.5 mg to 7 mg.

Special populations

Paediatric population

Setmelanotide has been evaluated in paediatric patients (from 2 to less than 18 years of age). Simulations from the population PK analyses suggest slightly higher exposure in younger patients (who also have lower body weight) and provide support for the dosing regimen in patients 2 years and older.

Elderly population

Available data in a small sample of elderly patients 65 years of age and above suggest no marked changes in setmelanotide exposure with increased age. However, these data are too limited to draw definite conclusions.

Renal impairment

Pharmacokinetic analysis showed a 12%, 26%, and 49% lower clearance (CL/F) of setmelanotide in patients with mild, moderate, and severe renal impairment, respectively, as compared to patients with normal renal function.

POMC, including PCSK1, deficiency, LEPR deficiency or BBS

No dose adjustments for patients with mild (estimated glomerular filtration rate [eGFR] of 60-89 ml/min/1.73 m^2) or moderate renal impairment (eGFR of 30-59 ml/min/1.73 m^2) are needed. Dose adjustments are recommended for patients with severe renal impairment (eGFR of 15-29 ml/min/1.73 m^2) (see section 4.2). Setmelanotide should not be administered to patients with end-stage renal disease (eGFR of < 15 ml/min/1.73 m^2) (see section 4.2).

Acquired hypothalamic obesity

No dose adjustments for patients with mild (eGFR of 60-89 ml/min/1.73 m^2) renal impairment are needed. Dose adjustments are recommended for patients with moderate (eGFR of 30-59 ml/min/1.73 m^2) or severe (eGFR of 15-29 ml/min/1.73 m^2) renal impairment (see section 4.2). Setmelanotide should not be administered to patients with end stage renal disease (eGFR of < 15 ml/min/1.73 m^2) (see section 4.2).

Hepatic impairment

Setmelanotide is stable in human, rat, and monkey hepatocytes; therefore, a study in patients with hepatic impairment was not conducted. Setmelanotide should not be used in patients with hepatic impairment.

Body weight

Setmelanotide CL/F varied with body weight according to a fixed allometric relationship.

Gender

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of setmelanotide were observed based on sex.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, genotoxicity, carcinogenic potential, fertility, teratogenicity, or postnatal development.

A developmental reproduction study in rabbits revealed increases in embryo-foetal resorption and post-implantation loss in pregnant rabbits treated with setmelanotide. These effects were attributed to extreme reductions in maternal food consumption related to the primary pharmacodynamic activity of setmelanotide. Similar reductions in food consumption and related embryo-foetal loss were not observed in a developmental reproduction study in rats. No teratogenic effects were observed in either species.

Dose-related setmelanotide concentrations were observed in milk 2 hours after subcutaneous injection in the pre-weaning phase of a pre- and postnatal development study in rats. No quantifiable setmelanotide concentrations were detected in plasma from nursing pups at any dose.

In contrast to primates, variable cardiovascular effects, such as increased heart rate and blood pressure, were observed in rats and minipigs. The reason underlying those species differences remains unclear. In rat, the dose-dependent effects of setmelanotide on heart rate and blood pressure were linked to an increase in sympathetic tone and they were found to progressively diminish upon repeated daily dosing.

Minimal cytoplasmic vacuolation related to the excipient mPEG-DSPE was observed in the choroid plexus after chronic administration in adult rats and monkeys. Choroid plexus vacuolation was not observed in juvenile rats treated with setmelanotide/mPEG-DSPE from post-natal days 7 to 55 at 9.5-times the human dose of mPEG-DSPE from 3 mg of setmelanotide on a mg/m^2/day basis.

The available carcinogenicity data in Tg.rasH2 mice indicate that setmelanotide/mPEG-DSPE does not pose a carcinogenic risk to patients, with a safety margin of 17 for setmelanotide based on AUC and a dose margin of 16 for mPEG DSPE on a mg/m^2/day basis, at the clinical dose of 3 mg/day. Due to the lack of pro-carcinogenic concern from the available non-clinical and clinical data on setmelanotide, a 2-year carcinogenicity study in rats has not been performed.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt (mPEG-2000-DSPE)
Carmellose sodium
Mannitol
Phenol
Benzyl alcohol
Disodium edetate
Water for injections
Hydrochloric acid (for pH-adjustment)
Sodium hydroxide (for pH-adjustment)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years

After first opening

28 days or until the expiry date (whichever is earlier).
Do not store above 30 °C.

Chemical and physical in use stability has been demonstrated for 28 days at 2 °C to 30 °C.

From a microbiological point of view, once opened, the product may be stored for a maximum of 28 days at 2 °C to 30 °C. Other in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C). Do not freeze. Store in the original carton in order to protect from light.

Unopened vials may be kept at room temperature, not to exceed 30 °C, for up to 30 days.

For storage conditions after first opening of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

2R clear glass type I multidose vial with bromobutyl stopper and aluminium cap.

Packs of:
- 1 multidose vial.
- 10 multidose vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

IMCIVREE should be removed from the refrigerator approximately 15 minutes prior to administration. Alternatively, patients may warm the product prior to administration by rolling the vial gently between the palms of their hands for 60 seconds.

IMCIVREE should be inspected prior to each injection, and the solution should not be used if it is cloudy or contains particles.

If IMCIVREE is exposed to temperatures > 30 °C, it should be discarded and not used.

Always use a new syringe for each injection to prevent contamination.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29
1043NX Amsterdam
Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1564/0001
EU/1/21/1564/0002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 16 July 2021
Date of latest renewal:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29
1043NX Amsterdam
Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of European Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

IMCIVREE 10 mg/ml solution for injection
setmelanotide

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each vial contains 10 mg setmelanotide in 1 ml of solution for injection.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: mPEG-2000-DSPE, carmellose sodium, mannitol, phenol, benzyl alcohol, disodium edetate, water for injections, hydrochloric acid, sodium hydroxide.

See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection

1 multidose vial (1 ml).
10 multidose vials (1 ml).

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For subcutaneous use.

Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Unopened vial
Store in a refrigerator.

After opening
Do not store above 30 °C.
Discard after 28 days.
Date of opening:

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29
1043NX Amsterdam
Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/21/1564/0001
EU/1/21/1564/0002

13. BATCH NUMBER

LOT

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

IMCIVREE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

IMCIVREE 10 mg/ml injection
setmelanotide
For SC use

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

LOT

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

Multidose vial (1 ml)

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

IMCIVREE 10 mg/ml solution for injection
setmelanotide

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist, or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What IMCIVREE is and what it is used for
2. What you need to know before you use IMCIVREE
3. How to use IMCIVREE
4. Possible side effects
5. How to store IMCIVREE
6. Contents of the pack and other information

1. What IMCIVREE is and what it is used for

IMCIVREE contains the active substance setmelanotide. It is used to treat obesity and control hunger in adults and children of 4 years and above with acquired hypothalamic obesity (aHO) which results from injury or impairment of an area of the brain called the hypothalamus.

IMCIVREE is also used in adults and children of 2 years and above, to treat obesity caused by certain genetic diseases that affect how your brain controls feelings of hunger.

The genetic diseases this medicine is used to treat are:

- POMC (pro-opiomelanocortin) deficiency
- PCSK1 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 1) deficiency
- LEPR (leptin receptor) deficiency
- Bardet-Biedl syndrome (BBS).

People with these diseases lack certain natural substances involved in controlling appetite or these substances do not work properly. This increases hunger levels and leads to obesity. The medicine helps to restore control of appetite and reduces symptoms of the disease.

2. What you need to know before you use IMCIVREE

Do not use IMCIVREE
- if you are allergic to setmelanotide or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before using this medicine.

Before you start and during treatment with this medicine your doctor should examine your skin for any markings or dark areas. Whilst you are using this medicine you may get more marks or dark patches on

your skin. A check before you start treatment will help you identify any new marks that appear once you have used this medicine.

It is very common (may affect more than 1 in 10 people) for male patients to get spontaneous erections of the penis when using this medicine. If an erection lasts more than 4 hours, please see a doctor urgently. Prolonged erections (priapism) can reduce your ability to get erections in the future if not treated.

Children
Do not give this medicine to children under the age of 4 years if they have aHO.
Do not give this medicine to children under the age of 2 years if they have POMC, PCSK1, or LEPR deficiency or BBS.
There is no information on use in children below these ages.

Other medicines and IMCIVREE
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine.

It is not recommended to use this medicine when pregnant or while trying to get pregnant, as it has not been studied in pregnant women. Weight loss during pregnancy can harm the baby.

Talk to your doctor before taking this medicine if you are breast-feeding. Your doctor will discuss with you the benefits and risks of taking this medicine during this time.

Driving and using machines
This medicine has no or only a minor effect on your ability to drive or use machines, due to drowsiness.

IMCIVREE contains benzyl alcohol
This medicine contains 10 mg benzyl alcohol in each 1 ml which is equivalent to 1 mg for each mg of your dose.

Benzyl alcohol has been linked with the risk of severe side effects in young children (less than 3 years old). There is an increased possibility that benzyl alcohol could build-up in their body (called "metabolic acidosis") leading to "gasping syndrome". Children aged 2 years old should be monitored by their doctor for signs of this build-up (including rapid heartbeat, rapid breathing, or confusion).

Benzyl alcohol may cause allergic reactions.

Ask your doctor or pharmacist for advice if you are pregnant or breast-feeding or if you have a liver or kidney disease. This is because benzyl alcohol can build-up in your body and may cause side effects (called "metabolic acidosis").

IMCIVREE contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially "sodium-free".

3. How to use IMCIVREE

Always use this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

This medicine is given as an injection under the skin, once a day, at the start of the day. The medicine is for long-term use.

Your doctor will advise you on the correct dose to inject.

The daily recommended dose based on your age, weight and the treatment week are provided in the tables below. There are different dosage tables depending on the disease that you are taking this medicine to treat. Make sure to check the correct table for your recommended dose.

Your doctor will regularly monitor you whilst you are taking this medicine to see if your dose needs to change. Following your starting dose your doctor will advise if you should increase your dose to the next level based on how well the treatment is working and any side effects you may be experiencing. In some circumstances your doctor may advise to lower your dose. Check with your doctor if you are not sure about your current dosage.

Detailed instructions on how to inject your dose of IMCIVREE are provided after the dosage tables.

Acquired hypothalamic obesity (aHO)

The recommended doses are as follows:

Adults and children aged 6 years or more		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Week 1	0.5 mg	0.05 ml
Week 2	1 mg	0.1 ml
Week 3	2 mg	0.2 ml
Week 4 and onward	3 mg	0.3 ml
Children aged 4 to less than 6 years		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Patient weight is less than 20 kg		
Week 1	0.5 mg	0.05 ml
Week 2	1 mg	0.1 ml
Week 3 and onward	1.5 mg	0.15 ml
Patient weight is 20 to less than 25 kg		
Week 1	0.5 mg	0.05 ml
Week 2	1 mg	0.1 ml
Week 3	1.5 mg	0.15 ml
Week 4 and onward	2 mg	0.2 ml
Patient weight is 25 to less than 30 kg		
Week 1	0.5 mg	0.05 ml
Week 2	1 mg	0.1 ml
Week 3	1.5 mg	0.15 ml
Week 4	2 mg	0.2 ml
Week 5 and onward	2.5 mg	0.25 ml
Patient weight is 30 kg or more		
Week 1	0.5 mg	0.05 ml
Week 2	1 mg	0.1 ml
Week 3	2 mg	0.2 ml
Week 4 and onward	3 mg	0.3 ml

Pro-opiomelanocortin (POMC), proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 deficiency (PCSK1) and leptin receptor (LEPR) deficiency

The recommended doses are as follows:

Adults and children aged 12 years or more		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Weeks 1-2	1 mg	0.1 ml
Week 3 and onward	2 mg	0.2 ml
Additional possible doses as guided by your doctor	2.5 mg	0.25 ml
	3 mg	0.3 ml
Children aged 6 to less than 12 years		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Weeks 1–2	0.5 mg	0.05 ml
Weeks 3–4	1 mg	0.1 ml
Week 5 and onward	2 mg	0.2 ml
Additional possible dose as guided by your doctor	2.5 mg	0.25 ml
Children aged 2 to less than 6 years		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Patient weight is less than 20 kg		
Week 1 and onward	0.5 mg	0.05 ml
Patient weight is 20 to less than 30 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg	0.05 ml
Week 3 and onward	1 mg	0.1 ml
Patient weight is 30 to less than 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg	0.05 ml
Weeks 3-4	1 mg	0.1 ml
Week 5 and onward	1.5 mg	0.15 ml
Patient weight is 40 kg or more		
Weeks 1-2	0.5 mg	0.05 ml
Weeks 3-4	1 mg	0.1 ml
Weeks 5-6	1.5 mg	0.15 ml
Weeks 7-8	2 mg	0.2 ml
Week 9 and onward	2.5 mg	0.25 ml

Bardet-Biedl syndrome (BBS)

The recommended doses are as follows:

Adults and children aged 16 years or more		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Weeks 1-2	2 mg	0.2 ml
Week 3 and onward	3 mg	0.3 ml
Children aged 6 to less than 16 years		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Week 1	1 mg	0.1 ml
Week 2	2 mg	0.2 ml
Week 3 and onward	3 mg	0.3 ml

Children aged 2 to less than 6 years		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Patient weight is less than 20 kg		
Week 1 and onward	0.5 mg	0.05 ml
Patient weight is 20 to less than 30 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg	0.05 ml
Week 3 and onward	1 mg	0.1 ml
Patient weight is 30 to less than 40 kg		
Weeks 1-2	0.5 mg	0.05 ml
Weeks 3-4	1 mg	0.1 ml
Week 5 and onward	1.5 mg	0.15 ml
Patient weight is 40 kg or more		
Weeks 1-2	0.5 mg	0.05 ml
Weeks 3-4	1 mg	0.1 ml
Weeks 5-6	1.5 mg	0.15 ml
Weeks 7-8	2 mg	0.2 ml
Week 9 and onward	2.5 mg	0.25 ml

Patients with kidney disease

In patients with POMC, PCSK1 or LEPR deficiency or BBS and mild or moderate kidney disease, there are no changes required to the recommended dose.

In patients with aHO and mild kidney disease, there are no changes required to the recommended dose. Patients with aHO and moderate kidney disease should follow the doses recommended for patients with severe kidney disease.

For patients with severe kidney disease the recommended doses are as follows:

Adults and children aged 12 years or more (POMC, PCSK1 or LEPR deficiency or aHO) or 16 years or more (BBS)		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Weeks 1-2	0.5 mg	0.05 ml
Week 3 and onward	1 mg	0.1 ml
Additional possible doses as guided by your doctor	2 mg	0.2 ml
	2.5 mg	0.25 ml
	3 mg	0.3 ml
Children aged 6 to less than 12 years (POMC, PCSK1 or LEPR deficiency or aHO) or 6 to less than 16 years (BBS)		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Weeks 1-2	0.25 mg	0.025 ml
Weeks 3-4	0.5 mg	0.05 ml
Week 5 and onward	1 mg	0.1 ml
Additional possible dose as guided by your doctor	2 mg	0.2 ml
Children aged less than 6 years		
Treatment week	**Daily dose**	**Volume to be injected**
Patient weight is less than 20 kg		

Week 1 and onward	0.25 mg	0.025 ml
Patient weight is 20 to less than 30 kg		
Weeks 1-2	0.25 mg	0.025 ml
Week 3 and onward	0.5 mg	0.05 ml
Patient weight is 30 to less than 40 kg		
Weeks 1-2	0.25 mg	0.025 ml
Weeks 3-4	0.5 mg	0.05 ml
Week 5 and onward	1 mg	0.1 ml
Patient weight is 40 kg or more		
Weeks 1-2	0.25 mg	0.025 ml
Weeks 3-4	0.5 mg	0.05 ml
Weeks 5-6	1 mg	0.1 ml
Weeks 7 and onward	1.5 mg	0.15 ml

How to inject IMCIVREE

This medicine is injected under the skin, in the area around the belly button. Your doctor, pharmacist or nurse will show you how to do this. Once you are comfortable injecting yourself or your child, you will be able to do this at home.

This medicine should be injected at the start of your day. This medicine can be taken without regard to the timing of your meals.

Before injecting this medicine, please read the following instructions carefully.

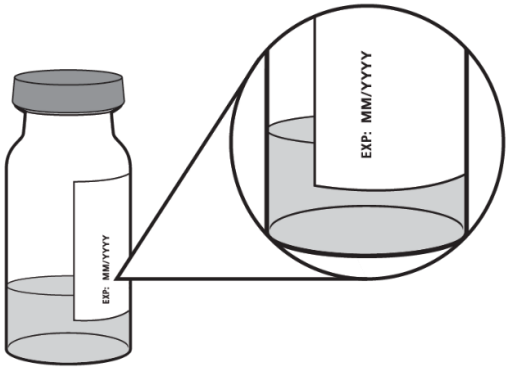
Step 1. Prepare for the injection
- Get the items you will need and place on a clean, flat surface.

You will need the following items that are supplied separately:



- Wash your hands with soap and warm water.
- Open the 2 alcohol wipes and the gauze pad.

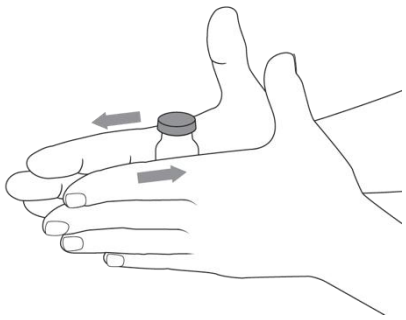
Step 2 Examine the vial
- Check the expiry date on the vial label, this is shown after ‘EXP’: MM/YYYY.



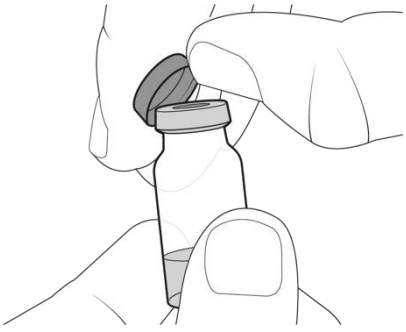
- The liquid should look clear to slightly yellow.
- Do not use if:
  - the expiry date has passed
  - the liquid is cloudy
  - there are particles floating in the vial
  - the plastic cap on a new vial is broken or missing
  - the vial has been stored at temperatures greater than 30 °C.

Step 3. Prepare the vial

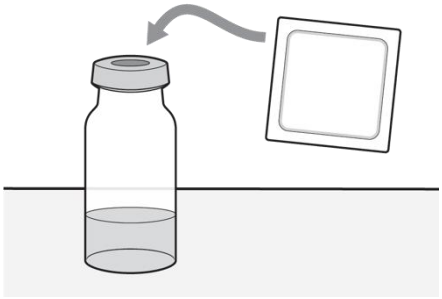
- Before use, let the vial reach room temperature. Remove the vial from the refrigerator 15 minutes before injection or roll the vial gently between the palms of your hands for 60 seconds.
  - Do not use warm water, a microwave or other appliance to heat the vial
  - Do not shake the vial



- If using a new vial, remove the plastic cap and throw it away in your household waste.

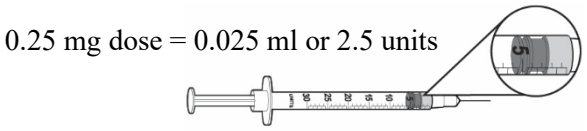


- Clean the top of the grey vial stopper with an alcohol wipe. Throw away the used alcohol wipe in your household waste.
  - Do not remove the vial stopper

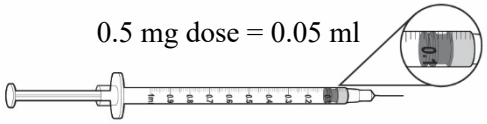


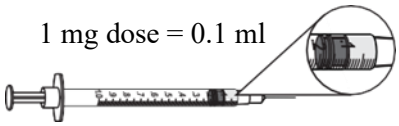
Step 4. Prepare the syringe

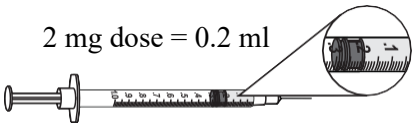
- For doses of 0.25 mg (0.025 ml or 2.5 units), use a 0.3 ml syringe with 0.5 (half) unit increments and a 29 to 31 gauge needle with a 6 to 13 mm needle length, suitable for injection under the skin.

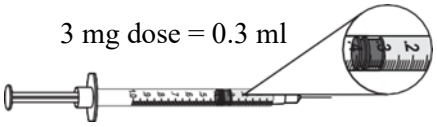


- For doses of 0.5 mg to 3 mg (0.05 ml to 0.3 ml), use a 1 ml syringe with 0.01 ml dosing increments and a 28 to 29 gauge needle with a 6 to 13 mm needle length, suitable for injection under the skin.

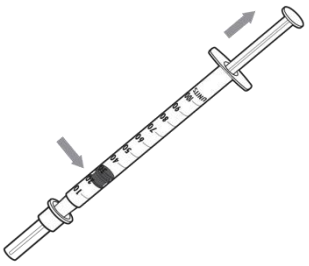




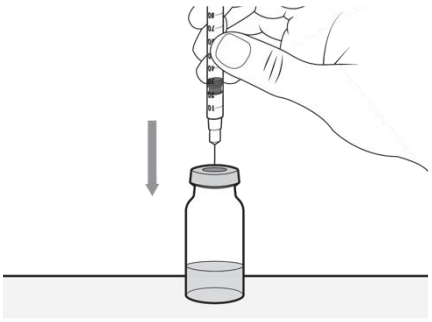




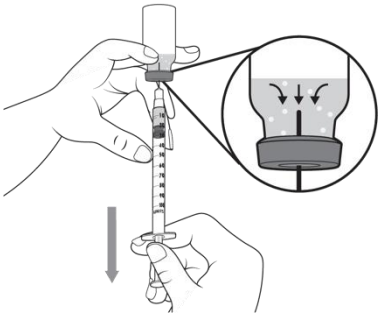
- Keep the protective needle cap on and pull back the plunger to fill the syringe with air equal to the amount of the medicine to be used.



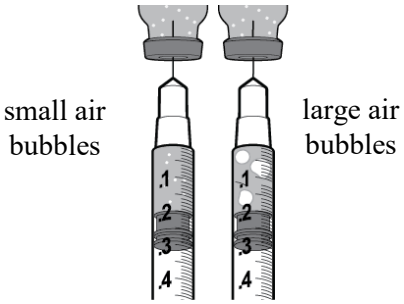
- Remove the needle cap from the syringe. Pull the cap straight off and away from your body.
- Place the vial upright on a flat surface. Hold the syringe and place it directly over the vial. Insert the needle straight down into the centre of the grey vial stopper.



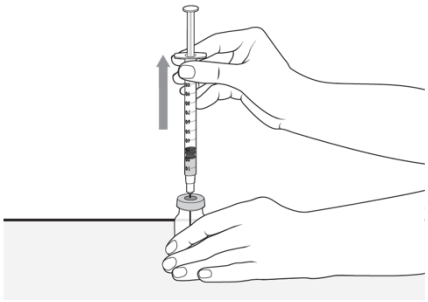
- Push the plunger down to inject the air from the syringe into the vial.
- Without removing the needle, gently turn the vial upside down.
    - Make sure the tip of the needle is fully in the medicine liquid and not in the air above the liquid.



- Slowly pull back the plunger to fill the syringe with the amount of medicine needed for your dose. When measuring your dose, be sure to read the units starting from the end closest to the black rubber stopper.
- Keep the needle in the vial and check for any large air bubbles in the syringe.



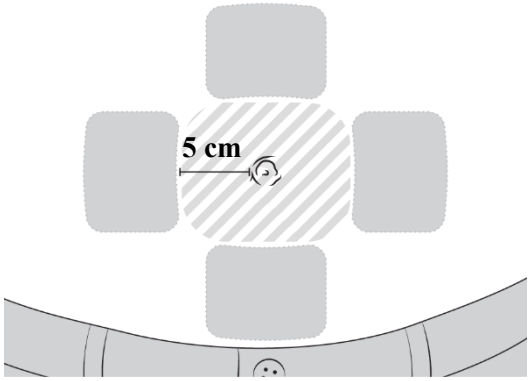
- If you see air bubbles these will need to be removed from the syringe. To remove:
    - Gently tap the side of the syringe with your finger to move the air bubble to the top of the syringe.
    - Empty the syringe back into the vial.
    - Follow the above steps to fill your syringe again. Pull the plunger more slowly this time and make sure the tip of the needle is always fully in the liquid in the vial to reduce the chance of air bubbles.
- Once there are no large air bubbles in the syringe, place the vial upright on a hard surface.
- Hold the vial with one hand and the barrel of the syringe between the fingertips of your other hand. Pull the needle straight up and out of the vial.



- Place the syringe on the hard surface, make sure the needle does not touch the surface. Do not recap the needle.

Step 5. Prepare the injection site

- Choose the area around your belly button for the injection.
  - Change your injection site each day.
  - Make sure the injection site is at least 5 cm away from the belly button.
  - Do not inject an area that is red, swollen, or irritated.



- Clean your chosen injection site with your second alcohol wipe using a circular motion.
- Allow the skin to dry for about 10 seconds.
- Do not touch, fan, or blow on the cleaned area.

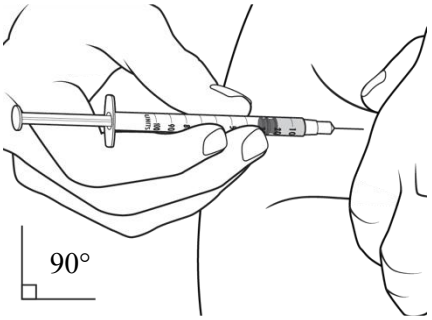
Step 6. Injecting IMCIVREE

- Place the syringe between your thumb and index finger of the hand you write with.
- With your other hand, gently pinch about 5 cm of skin between your thumb and index finger. Make sure you hold the skin fold until the injection is complete.

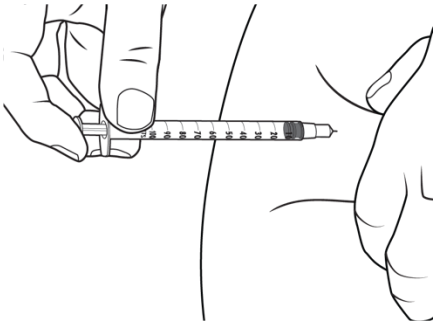


- Hold the middle of the syringe at a 90º angle to your skin and push the needle straight into the injection site, making sure the needle goes in all the way.

- Do not hold or push on the plunger while inserting the needle.



- Holding the barrel of the syringe between your thumb and middle finger, use your index finger to slowly push the plunger to inject the medicine.



- Count to 5 after injecting this medicine to make sure all the medicine has left the syringe.
- Let go of the pinched skin and pull the needle out.
- Use a gauze pad to gently apply pressure to the injection site, then throw the gauze pad into your household waste.
- Place your used syringe in the sharps bin. Do not throw away in your household waste.
- If you still have medicine left in your vial, place the vial back in the carton and store either in your refrigerator or in a safe place at a temperature of less than 30 °C until it is time for your next dose.

If you use more IMCIVREE than you should
If you or your child use more of this medicine than you should, contact your doctor.

If you forget to use IMCIVREE
If you forget to inject the medicine, skip the dose and inject your next dose at the usual time. Do not use a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop using IMCIVREE
This medicine is intended for long-term use. If you stop using this medicine your hunger may return and your weight loss may stop. Make sure to follow the dosing schedule as instructed by your doctor or pharmacist.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- Mole on your skin
- Headache

- Feeling sick (nausea)
- Being sick (vomiting)
- Dark areas or patches on your skin
- Spontaneous penile erections
- Increased penile erections
- Pain, bruising or inflammation (redness and/or swelling) at the site of injection
- Feeling tired

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- An excess of eosinophils, a type of white blood cell
- Feeling depressed
- Trouble sleeping
- Disturbance in sexual arousal
- Increased sexual desire
- Feeling dizzy
- Diarrhoea
- Stomach pain
- Dry mouth
- Indigestion
- Feeling constipated
- Heartburn
- Flatulence
- Blood tests showing increased liver enzyme levels
- Dry, red or itchy skin
- Rash
- Lesions on your skin
- Hair loss
- Joint aches
- Back pain
- Muscle pain
- Female genital discomfort
- Feeling weak
- Pain

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- Irregular mole on your skin
- Appetite disorders
- Feeling thirsty
- Sleep disorder
- Nightmares
- Decreased sexual desire
- Drowsiness
- Migraine headache
- Loss or change in sense of smell
- Taste disorders
- Discolouration of the white part of the eyes
- Vertigo
- Hot flush
- Yawning
- Runny nose
- Cough
- Stomach bloating
- Stomach discomfort
- Increase in saliva
- Redness of the skin
- Lines or streaks on your skin
- Increased sweating

- Abnormal distribution of fat tissue
- Itchy rash
- Flaky skin
- Changes in hair colour
- Discoloured nails
- Patches of skin that are darker and thicker than usual
- Pain in the muscles or bones
- Muscle cramps
- Pain in arms or legs
- Blood tests showing increased muscle enzyme levels
- Female inability to achieve or maintain sexual arousal
- Genital pain, discomfort or sensitivity
- Female genital disorder
- Period pains
- Sensitivity to hot or cold (feeling hot or cold)
- Chills

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store IMCIVREE

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and vial after 'EXP'. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine should be stored in a refrigerator at 2 °C to 8 °C until the expiry date on the carton and vial. Alternatively, this medicine may be kept at room temperature, no warmer than 30 °C, for up to 30 days or until the expiry date, whichever is sooner. Store all vials (even those you have opened) in the original carton to protect them from light. After you first use a vial, discard after 28 days.

Do not freeze this medicine.

If this medicine is exposed to temperatures above 30 °C do not use and discard according to local guidelines. Do not use this medicine if you notice floating particles or cloudiness.

Always use a new syringe for each injection.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What IMCIVREE contains
- The active substance is setmelanotide. Each multidose vial contains 10 mg setmelanotide in 1 ml of solution.

The other ingredients are:
- Benzyl alcohol (see section 2 'IMCIVREE contains benzyl alcohol')
- N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt (mPEG-2000-DSPE)

- Carmellose sodium (see section 2 ‘IMCIVREE contains sodium’)
- Mannitol
- Phenol
- Disodium edetate (see section 2 ‘IMCIVREE contains sodium’)
- Water for injections
- Hydrochloric acid (for pH-adjustment)
- Sodium hydroxide (for pH-adjustment)

What IMCIVREE looks like and contents of the pack
IMCIVREE is a clear colourless to slightly coloured solution.
This medicine comes in clear glass vials with a stopper and cap, containing 1 ml of solution for injection.

IMCIVREE is available in packs containing 1 or 10 multidose vials.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V.
Radarweg 29
1043NX Amsterdam
Netherlands

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu.

SmPC の和訳概要

4.1 項～4.9 項までの和訳を以下に示す。

4.1 効能又は効果

IMCIVREE は、視床下部の損傷又は機能障害による後天性視床下部性肥満（aHO）を有する成人及び 4 歳以上の小児における肥満の治療及び空腹コントロールを適応とする。

IMCIVREE は、成人及び 2 歳以上の小児において遺伝的に確認されたバルデー・ビードル症候群（BBS）に関連する肥満の治療及び空腹コントロールを適応とする。

IMCIVREE は、成人及び 2 歳以上の小児において遺伝的に確認された PCSK1 を含む機能喪失型両アレル性プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損、又は両アレル性レプチン受容体（LEPR）欠損に関連する肥満の治療及び空腹コントロールを適応とする。

4.2 用法及び用量

IMCIVREE は、遺伝性又は視床下部性の希少な肥満の診断及び管理に関する専門知識を有する医師によって処方され、その使用は医師の監督下で行われるべきである。

用量

aHO

成人及び6 歳以上の小児患者

表 1 に示す用量漸増法に従って投与すること。用量漸増は、個々の忍容性（4.4 項参照）及び臨床効果に基づき、増量及び減量の両方向で行うことができる。必要に応じて 0.25 mg に減量することができる。

表 1　成人及び 6 歳以上の小児患者における用量漸増法

週	**1 日投与量**	**注入液量**
第 1 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 2 週目（0.5 mg の忍容性が良好である場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 3 週目（1 mg の忍容性が良好である場合）	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
第 4 週目以降（臨床効果が不十分で、2 mg の忍容性が良好である場合）	3 mg 1 日 1 回	0.3 mL 1 日 1 回

*小児患者（4 歳以上 6 歳未満）*表 2 に示す患者体重に応じた用量漸増法に従って投与すること。用量漸増は、個々の忍容性（4.4 項参照）及び臨床効果に基づき、増量及び減量の両方向で行うことができる。必要に応じて 0.25 mg に減量することができる。

表 2　小児患者（4 歳以上 6 歳未満）における用量漸増法

患者体重／週	1 日投与量	注入液量
20 kg 未満		
第 1 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 2 週目（臨床効果が不十分で、0.5 mg の忍容性が良好である場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 3 週目以降（臨床効果が不十分で、1 mg の忍容性が良好である場合）	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
20～25 kg 未満		
第 1 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 2 週目（臨床効果が不十分で、0.5 mg の忍容性が良好である場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 3 週目（臨床効果が不十分で、1 mg の忍容性が良好である場合）	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
第 4 週目以降（臨床効果が不十分で、1.5 mg の忍容性が良好である場合）	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
25～30 kg 未満		
第 1 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 2 週目（臨床効果が不十分で、0.5 mg の忍容性が良好である場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 3 週目（臨床効果が不十分で、1 mg の忍容性が良好である場合）	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
第 4 週目（臨床効果が不十分で、1.5 mg の忍容性が良好である場合）	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
第 5 週目以降（臨床効果が不十分で、2 mg の忍容性が良好である場合）	2.5 mg 1 日 1 回	0.25 mL 1 日 1 回
30 kg 以上		
第 1 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 2 週目（臨床効果が不十分で、0.5 mg の忍容性が良好である場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 3 週目（臨床効果が不十分で、1 mg の忍容性が良好である場合）	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
第 4 週目以降（臨床効果が不十分で、2 mg の忍容性が良好である場合）	3 mg 1 日 1 回	0.3 mL 1 日 1 回

PCSK1 を含む POMC 欠損症及び LEPR 欠損症

成人及び 12 歳以上の小児患者

成人及び 12 歳以上の小児では、初回用量として 1 mg（1 日 1 回）を 2 週間投与する。2 週間後、セトメラノチドの忍容性が良好な場合（4.4 項参照）、2 mg（1 日 1 回）に増量することができる（表 3）。増量に対する忍容性が認められない場合は、1 mg（1 日 1 回）を継続してよい。

成人患者では、更に体重の減量が必要と判断される場合、2.5 mg（1 日 1 回）に増量することができる。2.5 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好であれば、3 mg（1 日 1 回）に増量することができる（表 3）。

12 歳以上 18 歳未満の患者では、2 mg（1 日 1 回）の投与で体重が 90 パーセンタイル超を維持し、更に体重減少が必要と判断される場合、2.5 mg に増量することができ、上限は 3 mg（1 日 1 回）とする（表 3）。

表 3　成人及び 12 歳以上の小児患者における用量漸増法

週	**1 日投与量**	**注入液量**
第 1～2 週目	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 3 週目以降	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
臨床効果が不十分で、2 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合	2.5 mg 1 日 1 回	0.25 mL 1 日 1 回
臨床効果が不十分で、2.5 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合	3 mg 1 日 1 回	0.3 mL 1 日 1 回

小児患者（6 歳以上 12 歳未満）

6 歳以上 12 歳未満の小児患者では、初回用量として 0.5 mg（1 日 1 回）を 2 週間投与する。2 週間後の忍容性が良好な場合は、1 mg（1 日 1 回）に増量することができる。増量に対する忍容性が認められない場合は、0.5 mg（1 日 1 回）の投与を継続してよい。2 週間後の 1 mg の忍容性が良好な場合は、2 mg（1 日 1 回）に増量することができる。2 mg（1 日 1 回）の投与で体重が 90 パーセンタイル超を維持し、更に体重減少が必要と判断される場合、2.5 mg（1 日 1 回）に増量することができる（表 4）。

表 4　6 歳以上 12 歳未満の小児患者における用量漸増法

週	**1 日投与量**	**注入液量**
第 1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 3～4 週目	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 5 週目以降	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
臨床効果が不十分で、2 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合	2.5 mg 1 日 1 回	0.25 mL 1 日 1 回

小児患者（2 歳以上 6 歳未満）

2 歳以上 6 歳未満の小児患者では、表 5 に示す用量漸増法に従って投与すること。

2 歳以上 6 歳未満の小児患者では、初回用量として 0.5 mg（1 日 1 回）を 2 週間投与する。0.5 mg の初回用量に忍容性が認められない場合、0.25 mg（0.025 mL）1 日 1 回に減量する。0.25 mg（1 日 1 回）に忍容性が認められた場合には、用量漸増を継続する。

表 5　2 歳以上 6 歳未満の小児患者における用量漸増法

患者体重／週	1 日投与量	注入液量
20 kg 未満		
第 1 週以降	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
20～30 kg 未満		
第 1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 3 週目以降（臨床効果が不十分で、0.5 mg の忍容性が良好な場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
30～40 kg 未満		
第 1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 3～4 週目（臨床効果が不十分で、0.5 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 5 週目以降（臨床効果が不十分で 1 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合）	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
40 kg 以上		
第 1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 3～4 週目（臨床効果が不十分で、0.5 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 5～6 週目（臨床効果が不十分で 1 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合）	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
第 7～8 週目（臨床効果が不十分で 1.5 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合）	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
第 9 週目以降（臨床効果が不十分で 2 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合）	2.5 mg 1 日 1 回	0.25 mL 1 日 1 回

セトメラノチドによる体重減少及び空腹感のコントロールは、治療を中断せずに継続する限り維持することができる。治療を中止した場合又は投与レジメンが遵守できない場合、POMC 及び LEPR 欠損症による肥満及び／又は空腹感の症状が再発する可能性がある。

バルデー・ビードル症候群

成人及び16 歳以上の小児患者

成人及び16 歳以上の小児患者では、表6 に示す用量漸増法に従って投与すること。

表 6　成人及び 16 歳以上の小児患者における用量漸増法

週	1 日投与量	注入液量
第 1～2 週目	2 mg （1 日 1 回）	0.2 mL （1 日 1 回）
第 3 週目以降（2 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合）	3 mg （1 日 1 回）	0.3 mL （1 日 1 回）

開始用量の 2 mg に忍容性が認められない場合は、1 mg（0.1 mL）1 日 1 回に減量すること。1 mg（1 日 1 回）に忍容性が認められた場合は、用量漸増を継続すること。

開始用量投与後、その後の用量に忍容性が認められない場合は、前の用量レベルに減量するこ

と。減量後の用量に忍容性が認められた場合は、用量漸増を継続すること。

小児患者（6 歳以上 16 歳未満）

6 歳以上 16 歳未満の小児患者では、表 7 に示す用量漸増法に従って投与すること。

表 7　6 歳以上 16 歳未満の小児における用量漸増法

週	**1 日投与量**	**注入液量**
第 1 週目	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 2 週目（1 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好な場合）	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
第 3 週目以降（2 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好な場合）	3 mg 1 日 1 回	0.3 mL 1 日 1 回

開始用量の 1 mg に忍容性が認められない場合は、0.5 mg（0.05 mL）1 日 1 回に減量すること。0.5 mg （1 日 1 回）の忍容性が認められた場合は、1 mg （1 日 1 回）に増量し、用量漸増を継続すること。
開始用量投与後、その後の用量に忍容性が認められない場合は、前の用量レベルに減量すること。減量後の用量に忍容性が認められた場合は、用量漸増を継続すること。

2 歳以上 6 歳未満の小児

2 歳以上 6 歳未満の小児患者には、表 8 に従って用量漸増を行うこと。

2 歳以上 6 歳未満の小児患者には、開始用量として 0.5mg（1 日 1 回）を 2 週間投与する。開始用量の 0.5 mg に忍容性が認められない場合は、0.25 mg（0.025 mL）（1 日 1 回）に減量すること。0.25 mg（1 日 1 回）の忍容性が認められた場合は、用量漸増を継続すること。

表 8　2 歳以上 6 歳未満の小児における用量漸増法

患者体重／週	1 日投与量	注入液量
20 kg 未満		
第 1 週目以降	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
20～30 kg 未満		
第 1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 3 週目以降（有効性が不十分で、0.5 mg の忍容性が良好な場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
30～40 kg 未満		
第 1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 3～4 週目（有効性が不十分な場合、及び 0.5 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好な場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
5 週目以降（有効性が不十分で 1 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好な場合）	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
40 kg 以上		
第 1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 3～4 週目［有効性が不十分で、0.5 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好な場合］	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
第 5～6 週目［有効性が不十分で、1 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好な場合］	1.5 mg 1 日 1 回	0.15 mL 1 日 1 回
第 7～8 週目［有効性が不十分で、1.5 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好な場合］	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
9 週目以降［有効性が不十分で、2 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好な場合］	2.5 mg 1 日 1 回	0.25 mL 1 日 1 回

セトメラノチドによる体重減少及び空腹感のコントロールは、治療を中断せずに継続する限り維持することができる。治療を中止した場合、または投与レジメンの遵守が維持されない場合、BBS における肥満及び/又は空腹感の症状が再発する。

投与を忘れた場合

投与を忘れた場合は、次回の予定投与時に、処方された用量で 1 日 1 回投与を再開してください。

特別な集団

腎機能障害

POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損症あるいは BBS を有し、軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者（5.2 項参照）では、用量調節は不要である。aHO を有し、軽度の腎機能障害を有する患者（5.2 項参照）では、用量調節は不要である。aHO を有し、中等度の腎機能障害を有する患者（5.2 項参照）では、高度腎機能障害を有する患者の用量漸増法に従うこと。

高度腎機能障害を有する成人及び 12 歳以上の小児（POMC 欠損症（PCSK1 欠損症を含む）、LEPR 欠損症又は aHO）又は 16 歳以上の小児（BBS）

表 9 に従って用量漸増を行うこと。用量漸増は、個々の忍容性（4.4 項参照）及び臨床効果に基づき、増量及び減量の両方向で行うことができる。必要に応じて 0.25 mg まで減量することがで

きる。

表 9　高度腎機能障害を有する成人及び 12 歳以上の小児（POMC 欠損症（PCSK1 欠損症を含む）、LEPR 欠損症又は aHO）又は 16 歳以上の小児（BBS）における用量漸増法

週	**1 日投与量**	**注入液量**
第 1～2 週目	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 3 週目以降（0.5mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
有効性が不十分で、1 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回
有効性が不十分で、2 mg（1 日 1 回）忍容性が良好である場合	2.5 mg 1 日 1 回	0.25 mL 1 日 1 回
有効性が不十分で、2.5mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合	3 mg 1 日 1 回	0.3 mL 1 日 1 回

高度腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児（POMC 欠損症（PCSK1 欠損症を含む）、LEPR 欠損症又は aHO）又は 6 歳以上 16 歳未満の小児（BBS）

表 10 に従って用量漸増を行うこと。用量漸増は、個々の忍容性（4.4 項参照）及び臨床効果に基づき、増量及び減量の両方向で行うことができる。開始用量の 0.25 mg に忍容性が認められない場合は、投与を中止すること。

表 10　高度腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳以上の小児（POMC 欠損症（PCSK1 欠損症を含む）、LEPR 欠損症又は aHO）又は 6 歳以上 16 歳未満の小児（BBS）における用量漸増法

週	**1 日投与量**	**注入液量**
第 1～2 週目	0.25 mg 1 日 1 回	0.025 mL 1 日 1 回
第 3～4 週目（0.25mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合）	0.5 mg 1 日 1 回	0.05 mL 1 日 1 回
第 5 週目以降（0.5mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合）	1 mg 1 日 1 回	0.1 mL 1 日 1 回
有効性が不十分で、1 mg（1 日 1 回）の忍容性が良好である場合	2 mg 1 日 1 回	0.2 mL 1 日 1 回

高度腎機能障害を有する 6 歳未満の小児

高度腎機能障害を有する 6 歳未満の患者に対するセトメラノチド投与は検討されていない。用量漸増は、個々の忍容性（4.4 項参照）及び臨床効果（表 11）に基づき、増量及び減量の両方向で行うことができる。また、患者を注意深くモニタリングすること。開始用量の 0.25 mg に忍容性が認められない場合は、投与を中止すること。

表 11　高度腎機能障害を有する 6 歳未満の小児における用量漸増法

患者体重／週	1日投与量	注入液量
20 kg未満		
第1週目以降	0.25 mg 1日1回	0.025 mL 1日1回
20～30 kg未満		
第1～2週目	0.25 mg 1日1回	0.025 mL 1日1回
第3週目以降（有効性が不十分で、0.25 mgの忍容性が良好である場合）	0.5 mg 1日1回	0.05 mL 1日1回
30～40 kg未満		
第1～2週目	0.25 mg 1日1回	0.025 mL 1日1回
第3～4週目（有効性が不十分で、0.25 mg（1日1回）の忍容性が良好である場合）	0.5 mg 1日1回	0.05 mL 1日1回
第5週目以降（有効性が不十分で、0.5 mg（1日1回）の忍容性が良好である場合）	1 mg 1日1回	0.1 mL 1日1回
40 kg以上		
第1～2週目	0.25 mg 1日1回	0.025 mL 1日1回
第3～4週目（有効性が不十分で、0.25 mg（1日1回）の忍容性が良好である場合）	0.5 mg 1日1回	0.05 mL 1日1回
第5～6週目（有効性が不十分で、0.5 mg（1日1回）の忍容性が良好である場合）	1 mg 1日1回	0.1 mL 1日1回
第7週目以降（有効性が不十分で、1 mg（1日1回）の忍容性が良好である場合）	1.5 mg 1日1回	0.15 mL 1日1回

末期腎不全患者に対するセトメラノチド投与は検討されていない。セトメラノチドは末期腎不全患者に投与すべきではない（5.2 項参照）。

肝機能障害

肝機能障害を有する患者に対するセトメラノチド投与は検討されていない。セトメラノチドは肝機能障害を有する患者に投与しないこと。

小児集団（2 歳未満）

2 歳未満の小児におけるセトメラノチドの安全性及び有効性は確立されていない。データは得られていない。

高齢者

明らかな年齢に関連した差異は認められていないが、65 歳以上の高齢患者から得られたデータは、若年患者と異なる反応を示すかどうかを判断するには十分ではない。高齢者集団の治療において特別な注意が必要であることを示すエビデンスはない（5.2 項参照）。

投与方法

皮下投与用

セトメラノチドは、1 日 1 回、1 日の始まりに（覚醒時間中の空腹感の軽減を最大化するため）、食事の時間に関係なく注射すること。 セトメラノチドは腹部に皮下注射し、腹部内で注射する場所を毎日変更する。治療開始前に、針刺し事故や不完全な投与などの投与過誤のリスクを低減するため、医療従事者が患者に適切な注射手技について指導すること。図解付きの完全な投与手順については、パッケージリーフレットを参照すること。 セトメラノチドは、表 12 に示すシリンジ容量及び針ゲージを用いて投与すること。

表 12　セトメラノチドの用量別の投与用シリンジ及び針ゲージ

セトメラノチドの用量	シリンジ	針のゲージ及び長さ
用量：0.25 mg（0.025 mL 又は 2.5 単位）1 日 1 回	0.5（半分）単位刻みの 0.3 mL シリンジ	29～31 ゲージ 6～13 mm の針
用量：0.5～3mg（0.05～0.3 mL） 1 日 1 回	0.01 mL 目盛り付き 1 mL シリンジ	28～29 ゲージ 6～13 mm の針

IMCIVREE の取扱いに関する注意事項については、6.6 項を参照すること。

4.3　禁忌

有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対して過敏症を有する者。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

皮膚のモニタリング

セトメラノチドの薬理作用によって、全身の皮膚色素沈着の増加及び既存のほくろの暗色化を引き起こす可能性がある（4.8 項及び 5.1 項参照）。セトメラノチドの治療開始前及び治療期間中は、全身の皮膚検査を年 1 回実施し、既存及び新規の皮膚色素性病変をモニタリングすること。

心拍数及び血圧のモニタリング

セトメラノチド治療を受ける患者に対しては、来院ごとに（少なくとも 6 ヵ月おき）に、標準的な臨床診療の一環として心拍数及び血圧をモニタリングすること。

陰茎勃起の遷延

自発陰茎勃起がセトメラノチドを用いた臨床試験で報告されている（4.8 項参照）。陰茎の勃起が 4 時間以上続く場合は持続勃起症の治療の必要性を考慮し、救急医療機関を受診するよう指示すること。

うつ病

臨床試験では、セトメラノチドの投与を受けた患者でうつ病が報告されている（4.8 項参照）。うつ病の患者は、治療期間中、来院ごとにモニタリングすること。患者が自殺念慮又は自殺行

動を起こした場合は、治療中止を考慮すべきである。

aHO 患者における中枢性尿崩症

aHO 患者では、中枢性尿崩症（DI）／アルギニンバソプレシン（AVP）欠乏症などの関連疾患を合併する場合があり、これにより体液調節が障害され、高ナトリウム血症及び循環血液量減少のリスクが増大する。aHO に DI/AVP 欠乏症を合併する患者では、特にセトメラノチド治療に伴い生じうる体重の変化又は食事及び水分摂取量の変化時には、血清ナトリウム値、体液バランス及び水分補給状態を注意深くモニタリングすること。経口摂取量の減少時、併発疾患時又はカロリー制限を強化する期間中は、より厳密にモニタリングすること。併用療法の用量は必要に応じて調整すること。

aHO 患者における副腎機能不全

aHO 患者では、副腎皮質刺激ホルモン分泌障害による続発性副腎機能不全を含む、視床下部-下垂体機能障害を基礎疾患に有する場合がある。 視床下部又は下垂体疾患の既往を有する患者では、セトメラノチドの治療開始前に副腎機能を評価すること。副腎機能不全が判明している患者では、セトメラノチドの治療開始前にグルココルチコイド補充療法を適切に行うこと。倦怠感、低血圧、低血糖、悪心及び電解質異常を含む、副腎機能不全の臨床徴候についてモニタリングすること。 セトメラノチドの投与を受けている患者では、体重、代謝率、コルチゾール値又は栄養状態の変化により影響を受ける可能性のある併用薬をモニタリングすること。当該併用薬の用量は臨床上の必要に応じて調整すること。

小児患者

処方医師は、セトメラノチドの効果を定期的に評価する必要がある。成長期の小児では、体重減少が成長及び成熟に及ぼす影響を評価すること。処方医は年齢及び性別に応じた成長曲線を用いて成長（身長及び体重）をモニタリングすること。

添加剤

ベンジルアルコール

本剤は 1 mL 中にベンジルアルコール 10 mg を含有する。ベンジルアルコールはアレルギー反応を引き起こすことがある。

幼児（3 歳未満）では、ベンジルアルコールの蓄積によりリスクが増大する。2 歳の患者では、投与中に代謝性アシドーシスの徴候（頻脈、頻呼吸、錯乱）の有無を観察すること。

添加剤のベンジルアルコールが経時的に蓄積し、代謝性アシドーシスを引き起こす可能性があるため、妊娠中又は授乳中の患者にはそのリスクについて説明すること。

添加剤のベンジルアルコールが経時的に蓄積し、代謝性アシドーシスを引き起こすおそれがあるため、肝障害又は腎障害を有する患者には慎重に投与すること（4.2 項参照）。

ナトリウム
本剤に含まれるナトリウムは 1 回用量あたり 1 mmol 未満（23 mg）であり、実質的に「ナトリウム不含」とされている。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

相互作用試験は実施されていない。

In vitro 試験の結果から、セトメラノチドはチトクローム P450（CYP）輸送体と血漿蛋白質結合に関連する薬物動態学的相互作用の可能性が低いことが示された。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦でのセトメラノチドの使用成績はない。

動物試験では、生殖毒性に関して直接的な有害性は示されていない。しかし、妊娠ウサギにセトメラノチドを投与した結果、母動物の摂餌量が減少し、胚・胎児への影響が認められた（5.3 項参照）。

予防措置として、妊娠中の体重減少は胎児に危害を及ぼす可能性があるため、妊娠中又は妊娠を試みている間は IMCIVREE を開始すべきではない。

セトメラノチドを投与中の患者が安定した体重に達し、妊娠した場合には、非臨床データで催奇形性が示されなかったことから、セトメラノチドの投与継続を考慮すべきである。セトメラノチドを投与中で減量途中の患者が妊娠した場合は、セトメラノチドの投与を中止するか、妊娠中に推奨される体重増加を観察しながらセトメラノチドの用量を減量する必要がある。治療担当医師は、セトメラノチドの投与中の患者が妊婦した場合、妊娠期間中の体重を注意深くモニタリングすること。

妊娠中の患者には、添加剤であるベンジルアルコールによる潜在的なリスクについて助言すること（4.4 項参照）。

授乳

セトメラノチドがヒト乳汁に移行するかどうかは不明である。非臨床試験では、セトメラノチドは授乳期のラットの乳中に移行することが示された。哺育中の仔動物の血漿中には、定量可能なセトメラノチドは検出されなかった（5.3 項参照）。

新生児／乳児に対するリスクは除外できない。授乳を中止するか、IMCIVREE 治療を中止するかは、母乳栄養の有益性及び母親に対する治療上の有益性を考慮に入れて決定しなければならない。

授乳中の患者には、添加剤のベンジルアルコール（4.4 項参照）による潜在的リスクについて助言すること。

受胎能

受胎能に対するセトメラノチドの影響に関するヒトのデータは得られていない。動物試験では、生殖能に関する有害作用は示されなかった。

4.7 自動車運転及び機械操作に対する影響

IMCIVREE は、傾眠のため、自動車運転及び機械操作能力に影響を及ぼさない、または及ぼすとしてもわずかである。

4.8 好ましくない作用

安全性プロファイルの概要

最も多く認められた副作用は、色素過剰症（66%）、注射部位反応（45%）、悪心（36%）及び頭痛（19%）であった。

副作用の一覧表

臨床試験及び市販後調査で認められた副作用を器官別大分類及び発現頻度別に以下に示す。MedDRA の頻度分類では、非常によくみられる（1/10 以上）、よくみられる（1/100 以上 1/10 未満）、まれにみられる（1/100 以上 1/100 未満）と定義されている。

表 13 副作用

MedDRA 器官別大分類	頻度		
	非常によくみられる	よくみられる	まれ
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	メラノサイト性母斑	-	異形成母斑
血液およびリンパ系障害	-	好酸球増加症	-
代謝および栄養障害	-	-	食欲障害、口渇
精神障害	-	うつ病、不眠症、性的興奮障害、リビドー亢進	睡眠障害、悪夢、リビドー減退
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	傾眠、片頭痛、嗅覚錯誤、味覚不全
眼障害	-	-	強膜変色
耳および迷路障害	-	-	回転性めまい

血管障害	-	-	ほてり
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	あくび、鼻漏、咳嗽
胃腸障害	悪心、嘔吐	下痢、腹痛、口内乾燥、消化不良、便秘、胃食道逆流性疾患、鼓腸	腹部膨満、腹部不快感、流涎過多
肝胆道系障害	-	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、血中アルカリホスファターゼ増加
皮膚および皮下組織障害	色素過剰症 [a]	そう痒症、発疹、皮膚乾燥、皮膚病変、脱毛症	紅斑、皮膚線条、多汗症、後天性リポジストロフィー、蕁麻疹、皮膚剥脱、毛髪変色、爪変色、黒色表皮腫
筋骨格系および結合組織障害	-	背部痛、筋肉痛、筋痙縮	筋骨格痛、筋痙縮、四肢痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加
生殖系および乳房障害	自発陰茎勃起 [b]、勃起増強 [b]	外陰腟不快感 [c]	女性の性的興奮障害 [c]、性器疼痛、性器不快感、女性生殖器障害 [c]、性器知覚過敏、月経困難症 [c]
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応 [a]、疲労	無力症、疼痛	温度変化不耐症、悪寒

a グループ語（「選択された副作用」にすべての用語を示す）
b 母数は男性のみ
c 母数は女性のみ

選択された副作用

注射部位反応

注射部位反応は、セトメラノチド投与を受けた患者の 45%に認められた。主な注射部位反応は、注射部位紅斑（26%）、注射部位そう痒感（20%）、注射部位硬結（15%）、注射部位疼痛（15%）であった。これらの副作用はほとんどが軽度で、持続期間は短く、進行は認められず、投与中止に至ることもなかった。注射部位反応には、注射部位の紅斑、そう痒感、浮腫、疼痛、硬結、内出血、腫脹、出血、過敏反応、血腫、結節、変色、刺激感、熱感、肥厚、腫瘤及び蕁麻疹等が含まれる。

色素過剰症

皮膚の暗化は、セトメラノチド投与を受けた患者の 66%に認められた。これは全般的に、投与開始から 2～3 週間以内に起こり、投与期間にわたって持続し、投与中止後に消失した。この皮膚の暗化は、MC1 受容体の刺激に起因する機序に基づく。色素過剰症には、皮膚色素過剰、皮膚変色、雀卵斑、黒子、斑、黒皮症、色素沈着障害、日光黒子、カフェ・オ・レ斑、爪色素沈着、口唇色素沈着、舌色素沈着、歯肉色素過剰、歯肉変色及び口腔内色素沈着等が含まれる。

胃腸障害

悪心及び嘔吐は、セトメラノチド投与を受けた患者のそれぞれ 36%及び 17%に報告された。悪心及び嘔吐は全般的に投与開始時（最初の 1 ヵ月以内）に発現し、軽度であり、投与中止に至ることはなかった。これらの作用は一過性であり、推奨される連日注射のコンプライアンスに影響を及ぼすことはなかった。

陰茎勃起

自発陰茎勃起及び勃起増強が、セトメラノチド投与を受けた男性患者のそれぞれ 14%及び 13%に報告された。このうち、緊急の医学的評価を要する（4 時間を超える）勃起の増強はいずれの患者でも報告がなかった（4.4 項参照）。この作用は、メラノコルチン 4（MC4）受容体の神経刺激によるものと考えられる。

小児患者

合計 291 例の小児患者（2 歳以上 6 歳未満：15 例、6 歳以上 12 歳未満：98 例、12 歳以上 18 歳未満：178 例）がセトメラノチドの投与を受けた。副作用の頻度、種類及び重症度は、成人と小児集団で同様であった。

副作用疑いの報告

医薬品の承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、当該医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に記載されている各国の報告制度を通じて、副作用の疑いを報告するよう求められている。

4.9 過量投与

セトメラノチドの過量投与による症状としては、悪心及び陰茎勃起が含まれる可能性がある。過量投与が生じた場合は、患者の臨床徴候及び症状に応じて適切な支持療法を開始すること。過量投与時には、48 時間、または臨床的に必要と判断される期間にわたり、血圧及び心拍数を定期的にモニタリングすること。

目次

1.7 同種同効品一覧表.....2

1.7 同種同効品一覧表

本邦においては、『後天性視床下部性肥満』を適応症とする既承認の医薬品はなく、したがって本剤に関しての同種同効品はない。

目次

略語一覧 2
1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果（案）に関連する注意の設定根拠 10
1.8.2.1 効能又は効果（案） 10
1.8.2.2 効能又は効果（案）に関連する注意 10
1.8.2.3 設定根拠 10
1.8.2.3.1 疾患又は病態 10
1.8.2.3.2 現行の治療法 10
1.8.2.3.3 イムシブリーによる治療 11
1.8.3 用法及び用量（案）及び用法及び用量（案）に関連する注意の設定根拠 14
1.8.3.1 用法及び用量（案） 14
1.8.3.2 用法及び用量（案）に関連する注意 14
1.8.3.3 設定根拠 15
1.8.3.3.1 後天性視床下部性肥満患者を対象としたピボタル第 3 相試験（RM-493-040 試験） 15
1.8.3.3.1.1 試験デザイン（用法及び用量） 15
1.8.3.3.1.2 有効性 16
1.8.3.3.1.3 安全性 16
1.8.3.3.2 腎機能障害患者における用量調節 16
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 18

表一覧

表 1.8.3-1 Setmelanotide の QD 投与スケジュール 15

最新の添付文書を参照すること

略語一覧

略語	定義（英語）	定義（日本語）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HO	Hypothalamic obesity	視床下部性肥満
LTE	Long-term extension	長期継続投与
MC4R	Melanocortin-4 receptor	メラノコルチン 4 型受容体
MSH	Melanocyte-stimulating hormone	メラノサイト刺激ホルモン
PPL	POMC, PCSK1, and LEPR (collectively)	POMC 欠損、PCSK1 欠損及び LEPR 欠損の総称
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
QD	Once daily	1 日 1 回
RDO	Rare diseases of obesity (including genetic, syndromic, or acquired diseases)	希少な肥満疾患（遺伝性、症候性及び後天性疾患を含む）
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高濃度到達時間
Vz/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相における見かけの分布容積

注：本概要では以下の用語を使用する。

- 「参加者」は、setmelanotide の臨床試験に参加した肥満の他は健康な被験者及び RDO（遺伝性、症候性、後天性を含む）患者の両方を含む集団を指す。
- 「患者」は、setmelanotide の臨床試験に参加した RDO（遺伝性、症候性、後天性を含む）を有する集団を指す。
- 「被験者」は、setmelanotide の臨床試験に参加した肥満の他は健康な集団を指す。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

イムシブリー皮下注 10 mg（以下、本剤）の添付文書案を以下に示す。

202X 年 X 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87 2499

貯法：2～8℃で保存
有効期間：3 年

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

メラノコルチン 4 型受容体（MC4R）作動薬
セトメラノチド酢酸塩注射剤

イムシブリー®皮下注 10 mg

IMCIVREE® for subcutaneous injection

承認番号	
販売開始	

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	イムシブリー皮下注 10 mg
有効成分	1 バイアル（1 mL）中 セトメラノチド酢酸塩 13.3 mg（セトメラノチドとして 10.0 mg）
添加剤	1 バイアル（1 mL）中 mPEG-2000-DSPE 100 mg D-マンニトール 11 mg ベンジルアルコール 10 mg カルメロースナトリウム 8 mg フェノール 5 mg エデト酸ナトリウム水和物 1 mg pH 調整剤 適量

（注）mPEG-2000-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ナトリウム塩

3.2 製剤の性状

販売名	イムシブリー皮下注 10 mg
外観	澄明~わずかに乳白色、無色~微黄色の溶液
pH	5～6
浸透圧比	約 1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

後天性視床下部性肥満

6. 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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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］		
	20 kg 以上 25 kg 未満	0.5［0.05］	1.0［0.1］	1.5［0.15］	2.0［0.2］	
	25 kg 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］	

7.2 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。

7.3 中等度（eGFR: 30～59 mL/min/1.73 m^2）又は高度（eGFR：15～29 mL/min/1.73 m^2）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。

7.3.1 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。［9.2.1、16.6.1 参照］

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］

7.3.2 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。［9.2.1、16.6.1 参照］

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］

7.3.3 中等度又は高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。［9.2.1、16.6.1 参照］

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］

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与により、全身の皮膚色素沈着の増加やほくろの濃色化があらわれることがある。本剤の投与開始前及び投与中は定期的に全身の皮膚を観察すること。

8.2 本剤の臨床試験で自発陰茎勃起や勃起増強が報告されている。勃起が 4 時間以上持続する場合は、持続勃起症の可能性があるため、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。持続勃起症に対する処置が遅延すると、陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがある。［11.1.1 参照］

8.3 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。

・本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。
・自己投与を行う場合には、あらかじめ投与方法に関する十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性及びその対処法について患者又はその保護者が十分に理解し、患者自ら又はその保護者が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。
・自己投与の適用後、本剤による副作用の発現が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し、速やかに医療機関へ連絡し、その後の自己投与の再開の可否については医師の判断に従うよう患者又はその保護者に指導すること。また、本剤投与後に異常が認められた場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。
・使用済みの注射器を再使用しないよう患者又はその保護者に注意を促すとともに、安全な廃棄方法について十分に指導すること。

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 バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）のある患者

本剤投与中は、血清ナトリウム値、体重、水分摂取量等を注意深く観察すること。必要に応じてバソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）に対する治療薬の用量調節を行うこと。本剤による体重低下作用及び胃腸障害による水分摂取量の低下により、血中電解質が変動し、バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 副腎機能不全のある患者

本剤投与中は、急性副腎皮質機能不全に関連する症状・徴候の発現に注意し、急性副腎皮質機能不全が疑われる場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するとともに、適切な糖質コルチコイド製剤による治療を行うこと。本剤投与による胃腸障害により、糖質コルチコイド製剤の経口投与が困難となる可能性があるため、必要に応じて非経口投与等の適切な対応を検討すること。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度又は高度腎機能障害患者（eGFR：15～59 mL/min/1.73 m^2）

腎機能の程度及び年齢に応じて本剤の投与量を調節すること。本剤の曝露量が上昇するおそれがある。また、6 歳未満の患者に対しては、本剤投与の適否を慎重に検討すること。［7.3、16.6.1 参照］

9.2.2 末期腎不全患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m^2 未満）

投与しないことが望ましい。本剤の曝露量が著しく上昇するおそれがある。また、末期腎不全患者を対象とした有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

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。ウサギでは、本剤の臨床用量における曝露量の 0.76 倍以上に相当する曝露量で母動物の摂餌量及び体重低値に伴う吸収胚数及び着床後胚損失率の高値、生存胎児数の低値、並びに胎児体重低値が認められている。

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。動物試験（ラット）で乳汁移行が認められている。

9.7 小児等

4 歳未満の小児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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

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 持続勃起症（頻度不明）

メラノコルチン 4 型受容体（MC4R）活性化作用に基づく持続勃起症があらわれることがある。［8.2 参照］

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満
皮膚および皮下組織障害	色素過剰症[注1]	そう痒症 発疹 皮膚乾燥 皮膚病変 脱毛症	紅斑 皮膚線条 多汗症 後天性リポジストロフィー 蕁麻疹 皮膚剥脱 毛髪変色 爪変色 黒色表皮腫
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応[注1] 疲労	無力症 疼痛	温度変化不耐症 悪寒
胃腸障害	悪心 嘔吐	下痢 腹痛 口内乾燥 消化不良 便秘 胃食道逆流性疾患 鼓腸	腹部膨満 腹部不快感 流涎過多
肝胆道系障害		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 血中ビリルビン増加 γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 肝酵素上昇 血中アルカリホスファターゼ増加
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	傾眠 片頭痛 嗅覚錯誤 味覚不全
生殖系および乳房障害	自発陰茎勃起[注2] 勃起増強[注2]	外陰腟不快感[注3]	女性の性的興奮障害[注3] 生殖器痛 性器不快感 女性生殖器障害[注3] 性器知覚過敏 月経困難症[注3]
精神障害		うつ病 不眠症 性的興奮障害 リビドー亢進	睡眠障害 悪夢 リビドー減退
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	メラノサイト性母斑		異形成母斑
血液およびリンパ系障害		好酸球増加症	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛 背部痛 筋肉痛	筋骨格痛 筋痙縮 四肢痛 血中クレアチンホスホキナーゼ増加
呼吸器、胸郭および縦隔障害			あくび 鼻漏 咳嗽
眼障害			強膜変色
血管障害			ほてり
耳および迷路障害			回転性めまい
代謝および栄養障害			食欲障害 口渇

注 1 グループ化用語：
色素過剰症は、皮膚色素過剰、皮膚変色、雀卵斑、黒子、斑、黒皮症、色素沈着障害、日光黒子、カフェ・オ・レ斑、爪色素沈着、口唇色素沈着、舌色素沈着、歯肉色素過剰、歯肉変色、及び口腔内色素沈着を含む。
注射部位反応は、注射部位関連事象として紅斑、そう痒感、浮腫、疼痛、硬結、内出血、腫脹、出血、過敏反応、血腫、結節、変色、刺激感、熱感、肥厚、腫瘤、及び蕁麻疹を含む。

注 2 分母は男性のみ

注 3 分母は女性のみ

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与約 15 分前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻すこと。

14.1.2 投与前に異物等がないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 注射部位は腹部、大腿部、上腕部とし、毎回注射箇所を変更すること。皮膚に異常がある部位（発赤、腫脹等）やほくろには注射しないこと。

14.2.2 注射ごとに新たなシリンジを用いること。

14.2.3 1 つのバイアルを複数の患者に使用しないこと。

14.3 薬剤交付時の注意

患者又はその保護者に以下の内容を指導すること。

- 患者が家庭で保存する場合は、冷蔵庫内（2～8℃）で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 30 日以内に使用すること。
- 開封後は、使用期限を超えない範囲で 28 日以内に使用し、使用後の残液は破棄すること。
- 光の影響を防ぐために、バイアルは外箱に入れ

た状態で保存すること。
- 凍結した場合又は30℃超で保存した場合は廃棄すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットを用いた26週間反復投与毒性試験及びサルを用いた39週間反復投与毒性試験において、添加剤であるmPEG-2000-DSPE投与時に、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化（ラット）及び脳脈絡叢での泡沫状マクロファージ集簇（サル）が認められた。これらの所見は、本剤の臨床用量（3.0 mg/日）投与時の5～60倍のmPEG-2000-DSPEを投与した際に認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

肥満を有する健康成人に本剤2.0 mgを1日1回1週間皮下投与し、その後本剤3.0 mgを1日1回11週間皮下投与したときの投与1日目及び投与12週目におけるセトメラノチドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。投与12週目におけるセトメラノチドの蓄積比はC_{max}が1.29、$AUC_{0\text{-}24h}$が1.31であった（外国人データ）[1]。

用量（mg）	例数	評価時点	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
2.0	6	1日目	19.7±2.80	253±35.4	8.5 [6.0, 10.0]	6.18±0.61
3.0	6	12週目	37.9±5.31	495±83.3	8.0 [3.0, 9.0]	7.11±1.00

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値［範囲］

16.1.2 母集団薬物動態解析

健康成人、後天性視床下部性肥満患者等513例から得られた血漿中セトメラノチド濃度に基づく母集団薬物動態解析の結果、18歳以上及び6歳以上18歳未満の後天性視床下部性肥満患者に本剤3.0 mgを1日1回反復投与したときの定常状態におけるセトメラノチドの薬物動態パラメータは以下のとおり推定された[2]。

年齢	用量（mg）	例数	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（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%）

母集団薬物動態解析に基づくシミュレーションにより、6歳未満の後天性視床下部性肥満患者の用法・用量における体重区分別の1回用量を1日1回反復皮下投与したときの定常状態におけるセトメラノチドの薬物動態パラメータは以下のとおり推定された[3]。

年齢	体重	1回用量（mg）	例数	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng･h/mL）
6歳	15kg以上	1.5	2000	69.7	942
未満	20kg未満			[47.2, 103]	[584, 1550]
	20kg以上25kg未満	2.0	2000	79.2 [53.4, 115]	1040 [637, 1680]
	25kg以上30kg未満	2.5	2000	89.9 [59.8, 131]	1120 [713, 1820]
	30kg以上56.5kg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］

16.3 分布

セトメラノチドのヒト血漿タンパク結合率は79.1%であった（*in vitro*）。
母集団薬物動態解析の結果、セトメラノチドの見かけの分布容積（平均値）は73.9 Lと推定された[4]、[5]。

16.4 代謝

セトメラノチドは、ヒトの肝ミクロソーム、肝細胞及び腎ミクロソームにより代謝を受けなかった（*in vitro*）[6]。

16.5 排泄

本剤3.0 mgを1日1回皮下投与したとき、本剤投与量に対するセトメラノチド未変化体の投与24時間後までの累積尿中排泄率は39.1%であった（外国人データ）[7]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害を有する患者

腎機能障害の程度の異なる治験参加者（eGFRによる分類）に本剤2.0 mgを単回皮下投与したときのセトメラノチドの薬物動態を、腎機能が正常な治験参加者（eGFR 90mL/min/1.73 m^2以上）と比較検討した結果は以下のとおりであった（外国人データ）[8]。［7.3、9.2.1参照］

腎機能	C_{max}（ng/mL） 幾何平均値の比［90%信頼区間］	AUC_{last}（ng･h/mL） 幾何平均値の比［90%信頼区間］
軽度/正常（軽度：eGFR 60～89mL/min/1.73 m^2）	1.04 [0.83, 1.30]	1.15 [0.96, 1.37]
中等度/正常（中等度：eGFR 30～59mL/min/1.73 m^2）	0.97 [0.78, 1.20]	1.35 [1.13, 1.61]
高度/正常（高度：eGFR 15～29mL/min/1.73 m^2）	1.13 [0.91, 1.41]	1.86 [1.55, 2.23]

参加者数：正常（7例）、軽度（8例）、中等度（9例）、高度（8例）

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相試験（jRCT2041230156）

4歳以上の後天性視床下部性肥満患者[注4]142例（日本人12例）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤（94例、うち日本人8例）又はプラセボ（48例、うち日本

人 4 例）を 1 日 1 回、最長 60 週間皮下投与した。本剤の開始用量は 0.5 mg とされ、最長 8 週間の用量漸増期において年齢及び体重に応じて 1.5～3.0 mg を上限として忍容性に応じて漸増し、その後 52 週間（治療期）投与した。

注 4 肥満に関する組入れ基準は、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）

最初に登録された 120 例が治療期（52 週間）の投与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（日本人 0 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した。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 変化率の結果は以下のとおりであり、プラセボに対する本剤の優越性が示された[9]。

表 1：ベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率（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/m²）	36.8±9.3（39）	35.7±9.2（81）
治療期 52 週時の BMI（kg/m²）	38.0±10.1（37）	28.6±7.4（73）
ベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率（%）a)	3.3 ［-0.6, 7.2］	-16.5 ［-19.3, -13.8］
プラセボ群との群間差（%）a) b)	-19.8［-24.6, -15.1］	

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）を説明変数とした共分散分析モデルを適用し、Rubin's rule を用いて算出された

b) p<0.0001、有意水準両側 5%

また、試験に組み入れられた全治験参加者 142 例（日本人 12 例を含む）で構成される 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 変化率は以下のとおりであった[9]。

表 2：ベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率（All Patient Cohort：mITT 集団）

	プラセボ群（48 例）	本剤群（94 例）
ベースラインの BMI（kg/m²）	36.4±8.8（48）	36.0±9.2（94）
治療期 52 週時の BMI（kg/m²）	37.2±9.5（46）	29.0±7.5（85）
ベースラインから治療期 52 週時までの BMI 変化率（%）a)	2.4 ［0.6, 4.3］	-16.4 ［-19.3, -13.4］
プラセボ群との群間差（%）a)	-18.8［-22.3, -15.3］	

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）、日本人/非日本人を説明変数とした共分散分析モデルを適用し、Rubin's rule を用いて算出された

すべての治験参加者における副作用の発現割合は、本剤群で 88.3%（83/94 例）、プラセボ群で 68.8%（33/48 例）であった。本剤群の主な副作用は皮膚色素過剰 54.3%（51/94 例）、悪心 50.0%（47/94 例）、嘔吐 29.8%（28/94 例）、注射部位反応 23.4%（22/94 例）、頭痛 18.1%（17/94 例）、注射部位紅斑 17.0%（16/94 例）、注射部位そう痒感 16.0%（15/94 例）、メラノサイト性母斑 13.8%（13/94 例）、下痢 12.8%（12/94 例）、食欲減退、注射部位疼痛各 11.7%（11/94 例）であった[10]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

後天性視床下部性肥満では、視床下部の形態学的損傷によりメラノコルチン 4 型受容体（MC4R）経路のシグナル伝達が障害され、その結果、過食やエネルギー消費量の低下が生じ、急激な体重増加が引き起こされる。本剤は MC4R のアゴニストであり、MC4R を活性化させることにより、食欲の抑制やエネルギー消費量の亢進を引き起こし、後天性視床下部性肥満に対して体重減少作用を示すと考えられる[11)、12)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

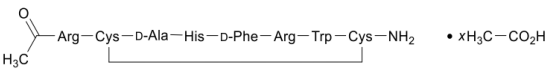
一般的名称：セトメラノチド酢酸塩（Setmelanotide Acetate）（JAN）

化学名：N^2-Acetyl-L-arginyl-L-cysteinyl-D-alanyl-L-histidyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophyl-L-cysteinamide, cyclic (2→8)-disulfide acetate

分子式：$C_{49}H_{68}N_{18}O_9S_2 \cdot x CH_3COOH$

分子量：1117.32（無水物、遊離塩基として）

化学構造式：



性状：白色～灰白色の粉末である。

20. 取扱い上の注意

遮光のため、外箱に入れて保存すること。

21. 承認条件

（申請時ブランク）

22. 包装

1mL [1 バイアル]

23. 主要文献

1) 社内資料：RM-493-026 試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.2.2.1.1.2.6）

2) 社内資料：●［準備中］

3) 社内資料：○［準備中］

4) 社内資料：ヒト、ラット、マウス及びサル血漿タンパク結合試験（△年△月△日承認、CTD 2.6.4.4.1.2）

5) 社内資料：母集団 PK モデルの改訂 5（△年△月△日承認、CTD 2.7.2.3.3.6）

6) 社内資料：薬物動態試験－代謝（△年△月△日承認、CTD 2.4.3.4）

7) IMCIVREE 添付文書

8) 社内資料：RM-493-029 試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.2.2.1.3.1.1）
9) 社内資料：RM-493-040 試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.6.11.2）
10)社内資料：RM-493-040 試験（△年△月△日承認、CTD 2.7.4.2.2）
11) Hansen HH, et al. : Mol Metab. 2021; 47: 101171.
12) Kumar KG, et al. : Peptides. 2009; 30(10): 1892-900.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

リズムファーマ株式会社
〒100-0004
東京都千代田区大手町 1-9-2 大手町フィナンシャルシティグランキューブ 3 階
コールセンター メディカルインフォメーション
フリーダイヤル：0120-XXX-XXX

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

リズムファーマ株式会社
東京都千代田区大手町 1-9-2 大手町フィナンシャルシティグランキューブ 3 階

1.8.2 効能又は効果（案）及び効能又は効果（案）に関連する注意の設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果
後天性視床下部性肥満

1.8.2.2 効能又は効果（案）に関連する注意

（該当なし）

1.8.2.3 設定根拠

1.8.2.3.1 疾患又は病態

視床下部性肥満（HO）は、視床下部の損傷や機能障害に伴い、急激かつ重大で難治性の体重増加及び過食をもたらす深刻な疾患である。後天性 HO は、米国で約 5,000～10,000 人の患者に影響を及ぼし、EU 及びその他の地域でも同様の発症率及び有病率であると考えられている。日本脳腫瘍登録及び日本脳神経外科学会が公表している原発性脳腫瘍データに基づくと、日本における HO の患者数は約 5,000～12,000 人と推定されている。頭蓋咽頭腫は、日本全国で登録された原発脳腫瘍全体の約 2.2%を占め、そのうち 55%が開頭術又は経鼻手術後に HO を発症する。

後天性 HO は、視床下部の損傷後に発症し、こうした損傷の原因として最も多いのは腫瘍（例：頭蓋咽頭腫、神経膠腫、下垂体腺腫、過誤腫）及び／又は腫瘍の治療に用いられる手術若しくは放射線療法である。その他の稀な損傷の原因には、サルコイドーシス等の視床下部の炎症性疾患又は外傷性脳損傷が挙げられる。頭蓋咽頭腫は、現在、後天性 HO の発症に関連する最も一般的な腫瘍であり、小児頭蓋内腫瘍の 5%～15%を占め、発症時期のピークは小児期［10～19 歳（29%)］と成人期［30～49 歳（25%)］の合計 2 回ある。視床下部に関与する可能性のある他の疾患では、一部の患者に肥満がみられるが、これは視床下部の発達異常に起因すると推測されている。これらの疾患には、中隔視神経形成異常症、視神経低形成、小児期発症型複合下垂体ホルモン欠損症（又は複数下垂体ホルモン欠損症)、及び下垂体茎遮断症候群が含まれる。これらの疾患を有する患者は、下垂体及び／又は視床下部の発達異常に起因する内分泌障害の程度が多様であり、成長、発達及び生存に重大な影響を及ぼす可能性がある。

HO 患者は、基礎疾患の種類に関わらず、急激で重症かつ持続性の体重増加を特徴とする進行の早い肥満症を発症し、これは一般に生活習慣や医学的介入が奏効しない。

HO 患者における体重増加は、損傷後 6～12 ヵ月間が最も劇的であり、その後プラトー状態に達するまで 8～12 年間持続する。過食症は患者の約 50%～70%に発症し、エネルギー消費量減少に起因する無気力のほか、うつ病から攻撃的行動まで幅広い心理社会的障害を伴う。

1.8.2.3.2 現行の治療法

米国及び EU では setmelanotide の適応が拡大され、FDA は 2026 年 3 月 19 日に、EMA は 2026

年 4 月 30 日に 4 歳以上の後天性 HO 患者に対する適応を承認したが、日本では後天性 HO に対する特異的な治療法は承認されていない。臨床における薬物療法として挙げられるのは、交感神経刺激薬、ソマトスタチンアナログによるインスリン分泌抑制、メトホルミンとフェノフィブラートの併用療法、ジアゾキシドとメトホルミンの 2 剤併用療法、中枢神経系（CNS）刺激薬及びメラトニン等である。しかし、これらの薬剤による治療の結果は明確な結論に至っておらず、概して不十分である。近年の研究では、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体アゴニスト及びトリプルモノアミン再取り込み阻害薬テソフェンシンが、一部の HO 患者において体重減少をもたらす可能性が示唆されているが、これらの研究はいずれも規模が小さく、観察期間も短期間である。さらに、HO 患者を対象に実施された GLP-1（エキセナチド）のプラセボ対照試験 2 試験では、いずれも主要評価項目が達成されなかった。最初の試験では、36 週時点における体格指数（BMI）の平均変化率（主要評価項目）は、エキセナチド群で 1.7%増加、プラセボ群で 3.5%増加であり、有意差は認められなかった（p=0.40）。2 試験目では、26 週時点における体重の平均変化量（主要評価項目）は、エキセナチド群で 3.8 kg（10.2%）減少、プラセボ群で 1.6 kg（4.3%）減少であり、こちらも有意差は認められなかった（p=0.11）。

以上より、食欲・満腹中枢の調節経路及び HO のメカニズムは十分に解明されているものの、日本では食事療法や運動療法が奏効しない HO に対する根治療法は依然として存在しない。

1.8.2.3.3 イムシブリーによる治療

後天性 HO 患者に対する setmelanotide の有効性は、単一かつ十分に管理された試験である RM-493-040 試験（日本人 12 例を含む All Patient Cohort での解析結果）によって、強いエビデンスが示されている。確証的エビデンスには、非臨床モデルにおける setmelanotide の作用機序に関するデータ、承認済みの適応症［PPL（POMC 欠損、PCSK1 欠損及び LEPR 欠損の総称）及びバルデー・ビードル症候群］のデータ、第 2 相試験（RM-493-030 試験）のデータ、後天性 HO 患者を対象とした長期データ（RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験）、並びにイタリア及びフランスで実施された早期アクセスプログラムで setmelanotide 投与を受けたリアルワールドデータが含まれる。

後天性 HO 患者を対象とした第 3 相試験（RM-493-040 試験）、第 2 相試験（RM-493-030 試験）、及び長期継続投与（LTE）試験（RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験）のデータと早期アクセスプログラムで setmelanotide 投与を受けた患者の結果と合わせると、試験間で高い一貫性が認められ、α-メラノサイト刺激ホルモン（α-MSH）欠乏状態で予測される α-MSH アナログへの作用機序とも一致している。これらの蓄積されたエビデンスは、後天性 HO 患者に対する setmelanotide の有効性を強く支持するものである。

第 3 相試験（RM-493-040 試験）において、52 週間にわたり setmelanotide を投与した結果、後天性 HO の主要な症状である体重及び空腹感／過食症に対し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果が認められ、本試験は有効性の主要評価項目及び 3 つの主要な副次評価項目をすべて達成した。

- 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときの BMI のベースラインからの平均変化率は、setmelanotide 群でプラセボ群より 16.35%低く、統計学的に有意（p<0.0001）かつ臨床

的に意味のある（5%以上）低下を示し、本試験の主要評価項目を達成した。BMI に対する setmelanotide の効果は、感度分析及び年齢、性別、人種、民族及び地域別の解析でも一貫していた。さらに、一貫性解析では日本人患者で認められた治療効果は全患者で認められた治療効果の 69.0%であった。この結果は、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%以上を十分に満たすものであり、信頼性が高いと考えられる（表 2.7.6.11-22）。なお、AII Patient Cohort を対象とした欠測値を補完しない解析（表 2.7.6.11-23）、最初に登録された 120 例（日本人症例を含まず）で構成される Pivotal Cohort を対象とした解析（表 2.7.6.11-3、表 2.7.6.11-4）においても、主要評価項目において、プラセボに対する setmelanotide の優越性が示された。

- 52 週間の治療レジメンを終了後、BMI が 5%以上低下した成人又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した小児の割合は、プラセボ群と比較して setmelanotide 群で統計学的に有意（$p<0.0001$）に高く（setmelanotide 群 80.87%、プラセボ群 23.46%）、本試験の第 1 の主要な副次有効性評価項目を達成した。この効果は、年齢、性別、人種、民族及び地域別の解析でも一貫していた。さらに、一貫性解析では日本人患者で認められた治療効果は全患者で認められた治療効果の 62.74%であり、十分な信頼性が示された。
- 同様に、BMI が 5%以上低下した全患者の割合は、プラセボ群と比較して setmelanotide 群で統計学的に有意（$p<0.0001$）に増加し（setmelanotide 群 77.16%、プラセボ群 10.63%）、本試験の第 2 の主要な副次評価項目を達成した。年齢、性別、人種、民族及び地域別の解析においても一貫しており、一貫性解析においても、日本人患者で認められた治療効果は、全患者で認められた治療効果の 94.37%であり、十分な信頼性が示された。さらに、BMI の臨床的に意味のある低下が認められた患者の割合については、より厳格に 10%、15%及び 20%以上低下の閾値を適用した場合でも、setmelanotide の顕著な効果は維持された（$p<0.0001$）。
- 52 週間の治療レジメンを終了後、setmelanotide 群での最高空腹感スコアはプラセボ群よりも 1.19 ポイント低く、その差は統計学的に有意（$p= 0.0015$）であり、第 3 の主要な副次評価項目を達成した。この効果は、年齢、性別、人種、民族及び地域別の解析でも概ね一貫して認められた。日本人患者で認められた治療効果は、全患者で認められた治療効果の 44.86%であり、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を上回らなかったものの、全体集団と治療効果の方向性は一致しており、日本人集団と非日本人集団の間で臨床的に意味のある差を示すものではないと考えられる。Setmelanotide による空腹感に対する良好な影響と一致して、12 歳以上の患者及び自己申告が困難な患者での過食症状複合スコアでも統計学的に有意な低下（$p\leq0.0189$）が認められた。

BMI に対する効果と同様に、setmelanotide 群での BMI Z スコア（$p<0.0001$）及び腹囲（$p<0.0001$）は統計学的に有意に改善した。さらに、収縮期血圧及び拡張期血圧の有意な低下（$p<0.05$）、並びに脂質レベル及び HbA1c の改善［$p<0.05$（総コレステロール：$p=0.0546$ を除く）］も認められた。重要な点として、setmelanotide は体重及び過食症状の両方を改善することで、患者自身の QOL 評価でも統計学的に有意な改善効果を示した［IWQOL-Lite（18 歳以上の患者）：$p<0.0002$、IWQOL-Kids（11 歳以上 18 歳未満の患者）：$p=0.0056$］。

本試験での後天性 HO 患者の体重及び空腹感に対する setmelanotide の顕著な効果は、同試験に参加した患者及びその介護者の同意を得て実施された試験終了時の質的インタビューの結果によって裏付けられている。なお、インタビューを受けた setmelanotide 群の 23 例中 22 例が、試験期間中に体重及び空腹感の両方の減少を実感し、さらに疼痛の軽減及びエネルギー消費量の改善などの身体的変化も認められた。これらは身体活動への意欲及び能力の向上と関連していた。空腹感の減少は多方面にわたるベネフィットをもたらし、自己肯定感の向上、社会的活動及び家族の活動やその他の人間関係、並びに集中力／注意力に対する好影響が報告された。空腹感及び体重が減少したと報告した参加者全員が、この変化には非常に意味があり、自分又は子供（及び家族）が以前より「正常な」生活を送ることができるようになったと報告した。

第 3 相試験で認められた良好な効果は、第 2 相試験（RM-493-030 試験）においても認められた。Setmelanotide を 16 週間投与した結果、BMI の平均値は 14.906%低下し、95%信頼区間（CI）が 0 を含まなかったことから、ベースラインからの変化量は統計学的に有意であることが示された。また、16 週間の setmelanotide 投与により、成人患者（18 歳以上）では BMI がベースラインから 5%以上低下又は 18 歳未満の患者では BMI の Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した割合は 88.9%であり、統計学的に有意（$p<0.0001$）であった。さらに、ベースラインから BMI が 5%以上低下した患者の割合も 88.9%であり、この結果も統計学的に有意（$p<0.0001$）であった。最後に、12 歳以上の患者を対象とした RM-493-030 試験では、16 週間の setmelanotide 投与により、最高空腹感スコアの平均値は 2.922 ポイント低下し、90% CI が 0 を含まなかったことから、この結果も統計学的に有意であることが示された。

Setmelanotide の長期有効性は、第 3 相試験（RM-493-040）で最初に setmelanotide 群に無作為化され、最長 120 週間にわたり setmelanotide の投与を受けた患者の結果、及び第 2 相試験（RM-493-030 試験）から LTE 試験に組み入れられ、最長 144 週（2.5 年以上）にわたり setmelanotide 投与を受けた患者の結果によって支持されている。

第 3 相試験及び第 2 相試験で認められた setmelanotide の良好な効果は、イタリア及びフランスで実施された早期アクセス試験で 16 週間から 9 ヵ月間にわたり setmelanotide 投与を受けた後天性 HO 患者における解析結果によっても裏付けられており、これらの患者では BMI 及び体重の臨床的に意味のある顕著な低下が認められた。

試験間、評価項目間、部分集団間で結果が極めて高い一貫性を示したことは、空腹感を抑制し、安静時エネルギー消費量を増加させることで BMI 及び関連パラメータを低下させるというメラノコルチン 4 型受容体（MC4R）アゴニストの作用機序と一致している。これらの結果は、α-MSH ホルモンのアナログである setmelanotide の後天性 HO 患者に対する治療効果を強く支持するものである。

以上の結果に基づき、本剤の効能又は効果（案）を設定した。

1.8.3 用法及び用量（案）及び用法及び用量（案）に関連する注意の設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

6. 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

1.8.3.2 用法及び用量（案）に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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］		
	20 kg 以上 25 kg 未満	0.5［0.05］	1.0［0.1］	1.5［0.15］	2.0［0.2］	
	25 kg 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］	

7.2 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。

7.3 中等度（eGFR：30～59 mL/min/1.73 m²）又は高度（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。

7.3.1 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］

7.3.2 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］

7.3.3 中等度又は高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］

1.8.3.3 設定根拠

1.8.3.3.1 後天性視床下部性肥満患者を対象としたピボタル第 3 相試験（RM-493-040 試験）

1.8.3.3.1.1 試験デザイン（用法及び用量）

RM-493-040 試験は、4 歳以上の後天性 HO 患者を対象に setmelanotide の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、無作為化（setmelanotide 群とプラセボ群に 2：1 の比で割付け）試験であった。

本試験には計 142 例（そのうち、日本人が 12 例）が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。

すべての被験者は、0.5 mg 1 日 1 回（QD）で治験薬投与（setmelanotide 又は同等のプラセボ）を開始し、用量を 1 週間以内に 1.0 mg QD に漸増した。その後、個々の被験者の治療レジメンに到達するまで、忍容性に応じて 1 週間ごとに 0.5 又は 1.0 mg ずつ用量漸増した（表 1.8.3-1）。ほとんどの被験者は 4 週間～最長 8 週間の間に忍容性が確保された最大治療用量に到達した。1 週間ごとの用量漸増は、忍容性に応じて 2 週間に延長することができた。

表 1.8.3-1 Setmelanotide の QD 投与スケジュール

Starting Dose			Dose Escalation Based on Tolerability				
			Escalation Steps				Maximum Dose
Age (years)	Weight (kg)	Dose	Dose (+1 week)	Dose (+1 week)	Dose (+1 week)	Dose (+1 week)	
<6	<20	0.5 mg	1.0 mg	1.5 mg (max)			1.5 mg
<6	20 to <25	0.5 mg	1.0 mg	1.5 mg	2.0 mg (max)		2.0 mg
<6	25 to <30	0.5 mg	1.0 mg	1.5 mg	2.0 mg	2.5 mg (max)	2.5 mg
<6	≥30	0.5 mg	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg (max)		3.0 mg
≥6	≥30	0.5 mg	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg (max)		3.0 mg

1.8.3.3.1.2 有効性

RM-493-040 試験における有効性の結果は 1.8.2.3.3 項に示した。

1.8.3.3.1.3 安全性

視床下部損傷による肥満と診断され、多数の重篤な併存疾患を有する者がほとんどの医学的にも複雑な後天性 HO 患者を対象としたこの RM-493-040 試験において、setmelanotide は良好な忍容性を示した。

MC4R 経路に障害を有する患者を対象とした過去の臨床試験における setmelanotide の安全性プロファイルと一致して、setmelanotide 群で最もよくみられた有害事象は悪心、皮膚色素過剰及び嘔吐であった。重要な点として、setmelanotide と関連のある下痢、注射部位反応及び頭痛の発現割合は、プラセボ群と setmelanotide 群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して setmelanotide 群で高かったが、ほとんどが 1 例のみの発現であり、setmelanotide 群で認められた高ナトリウム血症の 1 例を除き、いずれも治験薬と関連なしと判断された。本試験では setmelanotide 群の 2 例が死亡し、プラセボ群では死亡は認められなかった。死亡した 2 例はいずれも治験薬と関連なしと判断された。全体として、投与中止に至った有害事象は少なく、発現割合は両群間で同程度であった。臨床検査値、心電図、血圧、心拍数及びその他のバイタルサインに対する全身的な影響は認められなかった。Setmelanotide による高血圧、自殺念慮／自殺行動及びうつ病症状のリスク増加、並びに小児の身体的又は神経学的発達に対する悪影響を示すエビデンスは認められなかった（2.7.6.11 項）。

Setmelanotide の安全性について、日本人集団と全体集団の間に意味のある差は認められなかった。

1.8.3.3.2 腎機能障害患者における用量調節

Setmelanotide は投与量の約 39%が未変化体で尿中に排出される。*In vitro* 試験では、setmelanotide は腎ミクロソームで代謝されないことが示された。最初の母集団薬物動態（PPK）モデルを用いた解析では、軽度の腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 60～90 mL/min）を有する患者では見かけのクリアランス（CL/F）が低くなる傾向が示された（2.7.2.3.3.1 項）。このため、腎機能障害によって setmelanotide の全身クリアランス及び腎クリアランスが低下することが予想された。したがって、RM-493-029 試験では様々な程度の腎機能障害を有する非肥満被験者を対象に、腎機能障害の程度による setmelanotide の CL/F の低下の大きさを評価した。本試験の結果、setmelanotide の最高血漿中濃度（C_{max}）、最高濃度到達時間（t_{max}）、終末相における見かけの分布容積（Vz/F）及び蛋白結合は腎機能障害の重症度によらず同程度であり、軽度の腎機能障害を有する被験者での血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は腎機能が正常な被験者での結果と同程度であった。ただし、軽度、中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者での setmelanotide の CL/F は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、それぞれ 12%、26%及び 49%低かった。半減期の平均値は腎機能の悪化に伴って大きく延長し、正常な腎機能を有する被験者では約 13 時間のところ、高度の腎機能障害を有する被験者では約 24 時間であった（2.7.2.2.1.3.1.1 項）。正常な腎機能を有する被験者と比較して、中等度又は高度の腎機能障害を

有する被験者では AUC が大きく増加した。

PPK モデル（Update #2）を用いた解析では、推算糸球体濾過量（eGFR）で定量化した腎機能の低下に伴い setmelanotide の CL/F の低下が示された（2.7.2.3.3.3 項）。

PPK モデル（Update #4 及び最新の Update #5）を用いた解析における中等度から高度の腎機能障害を有する日本人の HO 成人患者及び小児患者でのシミュレーションでは、正常な腎機能を有する非日本人の希少な肥満疾患（遺伝性、症候性及び後天性疾患を含む）（RDO）成人患者（HO を除く）での目標曝露量と同程度の曝露量を得るには、用量の減量が必要であることを確認した（2.7.2.3.3.5 項及び 2.7.2.3.3.6 項）。中等度から高度の腎機能障害を有する日本人 HO 患者に対しては、2.5.3.3.2.2 項に記載する用量調節が推奨される。

以上の結果、及び 2.5.3.3 項に示した推奨用量の考え方を踏まえ、本剤の用法及び用量（案）並びに用法及び用量（案）に関連する注意を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
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	安全性に関する一般的な注意として設定した。本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は、本剤を投与することにより過敏症を発現する可能性があることから、USPI（米国添付文書）、SmPC（欧州製品概要）を参考に設定した。
8. 重要な基本的注意 **8.1** 本剤投与により、全身の皮膚色素沈着の増加やほくろの濃色化があらわれることがある。本剤の投与開始前及び投与中は定期的に全身の皮膚を観察すること。 **8.2** 本剤の臨床試験で自発陰茎勃起や勃起増強が報告されている。勃起が 4 時間以上持続する場合は、勃起持続症の可能性があるため、直ちに医師の診断を受けるよう指導すること。持続勃起症に対する処置が遅延すると、陰茎組織の損傷又は勃起機能を永続的に損なうことがある。 **8.3** 本剤の自己投与にあたっては、以下の点に留意すること。 ● 本剤の投与開始にあたっては、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。 ● 自己投与を行う場合には、あらかじめ投与方法に関する十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性及びその対処法について患者又はその保護者が十分に理解し、患者自ら又はその保護者が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。 ● 自己投与の適用後、本剤による副作用の発現が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止し、速やかに医療機関へ連絡し、その後の自己投与の再開の可否については医師の判断	本剤の薬理作用によって、全身皮膚色素沈着の増加及び既存のほくろの濃色化を引き起こす可能性があることから、USPI、SmPC を参考に設定した。 本剤の臨床試験で自発陰茎勃起が報告されていることから、USPI、SmPC を参考に設定した。 本剤は自己投与が可能な製剤であることから、自己投与製品に一般的に求められる注意事項を考慮し設定した。

使用上の注意	設定根拠
に従うよう患者又はその保護者に指導すること。また、本剤投与後に異常が認められた場合には、速やかに医療機関へ連絡するよう患者又はその保護者に指導を行うこと。 ● 使用済みの注射器を再使用しないよう患者又はその保護者に注意を促すとともに、安全な廃棄方法について十分に指導すること。	
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 バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）のある患者** 本剤投与中は、血清ナトリウム値、体重、水分摂取量等を注意深く観察すること。必要に応じてバソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）に対する治療薬の用量調節を行うこと。本剤による体重低下作用及び胃腸障害による水分摂取量の低下により、血中電解質が変動し、バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の症状が悪化するおそれがある。 **9.1.2 副腎機能不全のある患者** 本剤投与中は、急性副腎皮質機能不全に関連する症状・徴候の発現に注意し、急性副腎皮質機能不全が疑われる場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するとともに、適切な糖質コルチコイド製剤による治療を行うこと。本剤投与による胃腸障害により、糖質コルチコイド製剤の経口投与が困難となる可能性があるため、必要に応じて非経口投与等の適切な対応を検討すること。 **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 中等度又は高度腎機能障害患者（eGFR：15～59 mL/min/1.73 m^2）** 腎機能の程度及び年齢に応じて本剤の投与量を調節すること。本剤の曝露量が上昇するおそれがある。また、6 歳未満の患者に対しては、本剤投与の適否を慎重に検討すること。	後天性 HO 患者では、体液調節及び内分泌機能の脆弱性に伴いナトリウム異常や副腎機能不全が発現し得る。これらのリスク管理（モニタリング及び補充療法等）に関する注意喚起が必要であることから、SmPC を参考に設定した。 中等度又は高度腎機能障害を有する患者は、腎機能が正常な患者と比較して、セトメラノチドの曝露量が高い。また、末期腎不全患者を対象とした有効性及び安全性を指標とする本剤の臨

使用上の注意	設定根拠
9.2.2 末期腎不全患者（eGFR：15 mL/min/1.73 m^2 未満） 投与しないことが望ましい。本剤の曝露量が著しく上昇するおそれがある。また、末期腎不全患者を対象とした有効性及び安全性を評価する臨床試験は実施していない。	床試験は実施していない。以上のことから、SmPC を参考に設定した。
9.5 妊婦 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。ウサギでは、本剤の臨床用量における曝露量の 0.76 倍以上に相当する曝露量で母動物の摂餌量及び体重低値に伴う吸収胚数及び着床後胚損失率の高値、生存胎児数の低値、並びに胎児体重低値が認められている。	妊婦でのセトメラノチドの使用成績はない。動物試験では、生殖毒性に関して直接的な有害性は示されていない。しかし、妊娠ウサギにセトメラノチドを投与した結果、母動物の摂餌量が著しく減少（その結果として体重減少）し、胚・胎児への影響（吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、並びに生存胎児数の減少）が認められたことから、USPI、SmPC を参考に設定した。
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。動物試験（ラット）で乳汁移行が認められている。	ヒトにおける乳汁中への移行に関するデータはないが、動物試験（ラット）で、授乳中のラットの乳汁中へのセトメラノチドの移行が認められていることから、USPI、SmPC を参考に設定した。
9.7 小児等 **9.7 小児等** 4 歳未満の小児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。	4 歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした本剤の臨床試験は実施していないことから、SmPC を参考に設定した。
9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。	一般的に高齢者では生理機能が低下し、薬剤への反応が大きくなる可能性もあることから設定した。
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**	

使用上の注意	設定根拠
11.1.1 持続勃起症（頻度不明） メラノコルチン 4 型受容体（MC4R）活性化作用に基づく持続勃起症があらわれることがある。 **11.2 その他の副作用**	本剤の臨床試験で男性患者に自発陰茎勃起が報告されていることから、USPI を参考に設定した。 RM-493-040 試験を含む海外臨床試験で認められた副作用を器官別大分類及び発現頻度別に示した。

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満
皮膚および皮下組織障害	色素過剰症[注1]	そう痒症 発疹 皮膚乾燥 皮膚病変 脱毛症	紅斑 皮膚線条 多汗症 後天性リポジストロフィー 蕁麻疹 皮膚剥脱 毛髪変色 爪変色 黒色表皮腫
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位反応[注1] 疲労	無力症 疼痛	温度変化不耐症 悪寒
胃腸障害	悪心 嘔吐	下痢 腹痛 口内乾燥 消化不良 便秘 胃食道逆流性疾患 鼓腸	腹部膨満 腹部不快感 流涎過多
肝胆道系障害		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 血中ビリルビン増加 γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 肝酵素上昇 血中アルカリホスファターゼ増加
神経系障害	頭痛	浮動性めまい	傾眠 片頭痛 嗅覚錯誤 味覚不全
生殖系および乳房障害	自発陰茎勃起[注2] 勃起増強[注2]	外陰腟不快感[注3]	女性の性的興奮障害[注3] 生殖器痛 性器不快感 女性生殖器障害[注3]

使用上の注意	設定根拠
<table><tr><td></td><td></td><td></td><td>性器知覚過敏 月経困難症[注3]</td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td>うつ病 不眠症 性的興奮障害 リビドー亢進</td><td>睡眠障害 悪夢 リビドー減退</td></tr><tr><td>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）</td><td>メラノサイト性母斑</td><td></td><td>異形成母斑</td></tr><tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td>好酸球増加症</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>関節痛 背部痛 筋肉痛</td><td>筋骨格痛 筋痙縮 四肢痛 血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td></td><td>あくび 鼻漏 咳嗽</td></tr><tr><td>眼障害</td><td></td><td></td><td>強膜変色</td></tr><tr><td>血管障害</td><td></td><td></td><td>ほてり</td></tr><tr><td>耳および迷路障害</td><td></td><td></td><td>回転性めまい</td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td></td><td>食欲障害 口渇</td></tr></table>注 1 グループ化用語： 色素過剰症は、皮膚色素過剰、皮膚変色、雀卵斑、黒子、斑、黒皮症、色素沈着障害、日光黒子、カフェ・オ・レ斑、爪色素沈着、口唇色素沈着、舌色素沈着、歯肉色素過剰、歯肉変色、及び口腔内色素沈着を含む。 注射部位反応は、注射部位関連事象として紅斑、そう痒感、浮腫、疼痛、硬結、内出血、腫脹、出血、過敏反応、血腫、結節、変色、刺激感、熱感、肥厚、腫瘤、及び蕁麻疹を含む。 注 2 分母は男性のみ 注 3 分母は女性のみ	
14. 適用上の注意 **14.1 薬剤調製時の注意** **14.1.1** 投与約 15 分前に冷蔵庫から取り出し、室温に戻すこと。 **14.1.2** 投与前に異物等がないことを目視により確認すること。濁りや異物が認められる場合は使用しないこと。	適用上の注意は、本剤が適切に投与されるために、一般的な実臨床上の注意事項に基づき、USPI 及び SmPC を参考に設定した。

使用上の注意	設定根拠
14.2 薬剤投与時の注意 **14.2.1** 注射部位は腹部、大腿部、上腕部とし、毎回注射箇所を変更すること。皮膚に異常がある部位（発赤、腫脹等）やほくろには注射しないこと。 **14.2.2** 注射ごとに新たなシリンジを用いること。 **14.2.3** 1 つのバイアルを複数の患者に使用しないこと。 **14.3 薬剤交付時の注意** 患者又はその保護者に以下の内容を指導すること。 ● 患者が家庭で保存する場合は、冷蔵庫内（2～8℃）で保存することが望ましいが、室温（30℃以下）で保存することもできる。室温で保存した場合には、使用期限を超えない範囲で 30 日以内に使用すること。 ● 開封後は、使用期限を超えない範囲で 28 日以内に使用し、使用後の残液は破棄すること。 ● 光の影響を防ぐために、バイアルは外箱に入れた状態で保存すること。 ● 凍結した場合又は 30℃超で保存した場合は廃棄すること。	
15. その他の注意 **15.2 非臨床試験に基づく情報** **15.2.1** ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験及びサルを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、添加剤である mPEG-2000-DSPE 投与時に、脳脈絡叢上皮細胞の空胞化（ラット）及び脳脈絡叢での泡沫状マクロファージ集簇（サル）が認められた。これらの所見は、本剤の臨床用量（3.0 mg/日）投与時の 5～60 倍の mPEG-2000-DSPE を投与した際に認められた。	ラット及びサルを用いた反復毒性試験において、添加剤である mPEG-2000-DSPE 投与時に認められた所見に基づき設定した。

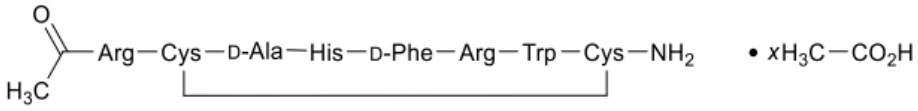
目次

1.9 一般的名称に係る文書.....2
1.9.1 JAN.....2
1.9.2 INN.....2

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本剤の医薬品一般的名称は以下のとおりである（2026 年 4 月 20 日付医薬薬審発 0420 第 1 号）。

医薬品一般的名称	日本名：セトメラノチド酢酸塩
	英　名：Setmelanotide Acetate
化　学　名	N^2-Acetyl-L-arginyl-L-cysteinyl-D-alanyl-L-histidyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophyl-L-cysteinamide, cyclic (2→8)-disulfide acetate
構　造　式	
分子式：分子量	$C_{49}H_{68}N_{18}O_9S_2$・xCH_3COOH：1117.32（無水物、遊離塩基として）
CAS 登録番号	920014-72-8（遊離塩基）　1504602-49-6（酢酸塩）

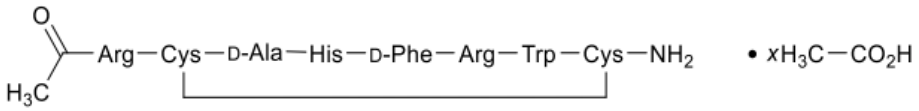
1.9.2 INN

r-INN	setmelanotide ［WHO Drug Information, Vol. 29, No. 3, 2015, List 74, Page 420］

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・
別名</td><td>N^2-Acetyl-L-arginyl-L-cysteinyl-D-alanyl-L-histidyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophyl-L-cysteinamide, cyclic (2→8)-disulfide acetate
（別名：セトメラノチド酢酸塩）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>後天性視床下部性肥満</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。
<table>
<tr><th>年齢</th><th>体重</th><th>1 日最高用量</th></tr>
<tr><td rowspan="4">6 歳未満</td><td>20 kg 未満</td><td>1.5 mg</td></tr>
<tr><td>20 kg 以上 25 kg 未満</td><td>2.0 mg</td></tr>
<tr><td>25 kg 以上 30 kg 未満</td><td>2.5 mg</td></tr>
<tr><td>30 kg 以上</td><td>3.0 mg</td></tr>
<tr><td>6 歳以上</td><td></td><td>3.0 mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>イムシブリー皮下注 10 mg
［1 バイアル中（1 mL）、セトメラノチド酢酸塩 13.3 mg（セトメラノチドとして 10.0 mg）含有］</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>皮下</td><td>> 200 mg/kg</td></tr>
<tr><td>カニクイザル</td><td>皮下</td><td>> 25 mg/kg</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種/
性別</th><th>投与期間
(投与頻度)</th><th>投与
経路</th><th>投与量 a)
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット/
♂♀</td><td>26 週間</td><td>皮下</td><td>0 (saline), 0 (mPD), 0.5, 1.5, 3</td><td>3</td><td>mPD 対照群と全投与群：
投与部位皮膚の痂皮形成、被毛疎又は肥厚、軽微～中等度の炎症細胞浸潤、出血、線維化、空胞化組織球浸潤、筋線維変性／再生、びらん／潰瘍</td></tr>
<tr><td>サル/
♂♀</td><td>4 週間</td><td>皮下</td><td>0 (mPD), 0.2, 0.75, 2</td><td>2</td><td>mPD 対照群と全投与群：
投与部位の軽微～中等度の皮下空胞化組織球、皮下炎症及び多核巨細胞集簇
0.2 mg/kg/日以上の群：
皮膚の黒色化、皮膚及び投与部位の黒色色素沈着</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>サル/
♂♀</td><td>39 週間</td><td>皮下</td><td>0 (saline), 0 (mPD)
0.5/0.25, 1.5/0.5,
3/1[a]</td><td>3/1 [a]</td><td>mPD 対照群と全投与群：
投与部位の皮膚肥厚、脈絡叢における軽微な泡沫状（空胞化）マクロファージ集簇
mPD 対照群と
1.5/0.5 mg/kg/日以上の群：
投与部位皮下組織の軽微～中等度慢性活動性炎症、軽微～軽度混合性炎症細胞浸潤
全投与群：皮膚黒色化、軽微～軽度の皮膚細胞内色素沈着増加</td></tr>
</table>
mPD：N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-phosphoethanolamine
a：投与部位反応（皮膚肥厚）のため、投与 53/54 日以降減量（媒体の mPD を希釈）</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国際共同第 III 相臨床試験（RM-493-040 試験）における、日本人の本剤投与群 8 例中 8 例（100%）に副作用が認められた。

副作用発現率　　8/8=100%

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>悪心</td><td>7</td></tr>
<tr><td>皮膚色素過剰</td><td>5</td></tr>
<tr><td>注射部位反応</td><td>3</td></tr>
<tr><td>食欲減退</td><td>3</td></tr>
<tr><td>嘔吐</td><td>2</td></tr>
<tr><td>注射部位疼痛</td><td>2</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>2</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>会社</td><td>リズムファーマ株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
3.2　データ又は報告書				
3.2.S　原薬				
3.2.S.1　一般情報				
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2　製造				
3.2.S.2.1	Manufacturer	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	Manufacturing Process	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	Control Critical Steps	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characterization	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理				
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses_[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5	Reference Standards	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6　容器及び施栓系				
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1	Stability Summary	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	Post-Approval-Stability	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
3.2　データ又は報告書				
3.2.P　製剤				
3.2.P.1　製剤及び処方				
3.2.P.1	Description and Composition	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3　製造				
3.2.P.3.1	Manufacturers	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.3.4	Control of Critical Steps and Intermediates	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation or Evaluation (with Appendix)	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.4　添加剤の管理				
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Validation Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5　製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	Characterisation_Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6　標準品又は標準物質				

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.6	Reference Standards	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7　容器及び施栓系				
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8　安定性				
3.2.P.8.1	Stability Summary	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Postapproval Stability	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	社内資料	評価資料

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
3.2　データ又は報告書				
3.2.A　その他				
3.2.A.1	該当なし			
3.2.A.2	該当なし			
3.2.A.3	Novel Excipient_mPEG-2000-DSPE	海外	社内資料	評価資料
3.2.R　各極の要求資料：該当なし				

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.3　参考文献：該当なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・参考資料の別
4.2　試験報告書					
4.2.1　薬理試験					
4.2.1.1　効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	IRC-022493 on human MC1345R & mouse MC2R	In Vitro Potency of IRC-022493 on Human Melanocortin Receptors, MC1, MC3, MC4 & MC5 and Mouse MC2 Receptors	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-2	IRC-022493 on rat MC4	In Vitro Potency of IRC-022493 on Rat Melanocortin Receptors MC4	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-3	RM-493-PH-027	Biochemical Characterization of Human, Rat, Mouse, Cynomolgus Monkey, Rhesus Macaque and Dog MCRs (MC1R-MC5R) with RM-493, α-MSH, and LY2112688	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	BIM-22493-005	Effect of Increasing SC Infusion Pump Doses on Body Weight and Food and Water Intake in Normal and Obese C57BL/6 Mice	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-5	BIM-22493-003	Effect of Increasing SC Infusion Pump Doses on Body Weight and Food and Water Intake in Diet Induced Obese Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-6	BIM-22493-004	Effect of Time of Administration and Number of SC Injections on Body Weight and Food and Water Intake in Lean and Diet Induced Obese Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-7	BIM-22493-002	Effect of Increasing SC Infusion Pump Doses on Body Weight and Food and Water Intake in Normal Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-8	BIM-22493-016	Dose-Response Comparison of the Effect of Subcutaneous Infusion of BIM-22493 vs. LY2112688 (Lilly) and Structurally Related Compounds on Body Weight Gain in Normal Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-9	BIM-22493-007	BIM-22493:Effect of Various Doses of BIM-22493 Administered by Subcutaneous Injection on Acute Food Intake in Normal Lean Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-10	BIM-22493-001	Effect of Increasing SC Doses on Body Weight and Food and Water Intake in Normal Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-11	BIM-22493-006	Effect of Increasing SC Infusion Pump Doses on Body Weight and Food and Water Intake in Obese Zucker Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-12	RM-493-PH-026	Magel2-Null Mice are Hyper-Responsive to Setmelanotide, a Melanocortin 4 Receptor Agonist	海外	公表論文	参考資料
4.2.1.1-13	RM-493-PH-007	Chronic Treatment with a Melanocortin 4 Receptor Agonist Causes Weight Loss and Improves CV Function in Diet Induced Obese Macaques	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-14	32587 TSC	Potency and Tolerance Study by SC Injection in Beagle Dogs	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-15	BIM-22493-009	BIM-22493:Effects of Chronic BIM22493 Treatment on Energy and Glucose Metabolism	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-16	BIM-22493-008	BIM-22493:Determine whether BIM-22493 Acts as an Insulin Sensitizer Independently of Weight Loss and if This Effect is Dependent on the MC4 Receptor	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.2　副次的薬理試験					
4.2.1.2-1	791318b	In Vitro Pharmacology: Diversity Profile	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3　安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	RM-493-TOX-010	Effect of RM-493 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-2	EXP783_788_794/CV02	Effect on Heart Rate and Blood Pressure of Two MC4R Agonists: BIM22497 (LY2112688) and BIM22493(IRC-022493)	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3-3	EXP863_864_CVECG01	Effects on Heart Rate and Blood Pressure of a 5-Day SC Bolus Administration of Setmelanotide and BIM22497 in Telemetered Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3-4	EXP837/CV02	Setmelanotide: Role of Sympathetic Tone on CV Effects after SC Bolus Administration in Conscious Rats	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.3-5	EXP853_CVECG01	Effect on Heart Rate and Blood Pressure of A 14-Day Subcutaneous Infusion of Bim22493 in Telemetered Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3-6	RM-493-PH-003	A Cardiovascular Telemetry Study of RM-493 in Conscious Naïve Cynomolgus Male and Female Monkeys	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-7	RM-493-PH-005	BIM-22493: A Cardiovascular Safety Pharmacology Study Using Radiotelemetry in Conscious Male Gottingen Minipigs with Toxicokinetic Assessments	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.3-8	RM-493-PH-001	A Pharmacological Safety Assessment of the Effect of RM-493 on the Central Nervous System in Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-9	RM-493-PH-002	A Pharmacological Assessment of the Effect of RM-493 on the Respiratory System of Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3-10	BIM-22493-015	Effect of Increasing SC Infusion Pump Doses on Liver Enzymes in Normal and Obese C57BL/6J Mice	海外	社内資料	参考資料
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験：該当なし					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2　試験報告書					
4.2.2　薬物動態試験					
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	ATM2136	Determination of RM-493 in C57BL/6 Mouse Halt-Stabilized K_2 -EDTA Plasma by LC-MS-MS	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-2	ATM1697	Determination of RM-493 in Halt-Stabilized prague-Dawley Rat K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-3	ATM2231	Determination of RM-493 in Sprague Dawley Rat 1% Halt-Stabilized Milk by LC-MS-MS	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-4	ATM1831	Determination of RM-493 in Halt-Stabilized New Zealand White Rabbit K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-5	ATM1698	Determination of RM-493 in Halt-Stabilized Cynomolgus Monkey K_2-EDTA Plasma by LC-MS-MS	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-6	AR6450	Qualitative Determination of Antibodies to RM-493 in C57 Black Mouse Serum Using a Direct Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-7	149-C1103-[redacted]-0057	Qualitative Determination of Antibodies to RM-493 in C57 Black Mouse Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-8	TM3186	Validation of a Bridging Electrochemiluminescence Assay for the Detection of Anti-Drug Antibodies Against RM-493 in Mouse Serum	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-9	AR3709	Qualitative Determination of Antibodies to RM-493 in Sprague-Dawley Rat Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-10	AR4135	Qualitative Determination of Antibodies to RM-493 in New Zealand White Rabbit Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-11	AR3708	Qualitative Determination of Antibodies to RM-493 in Cynomolgus Monkey Serum Using an Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2　吸収					
4.2.2.2-1	RM-493-PK-008	A Pharmacokinetic, Mass Balance, and Tissue Distribution of [^{14}C]-Setmelanotide Following Intravenous or Subcutaneous Administration to Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2-2	RM-493-PK-004	A Pharmacokinetic Study of RM-493 mPEG-DSPE Following a Single Subcutaneous Administration in Male Sprague Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2-3	RM-493-PK-006	A Pharmacokinetic Crossover Study of RM-493 mPEG-DSPE Following a Single Subcutaneous Administration in Male Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2-4	RM-493-PK-007	A Pharmacokinetic Crossover Study of RM-493 Following Subcutaneous Administration in Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3　分布					
4.2.2.3-1	T0106	Binding of IRC-022493-JM to Human Plasma Protein	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3-2	[redacted]RHYTP4R1	Binding to Human, Rat, Mouse and Monkey Plasma Protein	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.3-3	[redacted]RHYTP5	Binding To Rat and Rabbit Plasma Proteins	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3-4	RM-493-PK-013	A Pharmacokinetic, Mass Balance, and Tissue Distribution Study of [^{14}C]-mPEG2000-DSPE following Subcutaneous Administration to Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.4　代謝					
4.2.2.4-1	T0059	Metabolic Stability on Human Cryopreserved Hepatocytes	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.4-2	T0076	In Vitro Assessment of Metabolism on Human Microsomes	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.4-3	T0115	Stability in Human Fibroblasts	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.4-4	[redacted]RHYTP1	Stability in Human, Rat, and Monkey Liver Microsomes Stability in Human, Rat, and Monkey Kidney Microsomes Stability in Human, Rat, and Monkey Hepatocytes	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.4-5	RHY019	In Vitro cAMP Stimulation Potencies of Setmelnotide (RM-493) and Its Six Rat Metabolites on Human MC1R, MC3R and MC4R	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.4-6	4006777	RM-493 Human Urine Metabolites Analysis	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.5　排泄:該当なし					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用					
4.2.2.6-1	T0063	In Vitro CYP Inhibition Assessment	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.6-2	[redacted]RHYTP2_CYP Inhibition	Evaluation of the Potential for Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes by RM-493	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.6-3	[redacted]RHYTP2_CYP TDI	Evaluation of the Potential for Time-Dependent Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes by RM-493	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.6-4	[redacted]RHYTP2_CYP Induction	Evaluation of the Potential for Induction of Cytochrome P450 Enzymes in Human Hepatocytes by RM-493	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.6-5	791312	A-B and B-A Permeability	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.6-6	[redacted]RHYPTP1	In Vitro Evaluation of the Substrate and Inhibitor Potential of Setmelanotide for Efflux and Uptake Transporters	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.6-7	[redacted]RHYTP3	Assessment of RM-493 as a Substrate and an Inhibitor of the Human Efflux Transporters Mate1 and Mate2k	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.7　その他の薬物動態試験					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.7-1	RM-493-PK-005	Non-GLP: A Pharmacokinetic Study of RM-493 in Saline Following a Single Subcutaneous Administration in Male Sprague-Dawley Rats	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.7-2	BIM-22493-018	BIM-22493: PK Studies of BIM-22493 in Rhesus Macaques	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.7-3	RM-493-PK-002	Pharmacokinetics of RM-493 in Obese Rhesus Monkeys Summary of PK Studies from OHSU	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2　試験報告書					
4.2.3　毒性試験					
4.2.3.1　単回投与毒性試験：該当なし					
4.2.3.2　反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	RM-493-TOX-026	A 28-Day Subcutaneous Injection Range-Finding Study of RM-493 in the Sprague-Dawley Rat	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-2	RM-493-TOX-036	A 28-Day Subcutaneous Injection Range-Finding Study of RM-493 in the Sprague-Dawley Rat	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-3	RM-493-TOX-023	A 26-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of RM-493 in the Sprague Dawley Rat with a 4-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-4	RM-493-TOX-027	A 28-Day Subcutaneous Injection Dose Range-Finding Study of RM-493 in Cynomolgus Monkeys	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-5	RM-493-TOX-024	A 39-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of RM-493 in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3　遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1 *In Vitro*					
4.2.3.3.1-1	RM-493-TOX-008	RM-493 Bacterial Mutation Test	海外	社内資料	評価資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3.1-2	RM-493-TOX-009	RM-493 Chromosome Aberration Test	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo*					
4.2.3.3.2-1	RM-493-TOX-020	RM-493 Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test in Rat Bone Marrow	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4　がん原性試験					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験：該当なし					
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験					
4.2.3.4.2-1	RM-493-TOX-040	A 7-Day Subcutaneous Injection Dose Range-Finding Study with RM-493 in Wild Type rasH2 Mice	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.4.2-2	RM-493-TOX-041	A 28-Day Subcutaneous Injection Dose Range-Finding Study of RM-493 in Wild Type rasH2 Mice	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.4.2-3	RM-493-TOX-042	A 6-Month Carcinogenicity Study of RM-493 by Subcutaneous Injection in Tg.rasH2 Transgenic Mice	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.4.2-4	RM-493-TOX-044	A 6-Month Carcinogenicity Study of RM-493 by Subcutaneous Injection in Tg.rasH2 Transgenic Mice	海外	社内資料	参考資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・参考資料の別
4.2.3.4.2-5	RM-493-TOX-045	A 6-Month Carcinogenicity Study of RM-493 by Subcutaneous Injection in Tg.rasH2 Transgenic Mice	海外	社内資料	評価資料
		A 6-Month Carcinogenicity Study of RM-493 by Subcutaneous Injection in Tg.rasH2 Transgenic Mice - Final Bioanalytical Reprot	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.3 その他の試験：該当なし					
4.2.3.5　生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.1-1	RM-493-TOX-029	A Fertility and Embryo-Fetal Development Study of RM-493 by Subcutaneous Injection in Female Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験					
4.2.3.5.2-1	RM-493-TOX-030	A Tolerability and Dosage Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of RM-493 by Subcutaneous Injection in Rabbits	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-2	RM-493-TOX-031	An Embryo-Fetal Development Study of RM-493 by Subcutaneous Injection in Rabbits	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3 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					
4.2.3.5.3-1	RM-493-TOX-033	Pre-/Postnatal Developmental Toxicity: mPEG-DSPE Formulation diluted 1:10 in 5% Mannitol	海外	社内資料	評価資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.5.4 幼若動物を用いた試験					
4.2.3.5.4-1	RM-493-TOX-034	A Dose Range-Finding Study of RM-493 by Subcutaneous Injection in the Juvenile Rat	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.4-2	RM-493-TOX-035	A 7-Week Subcutaneous Injection Toxicity Study of RM-493 in the Juvenile Rat with a 4-Week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.6　局所刺激性試験					
4.2.3.6-1	RM-493-TOX-022	A 7-Day Subcutaneous Local Irritation Study in Rats with RM-493 Candidate Formulartions with a 7-Day Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7　その他の毒性試験					
4.2.3.7.1 抗原性試験：該当なし					
4.2.3.7.2 免疫毒性試験：該当なし					
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験：該当なし					
4.2.3.7.4 依存性試験：該当なし					
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験：該当なし					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験：該当なし					

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	社内資料/公表論文	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.7 その他の試験					
4.2.3.7.7-1	RM-493-TOX-016	A 13-week Subcutaneous Infusion Toxicity Study of RM-493 in the Albino Rat with a 4-week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-2	RM-493-TOX-015	A 13-week Subcutaneous Infusion Toxicity Study of RM-493 in the Cynomolgus Monkey with a 10-week Recovery Period	海外	社内資料	評価資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3　参考文献	
4.3-1	Argiolas A, Melis MR, Murgia S, Schiöth HB. ACTH- and alpha-MSH-induced grooming, stretching, yawning and penile erection in male rats: site of action in the brain and role of melanocortin receptors. Brain Res Bull. 2000;51(5):425-431.
4.3-2	Beaumont KA, Wong SS, Ainger SA, et al. Melanocortin MC1 receptor in human genetics and model systems. Eur J Pharmacol. 2011;660(1):103-10.
4.3-3	Bischof JM, Van Der Ploeg LH, Colmers WF, Wevrick R. Magel2-null mice are hyper-responsive to setmelanotide, a melanocortin 4 receptor agonist. Br J Pharmacol. 2016;173(17):2614-2621.
4.3-4	Böhm M, Robert C, Malhotra S, Clément K, Farooqi S. An overview of benefits and risks of chronic melanocortin-1 receptor activation. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025;39(1):39-51.
4.3-5	Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, Van der Ploeg L, Wolters B, Poitou C, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. Nat Med. 2018;24(5):551-555.
4.3-6	Clemmensen C, Finan B, Fischer K, Tom RZ, Legutko B, Sehrer L, et al. Dual melanocortin-4 receptor and GLP-1 receptor agonism amplifies metabolic benefits in diet-induced obese mice. EMBO Mol Med. 2015;7(3):288-298.
4.3-7	Collet T-H, Dubern B, Mokrosinski J, Connors H, Keogh JM, de Oliveira EM, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. Mol Metab. 2017; 6(10): 1321-1329.
4.3-8	Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS, et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. N Engl J Med. 2009;360(1):44-52.
4.3-9	Haitina T, Ringholm A, Kelly J, et al. High diversity in functional properties of melanocortin 1 receptor (MC1R) in divergent primate species is more strongly associated with phylogeny than coat color. Mol Biol Evol. 2007;24(9):2001-8.
4.3-10	Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, et al. PEGylated Biopharmaceuticals: Current Experience and Considerations for Nonclinical Development. Toxicol Pathol. 2015;43:959-83.
4.3-11	Kievit P, Halem H, Marks DL, Dong JZ. Glavas MM, Sinnayah P, et al. Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques. Diabetes. 2013;62(2):490-497.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3-12	Kuo JJ, da Silva AA, Tallam LS, Hall JE. Role of adrenergic activity in pressor responses to chronic melanocortin receptor activation. Hypertension. 2004;43(2):370-375.
4.3-13	Lee S, Kozlov S, Hernandez L, Chamberlain SJ, Brannan CI, Stewart CL, et al. Expression and imprinting of MAGEL2 suggest a role in Prader–Willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype. Hum Mol Genet. 2000;9(12):1813-1819.
4.3-14	Li YQ, Shrestha Y, Pandey M, Chen M, Kablan A, Gavrilova O, et al. G(q/11)α and G(s)α mediate distinct physiological responses to central melanocortins. J Clin Invest. 2016;126(1):40-49.
4.3-15	Martin WJ, MacIntyre DE. Melanocortin receptors and erectile function. Eur Urol. 2004;45(6):706-713.
4.3-16	Nakayama K, Shotake T, Takeneka O, et al. Variation of the melanocortin 1 receptor gene in the macaques. Am J Primatol. 2008;70(8):778-85.
4.3-17	Nambiar PR, Turnquist SE, Morton D. Spontaneous Tumor Incidence in RasH2 Mice: Review of Internal Data and Published Literature. Toxicol Pathol. 2012;4(4):614-23.
4.3-18	Palatin Technologies, Inc. Palatin Technologies and King Pharmaceuticals report data showing improvements in sexual relationship and self-esteem in patients with erectile dysfunction treated with bremelanotide. Press Release, 22 May 2007.
4.3-19	[redacted]
4.3-20	Rudmann DG, Alston JT, Hanson JC, et al. High Molecular Weight Polyethylene Glycol Cellular Distribution and PEG-associated Cytoplasmic Vacuolation Is Molecular Weight Dependent and Does Not Require Conjugation to Proteins. Toxicol Pathol. 2013;41:970-83.
4.3-21	Schaaf CP, Gonzalez-Garay ML, Xia F, Potocki L, Gripp KW, Zhang B, et al. Truncating mutations of MAGEL2 cause Prader–Willi phenotypes and autism. Nat Genet. 2013;45(11):1405-1408.
4.3-22	Van der Ploeg LHT, Martin WJ, Howard AD., Nargund RP, Austin CP, Guan X, et al. A role for the elanocortin 4 receptor in sexual function. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(17):11381-11386.
4.3-23	Wessells H, Levine N, Hadley ME, Dorr R, Hruby V. 2000. Melanocortin receptor agonists, penile erection, and sexual motivation: human studies with Melanotan II. Int J Impot Res Suppl 4:S74-79.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類 （国内／海外）	掲載誌	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.2　臨床試験一覧表						
5.2	－	臨床試験一覧表				

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3　試験報告書及び関連情報						
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書：該当なし						
5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：該当なし						
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書：該当なし						
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	03221NK	Update to Comply with FDA Document Submission Specifications Determination of RM-493 in Human Halt-Stabilized K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS Validation of the Analytical Method	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-2	1004312	Determination of RM-493 in Human CHAPS Fortified Urine by LC-MS-MS	海外	社内資料	参考	無
5.3.1.4-3	AR4070	Combined METHOD DEVELOPMENT and METHOD VALIDATION reports	海外	社内資料	参考	無
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書：該当なし						
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：該当なし						
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当なし						
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	RM-493-001	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RM-493 Administered to Healthy Obese Non-Diabetic Volunteers	海外	社内	参考	有
5.3.3.1-2	RM-493-002	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of RM-493 Administered to Healthy Obese Non-Diabetic Volunteers	海外	社内	参考	有
5.3.3.1-3	RM-493-009	A Staged, Phase 1b/Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RM-493, A Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist in Obese Patients using a Once or Twice Daily Subcutaneous Injection Formulation	海外	社内	参考	有
5.3.3.1-4	RM-493-026	A Phase 1b Study to Evaluate the Effect of Once-Daily and Once-Weekly Formulations of Setmelanotide on Weight Loss and Pharmacokinetics in Healthy Obese Subjects	海外	社内	参考	有
5.3.3.1-5	RM-493-008	A Phase 1, Open Label, 3-Period Single Dose Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of New Once-daily Injectable Formulations of RM-493 in Obese Subjects	海外	社内	参考	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.1-6	RM-493-003	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RM-493, a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist in Obese Patients	海外	社内	参考	有
5.3.3.2　患者における PK 及び初期忍容性試験報告書：該当なし						
5.3.3.3　内因性要因を検討した PK 試験報告書						
5.3.3.3-1	RM-493-029	A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Setmelanotide in Subjects with Varying Degrees of Renal Impairment	海外	社内	評価	有
5.3.3.4　外因性要因を検討した PK 試験報告書：該当なし						
5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書						
5.3.3.5-1	RPI0101F	Population PK Modeling of Setmelanotide in Healthy Obese Subjects and Subjects with Mutations and/or Defects in the LEPR-POMC-MC4R Pathway	海外	社内	参考	有
5.3.3.5-2	RPI0103H	Updated Population PK Model of Setmelanotide in Otherwise Healthy Volunteers With and Without Obesity, Patients With Rare Genetic Diseases of Obesity, and Patients With Renal Impairment	海外	社内	参考	有
5.3.3.5-3	RPI0104F	Population PK Modeling of Setmelanotide in Otherwise Healthy Volunteers with and without Obesity, Patients with Rare Genetic Diseases of Obesity, and Patients with Renal Impairment	海外	社内	参考	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.5-4	RPI0105	Population Pharmacokinetic and Safety Analyses for Setmelanotide in Patients with Acquired Hypothalamic Obesity	海外	社内	参考	有
5.3.3.5-5	RPI0106	Population Pharmacokinetic and Safety Analyses for Setmelanotide in Japanese Patients with Acquired Hypothalamic Obesity	海外	社内	参考	有
5.3.3.5-6	RPI00107	Population Pharmacokinetic and Safety Analyses for Setmelanotide in Japanese Patients with Acquired Hypothalamic Obesity	海外	社内	参考	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1　健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.4.1-1	RM-493-006	A Phase 1b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple Dose, 2-Period Crossover Study to Evaluate the Effect of RM-493 on Energy Expenditure in Obese Subjects	海外	社内	参考	有
5.3.4.1-2	RM-493-032	A Randomized, Double-Blind, 3-arm, Parallel Group, Placebo- and Positive-controlled Study to Investigate the Effects of Setmelanotide on QTc Interval in Healthy Subjects	海外	社内	評価	有
5.3.4.2　患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当なし						
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1-1	RM-493-040	A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Setmelanotide in Patients with Acquired Hypothalamic Obesity	海外/国内	社内	評価	有
5.3.5.1.1-2		A Phase 3, Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Setmelanotide in Patients with Acquired Hypothalamic Obesity (Clinical Study Report Addendum 2)	海外/国内	社内	評価	有
5.3.5.1.1-3		A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial To Evaluate The Efficacy And Safety Of Setmelanotide In Patients With Acquired Hypothalamic Obesity (Clinical Study Report Addendum 3)	海外/国内	社内	評価	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.2　非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	RM-493-030	A Phase 2, Open-Label 20-Week Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Setmelanotide in Subjects with Hypothalamic Obesity	海外	社内	評価	有
5.3.5.2-2	RM-493-022	Long-Term Extension Trial of Setmelanotide (RM-493) For Patients Who Have Completed A Trial of Setmelanotide For The Treatment of Obesity Associated with Genetic Defects Upstream of The MC4 Receptor in The Leptin-Melanocortin Pathway	海外	社内	参考	有
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	海外	社内	参考	無
5.3.5.3-2	ISE	Integrated Summary of Efficacy - Tables and Listings	海外	社内	参考	無
		Integrated Summary of Efficacy - Adhoc Tables	海外	社内	参考	無
5.3.5.3-3	ISS	Integrated Summary of Safety - Tables and Listings	海外	社内	参考	有
		Updated Integrated Summary of Safety - Tables and Listings	海外	社内	参考	無
		Integrated Summary of Safety - Adhoc Tables	海外	社内	参考	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4-1	RM-493-010	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Pilot Study to Assess the Effects of RM-493, a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Obese Subjects with Prader-Willi Syndrome (PWS) on Safety, Weight Reduction, and Food-Related Behaviors (RM-493-010)	海外	社内	参考	有
5.3.5.4-2	RM-493-011	Setmelanotide (RM-493) Treatment Trial in Patients with Rare Genetic Disorders Of Obesity	海外	社内	参考	有
5.3.5.4-3	RM-493-012	An Open-Label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Early Onset POMC Deficiency Obesity Due to Bi-Allelic Loss-of -Function POMC or PCSK1 Genetic Mutation	海外	社内	参考	有
5.3.5.4-4	RM-493-014	Setmelanotide (RM-493) Phase 2 Treatment Trial in Patients with Rare Genetic Disorders of Obesity	海外	社内	参考	有
5.3.5.4-5	RM-493-015	An Open-label, 1-Year Trial, Including a Double-Blind Placebo-Controlled Withdrawal Period, of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Agonist, in Leptin Receptor (LEPR) Deficiency Obesity due to Bi-Allelic Loss-of-Function LEPR Genetic Mutation	海外	社内	参考	有

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.4-6	RM-493-023	Phase 3 Trial of Setmelanotide (RM-493), a Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist, in Bardet-Biedl Syndrome (BBS) and Alström Syndrome (AS) Patients with Moderate to Severe Obesity	海外	社内	参考	有
5.3.5.4-7	RM-493-033	A Phase 3 Multicenter, One-Year, Open-Label Study of Setmelanotide in Pediatric Patients Aged 2 To <6 Years of Age with Rare Genetic Causes of Obesity	海外	社内	評価	有
5.3.5.4-8	RM-493-034	A 2-Stage (Open-Label Run-in followed by Randomized Withdrawal), Double-Blind, Placebo- Controlled, Phase 2 Study of Setmelanotide in Patients with Specific Gene Defects in the Melanocortin-4 Receptor Pathway	海外	社内	参考	有
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	PBRER-21-[redacted]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT ([redacted] to [redacted])	海外	社内	参考	無
5.3.6-2	PBRER-21-[redacted]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT ([redacted] to [redacted])	海外	社内	参考	無
5.3.6-3	PBRER-19-[redacted]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT ([redacted] to [redacted])	海外	社内	参考	無
5.3.6-4	PBRER-20-[redacted]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT([redacted] to [redacted])	海外	社内	参考	無
5.3.6-5	PBRER-25-[redacted]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT([redacted] to [redacted])	海外	社内	参考	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料/参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.6-6	PBRER-22-[redacted]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT ([redacted] to [redacted])	海外	社内	参考	無
5.3.6-7	PBRER-21-[redacted]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT ([redacted] to [redacted])	海外	社内	参考	無
5.3.6-8	PBRER-16-[redacted]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT ([redacted] to [redacted])	海外	社内	参考	無
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	-	症例一覧表	国内／海外	社内	参考	-
5.3.7.2	-	副作用一覧表	国内／海外	社内	参考	-
5.3.7.3	-	重篤な有害事象一覧表	国内／海外	社内	参考	-
5.3.7.4	-	臨床検査値一覧表	国内／海外	社内	参考	-

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4　参考文献	
5.4-1	Abuzzahab MJ, Roth CL, Shoemaker AH. Hypothalamic obesity: prologue and promise. Horm Res Paediatr. 2019;91(2):128-36. doi: 10.1159/000496564. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30884480.
5.4-2	Adank DN, Lunzer MM, Lensing CJ, Wilber SL, Gancarz AM, Haskell-Luevano C. Comparative in vivo investigation of intrathecal and intracerebroventricular administration with melanocortin ligands MTII and AGRP into mice. ACS Chem Neurosci. 2018;9(2):320-7. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00330.
5.4-3	Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. J Endocrinol. 2019 Apr 1;241(1):R1-R33. doi: 10.1530/JOE-18-0596. PMID: 30812013; PMCID: PMC6500576.
5.4-4	Balthasar N, Dalgaard LT, Lee CE, et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. Cell. 2005;123(3):493-505. doi:10.1016/j.cell.2005.08.035.
5.4-5	Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet. 1999;36(6):437-46.
5.4-6	Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Dec;6(12):944-53. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389323; PMCID: PMC6249991.
5.4-7	Boghossian S, Park M, York DA. Melanocortin activity in the amygdala controls appetite for dietary fat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2010;298(2):R385-R393. doi:10.1152/ajpregu.00591.2009.
5.4-8	Campos CA, Shiina H, Ritter RC. Central vagal afferent endings mediate reduction of food intake by melanocortin-3/4 receptor agonist. J Neurosci. 2014;34(38):12636-45. doi:10.1523/JNEUROSCI.1121-14.2014.
5.4-9	Cerbone M, Güemes M, Wade A, Improda N, Dattani M. Endocrine morbidity in midline brain defects: Differences between septo-optic dysplasia and related disorders. EClinicalMedicine. 2020 Jan 9;19:100224. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.11.017. PMID: 32140665; PMCID: PMC7046495.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-10	Chen P, Williams SM, Grove KL, Smith MS. Melanocortin 4 receptor-mediated hyperphagia and activation of neuropeptide Y expression in the dorsomedial hypothalamus during lactation. J Neurosci. 2004 Jun 2;24(22):5091-100. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0588-04.2004. PMID: 15175378; PMCID: PMC6729200.
5.4-11	Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Dec;8(12):960-70. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33137293.
5.4-12	Cowley MA, Pronchuk N, Fan W, Dinulescu DM, Colmers WF, Cone RD. Integration of NPY, AGRP, and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. Neuron. 1999 Sep;24(1):155-63. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80829-6. PMID: 10677034.
5.4-13	Dimitri P. Treatment of acquired hypothalamic obesity: now and the future. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Apr 6;13:846880. doi: 10.3389/fendo.2022.846880. PMID: 35464063; PMCID: PMC9019363.
5.4-14	Dimitri P, Roth CL. Treatment of hypothalamic obesity with GLP-1 analogs. J Endocr Soc. 2024 Nov 14;9(1):bvae200. doi: 10.1210/jendso/bvae200. PMID: 39703362; PMCID: PMC11655849.
5.4-15	Emet DC, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N, Gonc N. Alpha-melanocyte-stimulating hormone is elevated in hypothalamic obesity associated with childhood craniopharyngioma. Obesity (Silver Spring). 2021 Feb;29(2):402-8. doi: 10.1002/oby.23087. PMID: 33491320.
5.4-16	Erfurth EM. Diagnosis, background, and treatment of hypothalamic damage in craniopharyngioma. Neuroendocrinology. 2020;110(9-10):767-79. doi: 10.1159/000509616. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32580186; PMCID: PMC7490511.
5.4-17	Faucher P, Gatta-Cherifi B, Faucher S, Albarel F, Azar-Kolakez A, et al. Real-world setmelanotide weight outcomes in French patients with acquired or congenital hypothalamic obesity. Oral Presentation at European Congress on Obesity. May 2025.
5.4-18	Favero V, Cozzi R, Chiodini I, Cannavò S, and Cotta O. First Italian real-world experience in treatment of adult patients with acquired hypothalamic obesity with setmelanotide under national early access use. Abstract at Società Italiana di Ematologia. June 2025.
5.4-19	Ford AL, Hunt LP, Cooper A, Shield JP. What reduction in BMI SDS is required in obese adolescents to improve body composition and cardiometabolic health? Arch Dis Child. 2010;95:256 61.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-20	Fortin SM, Chen J, Grill HJ, Hayes MR. The mesencephalic trigeminal nucleus controls food intake and body weight via hindbrain POMC projections. Nutrients. 2021 May 13;13(5):1642. doi: 10.3390/nu13051642. PMID: 34068091; PMCID: PMC8152732.
5.4-21	Gatta-Cherifi B, Mohammedi K, Cariou T, Poitou C, Touraine P, Raverot G, Brue T, Chanson P, Illouz F, Grunenwald S, Chabre O, Sonnet E, Cuny T, Bertherat J, Czernichow S, Frison E, Tabarin A. Impact of exenatide on weight loss and eating behavior in adults with craniopharyngioma-related obesity: the CRANIOEXE randomized placebo-controlled trial. Eur J Endocrinol. 2024 Mar 30;190(4):257-265. doi: 10.1093/ejendo/lvae024. PMID: 38450721.
5.4-22	Gavini CK, Jones WC 2nd, Novak CM. Ventromedial hypothalamic melanocortin receptor activation: regulation of activity energy expenditure and skeletal muscle thermogenesis. J Physiol. 2016 Sep 15;594(18):5285-301. doi: 10.1113/JP272352. Epub 2016 May 29. PMID: 27126579; PMCID: PMC5023712.
5.4-23	Giraudo SQ, Billington CJ, Levine AS. Feeding effects of hypothalamic injection of melanocortin 4 receptor ligands. Brain Res. 1998 Nov 2;809(2):302-6. doi: 10.1016/s0006-8993(98)00837-3. PMID: 9853124.
5.4-24	Greenman Y, Kuperman Y, Drori Y, Asa SL, Navon I, Forkosh O, et al. Postnatal ablation of POMC neurons induces an obese phenotype characterized by decreased food intake and enhanced anxiety-like behavior. Mol Endocrinol. 2013 Jul;27(7):1091-102. doi: 10.1210/me.2012-1344. Epub 2013 May 15. PMID: 23676213; PMCID: PMC5415244.
5.4-25	Gropp E, Shanabrough M, Borok E, Xu AW, Janoschek R, Buch T, et al. Agouti-related peptide-expressing neurons are mandatory for feeding. Nat Neurosci. 2005 Oct;8(10):1289-91. doi: 10.1038/nn1548. Epub 2005 Sep 11. PMID: 16158063.
5.4-26	Hansen HH, Perens J, Roostalu U, Skytte JL, Salinas CG, Barkholt P, et al. Whole-brain activation signatures of weight-lowering drugs. Mol Metab. 2021 May;47:101171. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101171. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33529728; PMCID: PMC7895844.
5.4-27	Hietamaki J, Kärkinen J, Iivonen AP, Vaaralahti K, Tarkkanen A, Almusa H, Huopio H, Hero M, Miettinen PJ, Raivio T. Presentation and diagnosis of childhood-onset combined pituitary hormone deficiency: A single center experience from over 30 years. EClinicalMedicine. 2022 Jul 18;51:101556. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101556. PMID: 35875813; PMCID: PMC9304914.
5.4-28	Hill JW, Faulkner LD. The role of the melanocortin system in metabolic disease: new developments and advances. Neuroendocrinology. 2017;104(4):330-46. doi: 10.1159/000450649. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27728914; PMCID: PMC5724371.
5.4-29	Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. Obes Rev. 2010 Oct;11(10):709-21. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00727.x. PMID: 20233310.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-30	Huynh K, Klose M, Krogsgaard K, Drejer J, Byberg S, Madsbad S, et al. Randomized controlled trial of Tesomet for weight loss in hypothalamic obesity. Eur J Endocrinol. 2022;186(6):687-700. doi: 10.1530/EJE-21-0972.
5.4-31	Kayadjanian N, Hsu EA, Wood AM, Carson DS. Caregiver burden and its relationship to health-related quality of life in craniopharyngioma survivors. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Dec 21;109(1):e76-e87. doi: 10.1210/clinem/dgad488.
5.4-32	Kim MS, Rossi M, Abusnana S, Sunter D, Morgan DG, Small CJ, et al. Hypothalamic localization of the feeding effect of agouti-related peptide and alpha-melanocyte-stimulating hormone. Diabetes. 2000 Feb;49(2):177-82. doi: 10.2337/diabetes.49.2.177. PMID: 10868932.
5.4-33	Kolotkin RL, Williams VSL, von Huth Smith L, Meincke HH, Qin S, Williams N, et al. Confirmatory psychometric evaluations of the Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version (IWQOL-Lite-CT). Clin Obes. 2021 Oct;11(5):e12477. doi: 10.1111/cob.12477. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34296522; PMCID: PMC9285468.
5.4-34	Kolsgaard ML, Joner G, Brunborg C, Anderssen SA, Tonstad S, Andersen LF. Reduction in BMI z score and improvement in cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. The Oslo Adiposity Intervention Study　a hospital/public health nurse combined treatment. BMC Pediatr. 2011;11:47.
5.4-35	Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. Nat Genet. 1998 Jun;19(2):155-7. doi: 10.1038/509. PMID: 9620771.
5.4-36	Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment. Trends Mol Med. 2019 Feb;25(2):136-48. doi: 10.1016/j.molmed.2018.12.002. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30642682.
5.4-37	Kumar KG, Sutton GM, Dong JZ, Roubert P, Plas P, Halem HA, et al. Analysis of the therapeutic functions of novel melanocortin receptor agonists in MC3R- and MC4R-deficient C57BL/6J mice. Peptides. 2009 Oct;30(10):1892-900. doi: 10.1016/j.peptides.2009.07.012. Epub 2009 Jul 29. PMID: 19646498; PMCID: PMC2755620.
5.4-38	Lerma-Cabrera JM, Carvajal F, de la Torre L, de la Fuente L, Navarro M, Thiele TE, et al. Control of food intake by MC4-R signaling in the lateral hypothalamus, nucleus accumbens shell and ventral tegmental area: interactions with ethanol. Behav Brain Res. 2012 Sep 1;234(1):51-60. doi: 10.1016/j.bbr.2012.06.006. Epub 2012 Jun 17. PMID: 22713514; PMCID: PMC3408786.
5.4-39	Liu J, Garza JC, Li W, Lu XY. Melanocortin-4 receptor in the medial amygdala regulates emotional stress-induced anxiety-like behaviour, anorexia and corticosterone secretion. Int J Neuropsychopharmacol. 2013 Feb;16(1):105-20. doi: 10.1017/S146114571100174X. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22176700; PMCID: PMC3708461.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-40	Lloyd DJ, Bohan S, Gekakis N. Obesity, hyperphagia and increased metabolic efficiency in Pc1 mutant mice. Hum Mol Genet. 2006 Jun 1;15(11):1884-93. doi: 10.1093/hmg/ddl111. Epub 2006 Apr 27. Erratum in: Hum Mol Genet. 2008 Nov 1;17(21):3435. PMID: 16644867.
5.4-41	Marshall J, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. Eur J Hum Genet. 2007 Dec;15(12):1193-202. Epub 17 Oct 2007. Review.
5.4-42	Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and [corrected] in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. Diabetes. 1998 Feb;47(2):294-7. doi: 10.2337/diab.47.2.294. Erratum in: Diabetes 1998 Apr;47(4):696. PMID: 9519731.
5.4-43	Modi AC, Zeller MH. The IWQOL-Kids(©): establishing minimal clinically important difference scores and test-retest reliability. Int J Pediatr Obes. 2011 Jun;6(2-2):e94-6. doi: 10.3109/17477166.2010.500391. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20883106; PMCID: PMC3480077.
5.4-44	Monge-Roffarello B, Labbe SM, Lenglos C, Caron A, Lanfray D, Samson P, et al. The medial preoptic nucleus as a site of the thermogenic and metabolic actions of melanotan II in male rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014 Jul 15;307(2):R158-66. doi: 10.1152/ajpregu.00059.2014. PMID: 24808495.
5.4-45	Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1981-91. doi: 10.1210/jc.2011-0174. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21508127.
5.4-46	Müller HL. Management of hypothalamic obesity. Endocrinol Metab Clin North Am. 2020 Sep;49(3):533-52. doi: 10.1016/j.ecl.2020.05.009. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32741487.
5.4-47	Müller HL, Tauber M, Lawson EA, Ozyurt J, Bison B, Martinez-Barbera J-P, et al. Hypothalamic syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2022 Apr 21;8(1):24.
5.4-48	Ng VWW, Gerard G, Koh JJK, Loke KY, Lee YS, Ng NBH. The role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for weight control in individuals with acquired hypothalamic obesity-A systematic review. Clin Obes. 2024 Jun;14(3):e12642. doi: 10.1111/cob.12642. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38273176.
5.4-49	NHLBI (2000) The Practical Guide to the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publication. No. 00-4084. Bethesda, MD: NIH.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-50	Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19299006; PMCID: PMC2662372.
5.4-51	Richardson J, Cruz MT, Majumdar U, Lewin A, Kingsbury KA, Dezfuli G, et al. Melanocortin signaling in the brainstem influences vagal outflow to the stomach. J Neurosci. 2013 Aug 14;33(33):13286-99. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0780-13.2013. PMID: 23946387; PMCID: PMC3742919.
5.4-52	Roseberry AG. Altered feeding and body weight following melanocortin administration to the ventral tegmental area in adult rats. Psychopharmacology (Berl). 2013 Mar;226(1):25-34. doi: 10.1007/s00213-012-2879-6. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23010797.
5.4-53	Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):177-89. doi:10.1038/s41574-019-0310-7.
5.4-54	Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schroter W, Leonhardt. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. Eur J Endocrinol. 1998;138:89-91.
5.4-55	Roth CL, Hunneman DH, Gebhardt U, Stoffel-Wagner B, Reinehr T, Müller HL. Reduced sympathetic metabolites in urine of obese patients with craniopharyngioma. Pediatr Res. 2007 Apr;61(4):496-501. doi: 10.1203/pdr.0b013e3180332cd6. PMID: 17515878.
5.4-56	Roth CL, Enriori PJ, Gebhardt U, et al. Changes of peripheral alpha-melanocyte-stimulating hormone in childhood obesity. Metabolism. 2010;59:186-94.
5.4-57	Roth (2011a). Roth CL. Hypothalamic obesity in patients with craniopharyngioma: profound changes of several weight regulatory circuits. Front Endocrinol (Lausanne). 2011 Oct 14;2:49. doi: 10.3389/fendo.2011.00049. PMID: 22654811; PMCID: PMC3356147.
5.4-58	Roth (2011b). Roth CL, Gebhardt U, Müller HL. Appetite-regulating hormone changes in patients with craniopharyngioma. Obesity (Silver Spring). 2011 Jan;19(1):36-42. doi: 10.1038/oby.2010.80. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20379145.
5.4-59	Roth CL, Eslamy H, Werny D, Elfers C, Shaffer ML, Pihoker C, Ojemann J, Dobyns WB. Semiquantitative analysis of hypothalamic damage on MRI predicts risk for hypothalamic obesity. Obesity (Silver Spring). 2015 Jun;23(6):1226-33. doi: 10.1002/oby.21067. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25884561; PMCID: PMC5029599.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-60	Roth CL, Perez FA, Whitlock KB, Elfers C, Yanovski JA, Shoemaker AH, Abuzzahab MJ. A phase 3 randomized clinical trial using a once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist in adolescents and young adults with hypothalamic obesity. Diabetes Obes Metab. 2021 Feb;23(2):363-373. doi: 10.1111/dom.14224. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33026160; PMCID: PMC7821019.
5.4-61	Roth CL, Zenno A. Treatment of hypothalamic obesity in people with hypothalamic injury: new drugs are on the horizon. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Sep 13;14:1256514. doi: 10.3389/fendo.2023.1256514. PMID: 37780616; PMCID: PMC10533996.
5.4-62	Roth CL, Scimia C, Shoemaker AH, Gottschalk M, Miller J, Yuan G, Malhotra S, Abuzzahab MJ. Setmelanotide for the treatment of acquired hypothalamic obesity: a phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Jun;12(6):380-389. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00087-1. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38697184.
5.4-63	Shukla C, Britton SL, Koch LG, Novak CM. Region-specific differences in brain melanocortin receptors in rats of the lean phenotype. Neuroreport. 2012 Jul 11;23(10):596-600. doi: 10.1097/WNR.0b013e328354f5c1. PMID: 22643233; PMCID: PMC3831884.
5.4-64	Skibicka KP, Grill HJ. Hypothalamic and hindbrain melanocortin receptors contribute to the feeding, thermogenic, and cardiovascular action of melanocortins. Endocrinology. 2009 Dec;150(12):5351-61. doi: 10.1210/en.2009-0804. Epub 2009 Oct 23. PMID: 19854868; PMCID: PMC2795709.
5.4-65	Sohn JW, Harris LE, Berglund ED, Liu T, Vong L, Lowell BB, et al. Melanocortin 4 receptors reciprocally regulate sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons. Cell. 2013 Jan 31;152(3):612-9. doi: 10.1016/j.cell.2012.12.022. PMID: 23374353; PMCID: PMC3711728.
5.4-66	Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbüchel AM, Müller HL. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. Neuro Oncol. 2015 Jul;17(7):1029-38. Epub 2015 Apr 2.
5.4-67	Teng H, Liu Z, Yan O, He W, Jie D, Qie Y, et al. Nomograms for predicting overall survival among patients with craniopharyngiomas at initial diagnosis: A SEER population-based analysis. Int J Gen Med. 2021;14:3517-27.
5.4-68	Turkkahraman D, Sirazi EC, Aykal G. Serum alpha-melanocyte-stimulating hormone (a-MSH), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and agouti-related protein (AGRP) levels in children with Prader-Willi or Bardet-Biedl syndromes. J Endocrinol Invest. 2022 May;45(5):1031-7. doi: 10.1007/s40618-021-01737-8. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35098494.
5.4-69	US Preventive Services Task Force; Grossman DC, Bibbins Domingo K, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for obesity in children and adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2417 26. doi: 10.1001/jama.2017.6803. PMID: 28632874.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

添付資料番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4-70	Visaria A, Setoguchi S. Body mass index and all-cause mortality in a 21st century U.S. population: A National Health Interview Survey analysis. PLoS One. 2023 Jul 5;18(7):e0287218. doi: 10.1371/journal.pone.0287218. PMID: 37405977; PMCID: PMC10321632.
5.4-71	Wiegand S, Keller KM, Lob Corzilius T, Pott W, Reinehr T, Röbl M, et al. Predicting weight loss and maintenance in overweight/obese pediatric patients. Horm Res Paediatr. 2014;82(6):380 7. doi: 10.1159/000368963. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25531074.
5.4-72	Williams DL, Kaplan JM, Grill HJ. The role of the dorsal vagal complex and the vagus nerve in feeding effects of melanocortin-3/4 receptor stimulation. Endocrinology. 2000 Apr;141(4):1332-7. doi: 10.1210/endo.141.4.7410. PMID: 10746636.
5.4-73	Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of Various Body Weights and Serum Creatinine Concentrations on the Bias and Accuracy of the Cockcroft-Gault Equation. Pharmacotherapy 2012;32(7):604-12.
5.4-74	Wu Q, Chen J, Hua T, Cai J. Alpha-melanocyte-stimulating hormone-mediated appetite regulation in the central nervous system. Neuroendocrinology. 2023;113(9):885-904. doi: 10.1159/000530804. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37094550.
5.4-75	Xu H, Cupples LA, Stokes A, Liu CT. Association of obesity with mortality over 24 years of weight history: findings from the Framingham Heart Study. JAMA Netw Open. 2018 Nov 2;1(7):e184587. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4587. Erratum in: JAMA Netw Open. 2018 Dec 7;1(8):e186657. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6657. PMID: 30646366; PMCID: PMC6324399.
5.4-76	Yaswen L, Diehl N, Brennan MB, Hochgeschwender U. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. Nat Med. 1999 Sep;5(9):1066-70. doi: 10.1038/12506. PMID: 10470087.
5.4-77	Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. PeerJ. 2015 Mar 24;3:e856. doi: 10.7717/peerj.856. PMID: 25825681; PMCID: PMC4375971.
5.4-78	Zhou Z, Zhang S, Hu F. Endocrine disorder in patients with craniopharyngioma. Front Neurol. 2021 Dec 2;12:737743. doi: 10.3389/fneur.2021.737743. PMID: 34925209; PMCID: PMC8675636.