目次

略語一覧 6
2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 薬理学的分類 8
2.5.1.2 適応症 9
2.5.1.3 科学的背景 9
2.5.1.4 臨床開発の経緯 12
2.5.1.4.1 規制当局への相談 18
2.5.1.4.1.1 米国食品医薬品局 18
2.5.1.4.1.2 欧州医薬品庁（EMA） 19
2.5.1.4.1.3 医薬品医療機器総合機構（PMDA） 19
2.5.1.4.2 有効性評価項目の説明及び根拠 20
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 薬物動態 24
2.5.3.1.1 吸収 24
2.5.3.1.2 分布 24
2.5.3.1.3 代謝 25
2.5.3.1.4 消失 25
2.5.3.1.5 排泄 25
2.5.3.1.6 外因性要因 25
2.5.3.1.7 内因性要因 25
2.5.3.1.7.1 体重 25
2.5.3.1.7.2 性別 26
2.5.3.1.7.3 人種／民族 26
2.5.3.1.7.4 年齢 26
2.5.3.1.7.4.1 高齢者 26
2.5.3.1.7.4.2 小児 27
2.5.3.1.7.5 肝機能障害 27
2.5.3.1.7.6 腎機能障害 27
2.5.3.2 免疫原性 28
2.5.3.3 推奨される臨床用量 29
2.5.3.3.1 Setmelanotide の推奨用法・用量 29
2.5.3.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意 29
2.5.3.3.2.1 用量漸増 29
2.5.3.3.2.2 中等度から高度の腎機能障害患者での用量漸増 29

2.5.4 臨床的有効性に関する概括評価.....31
2.5.4.1 HO 患者を対象としたピボタル及び補助的な試験のデザイン及び解析方法.....31
2.5.4.1.1 ピボタル第 3 相試験（RM-493-040 試験）.....31
2.5.4.1.1.1 試験デザイン.....31
2.5.4.1.1.2 有効性評価項目及び解析手法.....32
2.5.4.1.1.3 ベースライン特性.....33
2.5.4.1.2 補助的な第 2 相試験（RM-493-030 試験）.....34
2.5.4.1.2.1 試験デザイン.....34
2.5.4.1.2.2 有効性評価項目及び解析手法.....34
2.5.4.1.3 補助的な長期継続投与試験（RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験）.....35
2.5.4.1.3.1 試験デザイン.....35
2.5.4.1.3.2 有効性の評価項目及び解析手法.....35
2.5.4.1.3.3 ベースライン特性.....36
2.5.4.1.4 イタリア及びフランスにおける後天性 HO 患者に対する setmelanotide の早期アクセスプログラムの使用.....36
2.5.4.1.4.1 試験デザイン及びベースライン特性.....36
2.5.4.1.4.2 評価項目及び解析手法.....37
2.5.4.2 HO 患者での有効性の結果.....37
2.5.4.2.1 ピボタル第 3 相試験（RM-493-040 試験）及び補助的な第 2 相試験（RM-493-030 試験）の結果.....37
2.5.4.2.1.1 有効性の主要評価項目–BMI のベースラインからの平均変化率（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）.....38
2.5.4.2.1.2 第 1 の主要な副次有効性評価項目：BMI のベースラインからの 5%以上の低下（18 歳以上）又は BMI Z スコアのベースラインからの 0.2 ポイント以上の低下（18 歳未満）が認められた被験者の割合（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）.....40
2.5.4.2.1.3 第 2 の主要な副次有効性評価項目：BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）.....42
2.5.4.2.1.4 第 3 の主要な副次有効性評価項目：日次最高空腹スコアのベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）.....44
2.5.4.2.1.5 その他の有効性評価項目.....45
2.5.4.2.1.5.1 18 歳未満の被験者での BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）.....45
2.5.4.2.1.5.2 腹囲のベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）.....46
2.5.4.2.1.5.3 過食症状複合スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験）.....46
2.5.4.2.1.5.4 心血管代謝パラメータのベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験）.....46

2.5.4.2.1.5.5 Impact of Weight on Quality of Life-Lite の総スコア及び身体機能スコアのベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験）.....48
2.5.4.2.1.5.6 試験終了時の質的インタビュー（RM-493-040 試験）.....49
2.5.4.2.2 イタリア及びフランスでの後天性 HO 患者に対する setmelanotide の早期アクセスプログラムの使用結果.....50
2.5.4.2.3 Setmelanotide の長期有効性.....52
2.5.4.2.4 部分集団での setmelanotide の有効性.....55
2.5.4.2.4.1 部分集団での setmelanotide の有効性（RM-493-040 試験）.....55
2.5.4.2.4.2 部分集団での setmelanotide の有効性（RM-493-030 試験）.....56
2.5.5 臨床的安全性に関する概括評価.....58
2.5.5.1 クラス効果.....58
2.5.5.2 患者集団.....59
2.5.5.2.1 Setmelanotide QD 投与を受けた全参加者での人口統計学的特性及びベースライン特性.....59
2.5.5.2.2 医薬品への曝露.....59
2.5.5.3 比較的よくみられた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象.....60
2.5.5.3.1 RM-493-040 試験（二重盲検投与期間）でよくみられた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象.....60
2.5.5.3.2 Setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者、全 RDO 患者及び全参加者でよくみられた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象.....64
2.5.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象.....64
2.5.5.4.1 死亡.....64
2.5.5.4.2 重篤な有害事象.....65
2.5.5.4.2.1 RM-493-040 試験（二重盲検投与期間）の重篤な有害事象.....65
2.5.5.4.2.2 Setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者、全 RDO 患者、及び全参加者の重篤な有害事象.....65
2.5.5.4.3 投与中止に至った有害事象.....66
2.5.5.4.3.1 RM-493-040 試験（二重盲検投与期間）の投与中止に至った有害事象.....66
2.5.5.4.3.2 Setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者、全 RDO 患者、及び全参加者の投与中止に至った有害事象.....66
2.5.5.5 特に注目すべき事象.....66
2.5.5.6 部分集団.....67
2.5.5.6.1 年齢.....67
2.5.5.6.2 腎障害.....67
2.5.5.6.3 肝障害.....67
2.5.5.6.4 その他の部分集団.....67
2.5.5.7 曝露量と安全性の関連性.....68
2.5.5.8 長期安全性.....68

2.5.5.9 過量投与 68
2.5.5.10 薬物乱用又は依存性 69
2.5.5.11 離脱症状及び反跳現象 69
2.5.5.12 自動車運転、機械操作又は精神機能への影響 69
2.5.6 ベネフィット・リスクの結論 70
2.5.6.1 治療の背景 70
2.5.6.1.1 疾患又は病態 70
2.5.6.1.2 現在の治療法 70
2.5.6.2 ベネフィット 71
2.5.6.3 リスク 73
2.5.6.4 ベネフィットーリスク評価 75
2.5.7 参考文献 76

表一覧

表 2.5-1 薬理学的にエネルギー恒常性を調節する視床下部及び視床下部外 MC4R 10
表 2.5-2 本申請でデータを示した完了及び継続中の臨床試験一覧 13
表 2.5-3 Setmelanotide QD 投与スケジュール 32
表 2.5-4 第 2 相 RM-493-030 試験の選択した有効性評価項目 34
表 2.5-5 ベースラインの患者特性（Faucher 2025） 37
表 2.5-6 本概要に示した RM-493-040 試験（全被験者及び日本人集団）並びに RM-493-030 試験の有効性評価項目 38
表 2.5-7 治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率：一貫性評価（mITT 集団） 40
表 2.5-8 治療レジメンで 52 週間投与後、BMI がベースラインから 5%以上低下した成人又は BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下した小児の割合：一貫性評価（mITT 集団） 41
表 2.5-9 治療レジメンで 52 週間投与後、BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合：一貫性評価（mITT 集団） 43
表 2.5-10 BMI がベースラインから 10%、15%及び 20%以上低下した被験者の割合（全被験者）（mITT 集団） 44
表 2.5-11 治療レジメンで 52 週間投与後の日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量：一貫性評価（12 歳以上の被験者） 45
表 2.5-12 治療レジメンで 52 週間投与したときの成人（18 歳以上）及び小児（11 歳以上 18 歳未満）での IWQOL スコアのベースラインからの平均変化量（mITT 集団） 49
表 2.5-13 年齢、性別、人種、民族及び地域の部分集団別の有効性の主要評価項目及び 3 つの主要な副次評価項目の一覧表 56
表 2.5-14 年齢別の Week 16 の BMI のベースラインからの平均変化率（RM-493-030 試験） 57

表 2.5-15 比較的よくみられた有害事象（発現割合が setmelanotide 群の全患者で 5%以上又は日本人患者で 2 例以上）及び治験薬と関連のある有害事象（RM-493-040 試験、二重盲検投与期間）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）.....61

図一覧

図 2.5-1 α-MSH による MC4R 経路シグナル伝達を介したエネルギーバランス及び体重の調節.....9
図 2.5-2 視床下部の損傷による α-MSH 産生の喪失による MC4R 経路シグナル伝達の障害及び視床下部性肥満の発生.....11
図 2.5-3 治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率（全被験者及び日本人集団）（mITT 集団）.....39
図 2.5-4 治療レジメンで 52 週間投与後、BMI がベースラインから 5%以上低下した成人又は BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下した小児の割合（全被験者及び日本人集団）（mITT 集団）.....41
図 2.5-5 治療レジメンで 52 週間投与後、BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合（全被験者及び日本人集団）（mITT 集団）.....43
図 2.5-6 治療レジメンで Setmelanotide を 52 週間投与したときの血圧（mmHG）の Setmelanotide 群とプラセボ群の LS 平均値の差（全被験者、mITT 集団）.....47
図 2.5-7 治療レジメンで Setmelanotide を 52 週間投与したときの脂質及びヘモグロビン A1c の Setmelanotide 群とプラセボ群の LS 平均値の差（全被験者、mITT 集団）.....48
図 2.5-8 後天性 HO 患者に setmelanotide を最長 9 ヵ月投与したときの BMI、BMI Z スコア及び空腹感に対する効果.....51
図 2.5-9 小児の先天性 HO 患者に setmelanotide を最長 6 ヵ月投与したときの BMI Z スコアに対する効果.....52
図 2.5-10 BMI の RM-493-040 試験ベースラインからの平均変化率の推移（mITT 集団、観察データ）.....53
図 2.5-11 18 歳未満の被験者での BMI Z スコアの RM-493-040 試験ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 集団、観察データ）.....53
図 2.5-12 BMI の RM-493-030 試験ベースラインからの平均変化率の推移.....54
図 2.5-13 18 歳未満の被験者での BMI Z スコアの RM-493-030 試験ベースラインからの平均変化量の推移.....55

略語一覧

略語	定義（英語）	定義（日本語）
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring	24 時間自由行動下血圧測定
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable timepoint	時間 0 から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	Area under the plasma concentration-time curve during a time interval	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL_{ss}/F	Apparent clearance at steady state	定常状態における見かけのクリアランス
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	—
CNS	Central nervous system	中枢神経系
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
C_{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光（法）
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	酵素結合免疫吸着法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EOT	End of treatment	投与終了時
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HO	Hypothalamic obesity	視床下部性肥満
ISE	Integrated Summary of Efficacy	—
ISI	Integrated Summary of Immunogenicity	—
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
ISS	Integrated Summary of Safety	—
ITT	Intent-to-treat	—
IWQOL-Kids	Impact of Weight on Quality of Life-	—

略語	定義（英語）	定義（日本語）
	Lite（11 歳以上 18 歳未満）	
IWQOL-Lite-CT	Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial（18 歳以上）	—
LEPR	Leptin receptor	レプチン受容体
LS	Least squared	最小二乗
LOCF	Last observation carried forward	—
LTE	Long-term extension	長期継続投与
MC1R	Melanocortin type 1 receptor	メラノコルチン 1 型受容体
MC4R	Melanocortin type 4 receptor	メラノコルチン 4 型受容体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	Multiple imputation	多重代入法
mPEG-DSPE	N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl- glycero-3-phosphoethanolamine	N-（カルボニルーメトキシポリエチレングリコール 2000）-1,2-ジステアロイルーグリセロ-3-フォスフォエタノールアミン
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MSH	Melanocyte-stimulating hormone	メラノサイト刺激ホルモン
mITT	Modified intent-to-treat	修正 ITT
ODD	Orphan Drug Designation	—
OOPD	Office of Orphan Product Development	—
PCSK1	Proprotein convertase subtilisin/kexin Type 1	プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
POMC	Pro-opiomelanocortin	プロオピオメラノコルチン
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
PT	Preferred term	基本語
QD	Once daily	1 日 1 回
QOL	Quality of life	生活の質
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）
SD	Standard deviation	標準偏差
SmPC	Summary of product characteristics	欧州製品概要
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Terminal disposition half-life	終末相における消失半減期
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書
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

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

Setmelanotide は、強力なメラノコルチン 4 型受容体（MC4R）アゴニストとして機能する合成環状オクタペプチド（アミノ酸 8 個からなるペプチド）である。Setmelanotide は、α-メラノサイト刺激ホルモン（MSH）の類似体であり、視床下部の MC4R 経路の機能に影響を及ぼす希少な肥満疾患（遺伝性、症候性及び後天性疾患を含む）（RDO）を有する患者での生物学的ホルモン欠乏を是正するために開発された初の MC4R アゴニストである。MC4R 経路の機能回復による治療効果として、脂肪蓄積の減少［体重減少、体格指数（BMI）、小児患者では BMI Z スコアの低下に反映される］、空腹感の軽減、エネルギー消費の増加等が期待される。

Setmelanotide が重度の肥満を軽減し、空腹感を減少する効果を示した過去の臨床試験に基づき、1 日 1 回（QD）投与の setmelanotide は、米国及び欧州連合（EU）を含む複数の地域で成人及び 2 歳以上の小児を対象として、プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）欠損又はレプチン受容体（LEPR）欠損（総称して PPL）による肥満、並びにバルデー・ビードル症候群を適応症として承認を取得している（IMCIVREE USPI、IMCIVREE EU SmPC）。近年、Setmelanotide の適応が拡大され、米国及び EU では、後天性視床下部性肥満（HO）を有する 4 歳以上の患者が対象に追加された［米国食品医薬品局（FDA）の承認取得：2026 年 3 月 19 日、欧州医薬品庁（EMA）の承認取得：2026 年 4 月 30 日。］

本申請は、後天性 HO 患者に対する治療薬とした setmelanotide の開発に焦点を当てている。後天性 HO は、視床下部の損傷又は機能障害に伴い、急激で重度かつ難治性の体重増加及び過食症をもたらす深刻な疾患である。

現在、HO に伴う肥満の治療及び空腹感の制御を対象として承認された治療薬は存在しない。そのため、この重大なアンメット・メディカル・ニーズに対応するため、安全で効果的な治療薬が早急に求められている。この患者集団の臨床像、病因、アンメット・メディカル・ニーズについては 2.5.6.1 項に示す。

2.5.1.1 薬理学的分類

Setmelanotide（アセチル-L-アルギニル-L-システイニル-D-アラニル-L-ヒスチジニル-D-フェニルアラニル-L-アルギニル-L-トリプトファニル-L-システインアミド環状(2→8)-ジスルフィド）は合成オクタペプチドである MC4R アゴニストであり、分子式は $C_{49}H_{68}N_{18}O_9S_2$（無水遊離塩基）、分子量は 1117.3 ダルトン（無水遊離塩基）である。

Setmelanotide 原薬の物理的及び化学的特性は以下のとおりである。

物理的形態	白色～微黄色の無晶性の粉末
吸湿性	動的水蒸気吸着法を用いて評価したときに吸湿性を示し、相体湿度 70%超で潮解性の挙動を示す
溶解性	pH 2.0～9.0 の水性緩衝液に溶解する
紫外線吸収	220 nm に最大吸収があるほか、279 nm を中心とした小さな吸収ピークがある

2.5.1.2 適応症

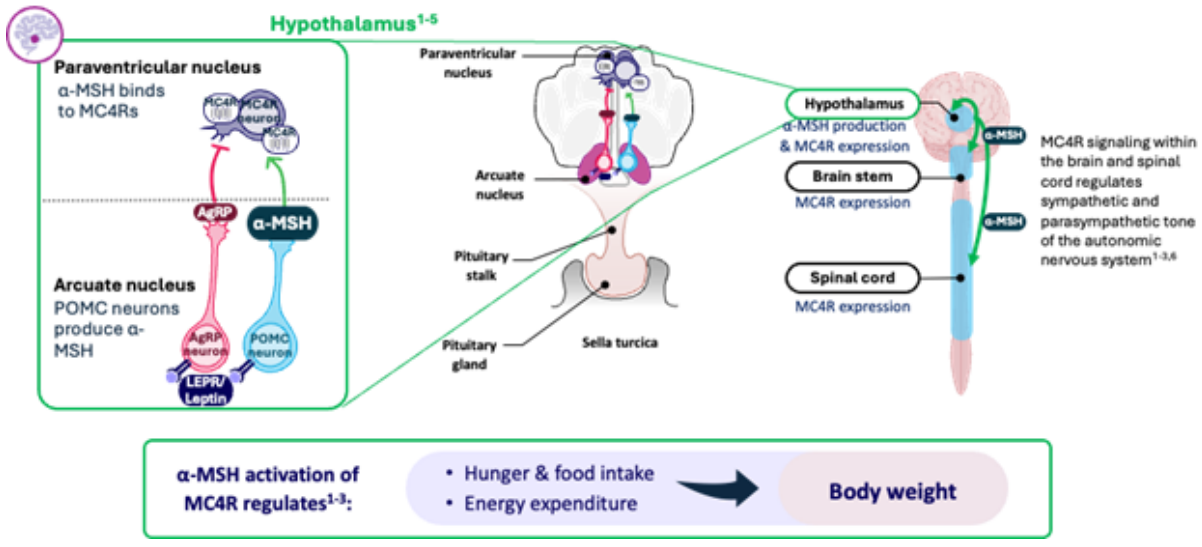
Setmelanotide は、4 歳以上の後天性 HO 患者を適応対象とする。

2.5.1.3 科学的背景

Setmelanotide は、POMC に由来する天然型の神経ペプチド（MC4R に対する内因性リガンドである α-MSH）の特異性及び機能性を維持した MC4R アゴニストである。Setmelanotide は、短命の α-MSH リガンドと比較して効力が高く、半減期が非常に長い（ヒトで約 10～12 時間）、視床下部の MC4R 経路の機能障害に起因する遺伝性、症候性又は後天性疾患による肥満を有する患者を対象として、生物学的なホルモン欠乏を治療するために開発された初の MC4R アゴニストである。

MC4R は、エネルギー恒常性の中心的な調節因子であり、30 年以上にわたる研究によって作用機序は十分に確立されている（図 2.5-1）。

図 2.5-1 α-MSH による MC4R 経路シグナル伝達を介したエネルギーバランス及び体重の調節



Abbreviations: α-MSH = α–melanocyte-stimulating hormone; AgRP = agouti-related peptide; LEPR = leptin receptor; MC4R = melanocortin-4 receptor; POMC = proopiomelanocortin.
1. Baldini 2019、2. Dimitri 2022、3. Hill 2017、Hochberg 2010、5. Roth 2011b、6. Sohn 2013.

MC4R アゴニストは、複数の哺乳類動物種で一貫して食物の摂取量を減少させ、かつエネルギーの消費量を増加させ、エネルギーを貯蔵せずに消費するよう変化させることで体重を減少させる（Wu 2023）。マウス、ラット、ブタ、及びヒト以外の霊長類の一般的肥満及び遺伝性肥満モデルを用いた非臨床作用機序試験では、setmelanotide によるヒト MC4R アゴニストの一貫した臨床効果が強く示唆されている。これらの効果は、全身的 MC4R 遺伝子欠損マウスで神経系に MC4R を再発現させたときにエネルギー収支と体重が完全に正常化されることから（Balthasar 2005）、主に中枢神経系（CNS）に局在する MC4R の作用であることが説明される（表 2.5-1）。

Setmelanotide は末梢に投与した場合でも、エネルギー収支を調節する脳領域を活性化することが示されており（Hansen 2021）、この所見は setmelanotide の CNS への浸透と、視床下部及び視床下部以外の複数の MC4R 集団の活性化を示す。Setmelanotide の効果は、MC4R ノックアウトマウスでは全く認められないことから、MC4R の活性化に完全に依存していることが示されおり（Kumar 2009）、Setmelanotide による広範な活性化パターンは setmelanotide の有効性に寄与している。

表 2.5-1 薬理学的にエネルギー恒常性を調節する視床下部及び視床下部外 MC4R

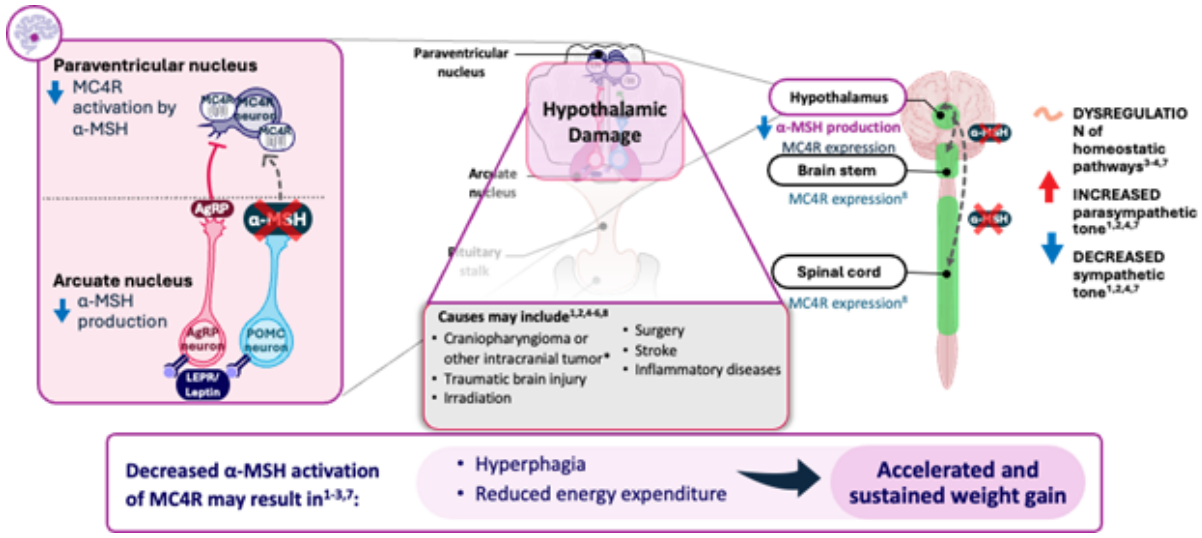
	Brain Region	MC4R Expression?	Set-induced cFOS[a]?	Impacts Food Intake?	Impacts Energy Expenditure?	Literature Reference
Hypothalamic	PVH	Y	Y	Y	Y	Giraudo1998, Cowley 1999, Kim 2000
	DMH	Y	Y	Y	Y	Kim 2000, Chen 2004
	LHA	Y	Y	Y	N	Kim 2000, Lerma-Cabrera 2012, Shukla 2012
	RCh	Y	Y	Y	N	Skibicka 2009
	VMH	Y	Y	N	Y	Kim 2000, Gavini 2016
	ARC	Y	Y	N	ND	Kim 2000
Extra-hypothalamic	MPO	Y	Y	Y	Y	Kim 2000, Monge-Roffarello 2014
	CeA	Y	Y	Y	ND	Boghossian 2010, Kim 2000
	MeA	Y	Y	Y	Y	Liu 2013
	VTA	Y	Y	Y	ND	Roseberry 2013, Lerma-Cabrera 2012
	DMV	Y	Y	Y	ND	Williams 2000, Richardson 2013
	NTS	Y	Y	Y	Y	Campos 2014, Richardson 2013, Skibicka 2009
	Mes5	Y	Y	Y	ND	Fortin 2021
	Intrathecal	NA	NA	Y	Y	Adank 2018

Abbreviations: ARC = arcuate nucleus; CeA = central amygdala nucleus; DMH = dorsomedial nucleus of the hypothalamus; DMV = dorsal motor vagal nucleus; LHA = lateral hypothalamic area; MC4R = melanocortin-4 receptor; MeA = medial amygdala; Mes5 = mesencephalic trigeminal nucleus; MPO = medial preoptic nucleus; N = no; NA = not applicable; ND = not done; NTS = nucleus of the solitary tract; PVH = paraventricular hypothalamic nucleus; RCh = retrochiasmatic area; VMH = ventromedial hypothalamic nucleus; VTA = ventral tegmental area; Y = yes.
a From Hansen 2021

α-MSH が少ない又は存在しないことは、Rhythm 社が承認を取得している他の疾患と同様の特徴であり［Krude 1998（POMC 欠損）、Mizuno 1998（LEPR 欠損）、Lloyd 2006（PCSK1 欠損）、Turkkahraman 2022（バルデー・ビードル症候群）］、これらの疾患と同用量の setmelanotide QD 投与で臨床的に意味のある効果が示されたことは重要である。さらに、setmelanotide の作用機序は後天性 HO 患者と他の疾患の患者で同じであるため、これらの疾患患者から得られた臨床データは後天性 HO 患者における setmelanotide の有効性の作用機序的な確証的エビデンスとして用いることができる。

HO は、POMC ニューロンが存在し、α-MSH を産生する視床下部弓状核の解剖学的損傷によって生じる（図 2.5-2）。

図 2.5-2 視床下部の損傷による α-MSH 産生の喪失による MC4R 経路シグナル伝達の障害及び視床下部性肥満の発生



Abbreviations: α-MSH = alpha-melanocyte-stimulating hormone; AgRP = agouti-related peptide; LEPR = leptin receptor; MC4R = melanocortin-4 receptor; POMC = proopiomelanocortin.
* Suprasellar tumors such as astrocytoma.1,7
1. Abuzzahab 2019、2. Roth. 2011a、3. Roth 2010、4. Dimitri 2022、5. Baldini 2019、6. Hochberg 2010、7. Roth 2011b、8. Sohn 2013.

HO の基本的な病態生理は他の MC4R 経路の障害、特に POMC 欠損の病態生理と酷似している。POMC 欠損の動物モデルでは、POMC 遺伝子の遺伝子欠失（Yaswen 1999）又は HO 損傷に類似した出生後の POMC ニューロン消失（Greenman 2013、Gropp 2005）により、急激な体重増加、過食、及びエネルギー消費の低下が生じる。

HO では、視床下部弓状核の解剖学的損傷により α-MSH の作用が低下し（Roth 2010）、空腹感の増加、エネルギー消費の低下、及び急激な体重増加が引き起こされる（Roth 2015）。HO 患者の一部では視床下部 MC4R の一部が消失している可能性があるが、MC4R の脳全体への広範な分布と setmelanotide の作用（表 2.5-1）が機序的に重複し、実際の有効性が得られている。POMC 欠損性肥満を有する患者及び HO 患者のいずれでも、内因性 α-MSH の減少は setmelanotide のような外因性アゴニストに対して脳全体の MC4R を感作し、非常に頑健な薬力学（PD）的反応が生じる（Clément 2020、Roth 2024）。

このように、30 年にわたる生理学的、病理学的、薬理学的データは、MC4R アゴニストの作用が頑健で再現性を有することを示しており、疾患の病因である特定の経路欠損に依存しない setmelanotide の一貫した作用機序を支持するものである。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

本申請は、成人及び 4 歳以上の小児の後天性 HO 患者に対する setmelanotide の開発に焦点を当てている。Setmelanotide は、米国、EU、英国、スイス及びイスラエルで、POMC 欠損、PCSK1 欠損及び LEPR 欠損に関連する肥満、並びにバルデー・ビードル症候群に関連する肥満を有する成人及び 2 歳以上の小児での使用が既に承認されている。カナダ及びサウジアラビアでは、上述の適応に対し、成人及び 6 歳以上の小児での使用が承認されている。2026 年 3 月 19 日には、米国で成人及び 4 歳以上の小児後天性 HO 患者に対する使用が承認された。

有効性の実質的エビデンスの大部分は、適切かつ十分に管理して実施した第 3 相試験の RM-493-040 試験の結果に基づく。確証的エビデンスには、PPL による肥満及びバルデー・ビードル症候群を含む承認された適応症での setmelanotide の治療効果の機序的エビデンスが含まれる。後天性 HO と同様に、これらの疾患に共通する病態生理（α-MSH の欠損又は欠如）は十分に解明されており、MC4R アゴニストを介して setmelanotide の直接的な標的となる。

また、6 歳から 40 歳の後天性 HO 患者を対象として完了した setmelanotide の第 2 相多施設共同非盲検試験（RM-493-030 試験）から有効性及び安全性を支持するデータが得られた。

Setmelanotide の長期有効性のエビデンスは、第 2 相試験（RM-493-030 試験）に参加した後、非盲検の長期継続投与（LTE）試験である RM-493-022 試験（完了）及び RM-493-042 試験（継続中）で 2.5 年以上にわたって setmelanotide 投与を受けた後天性 HO 患者から得られた。

後天性 HO 患者に対する setmelanotide の有効性を更に支持する結果は、イタリア及びフランスの早期アクセスプログラム（Favero 2025、Faucher 2025）で最長 9 ヵ月間 setmelanotide の投与を受けた後天性 HO 患者から得られた。

Setmelanotide の全体的な安全性は、開発プログラム全体で setmelanotide の QD 投与を受けた 1215 例の非盲検データ（データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づいている。この 1215 例の内訳は、肥満の他は健康な被験者 288 例及び遺伝性、症候性、後天性疾患を含む RDO 患者 927 例である。この 927 例の RDO 患者には、後天性 HO 患者 160 例が含まれる。この 160 例のうち 155 例が setmelanotide 投与を受けており、その内訳は RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に setmelanotide 投与を受けた 94 例、二重盲検投与期間にプラセボ投与を受けた後、ブリッジング来院で setmelanotide 投与を受けた 43 例、及び RM-493-030 試験で setmelanotide 投与を受けた 18 例であった。また、setmelanotide の QD 投与を受けたその他の RDO 患者 228 例の追加の非盲検安全性データが現在利用可能である。

本申請を支持する臨床試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）ガイドラインに準拠して実施した（表 2.5-2）。

表 2.5-2 本申請でデータを示した完了及び継続中の臨床試験一覧

試験番号	相	実施国	試験タイトル	試験対象集団	組入れ例数（解析集団）[a]／完了例数	進行状況／M5 番号
有効性及び安全性に関するピボタル試験						
RM-493-040 試験 評価資料	3	カナダ、ドイツ、オランダ、英国、米国、日本	後天性視床下部性肥満患者を対象に setmelanotide の有効性及び安全性の評価を目的とする第 3 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験	4 歳以上の HO 患者	ピボタルコホート（有効性＋安全性） 全体：142/107 例 日本人：12/0 例	完了（主要解析、ピボタルコホート） 5.3.5.1.1-1
					全被験者（有効性＋安全性） 全体： 142 (133[b]) / 116 例 日本人：12 (8) / 0 例	完了（追加解析、全被験者） 5.3.5.1.1-2
					全被験者（有効性＋安全性） 全体： 142 (137[c]) / 128 例 日本人：12 (8) / 11 例	完了（補足的解析、全被験者） 5.3.5.1.1-3
有効性及び安全性の確認試験						
RM-493-030 試験 評価資料	2	米国	視床下部性肥満患者を対象に setmelanotide の安全性及び有効性を評価する 20 週間の第 2 相、非盲検試験	6～40 歳の視床下部性肥満患者	18 (18) / 16 例	完了 5.3.5.2.1
RM-493-022 試験 参考資料	該当なし（継続投与試験）	グローバル	レプチン–メラノコルチン経路における MC4R より上流の遺伝的欠損に関連する肥満の治療のための setmelanotide 試験を完了した患者を対象とした setmelanotide の長期継続投与試験-	レプチン–メラノコルチン経路における MC4R より上流の遺伝的欠損に関連する肥満を有し、前治験を完了した患者	205 (205) / 125 例	完了 5.3.5.2.2
RM-493-042 試験 該当なし[d]	該当なし（継続投与試験）	米国	MC4R 経路のまれな遺伝性、症候性又は後天性疾患を有する患者を対象とした setmelanotide の非盲検継続投与試験	MC4R 経路のまれな遺伝性、症候性又は後天性疾患を有し、前治験を完了した患者	28 (28) 例/ 該当なし	実施中 該当なし[d]

試験番号	相	実施国	試験タイトル	試験対象集団	組入れ例数（解析集団）[a]／完了例数	進行状況／M5 番号
安全性の補助的試験						
RM-493-001 試験 参考資料	1	米国	健康な非糖尿病肥満被験者に setmelanotide を投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回投与漸増試験-	肥満の他は健康な 18～55 歳の被験者	36 (32) / 34	完了 5.3.3.1.1
RM-493-002 試験 参考資料	1	米国	非糖尿病肥満の健康被験者に setmelanotide を投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する第 1 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与漸増試験-	肥満の他は健康な 18～55 歳の被験者及び MC4R 遺伝子の 1 コピーにヘテロ接合の機能喪失型変異を有する 18～65 歳の被験者	57 (39) / 56 例	完了 5.3.3.1.2
RM-493-003 試験 参考資料	2	米国	肥満患者を対象に setmelanotide（MC4R 作動薬）の安全性及び有効性を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験-	肥満の他は健康な 18～65 歳の被験者	74 (37) / 50 例	完了 5.3.3.1.6
RM-493-006 試験 参考資料	1b	米国	肥満被験者を対象に setmelanotide のエネルギー代謝量に対する効果を評価する第 1b 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、2 期、クロスオーバー試験	肥満の他は健康な 18～50 歳の被験者	12 (12) / 12 例	完了 5.3.4.1.1
RM-493-008 試験 参考資料	1	米国	肥満被験者を対象に setmelanotide の新規 1 日 1 回注射製剤の薬物動態を評価する第 1 相、非盲検、3 期、単回投与、クロスオーバー試験-	肥満の他は健康な 18～55 歳の被験者	22 (20) / 22 例	完了 5.3.3.1.5
RM-493-009 試験 参考資料	1b, 2a	米国	肥満被験者を対象に MC4R 作動薬である setmelanotide を 1 日 1 回又は 1 日 2 回皮下注射したときの安全性及び有効性を評価する段階的第 1b/2a 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験-	肥満の他は健康な 18～65 歳の被験者	99 (59) / 83 例	完了 5.3.3.1.3
RM-493-010 試験 参考資料	2	米国	PWS を有する肥満患者を対象とした MC4R 作動薬である setmelanotide の安全性、体重減少及び食事関連行動に対する効果を評価する第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、パイロット試験-	16～65 歳の PWS 患者	40 (39) / 39 例	完了 5.3.5.4.1

試験番号	相	実施国	試験タイトル	試験対象集団	組入れ例数（解析集団）[a]／完了例数	進行状況／M5 番号
RM-493-011 試験 参考資料	2	ドイツ	希少な遺伝性疾患を有する肥満患者を対象とした setmelanotide 投与試験	12 歳以上でホモ接合又は複合ヘテロ接合の POMC 又は LEPR 遺伝子変異を有する患者、18 歳以上でホモ接合又は複合ヘテロ接合の MC4R 又は PCSK1、ヘテロ接合の POMC 又は MC4R 遺伝子変異、POMC の過剰メチル化、並びに BBS 又は AS を有する患者	13 (13) / 8 例	完了 5.3.5.4.2
RM-493-012 試験 参考資料	3	ドイツ、英国、フランス、米国、カナダ、スペイン、ベルギー	両アレル性又は機能喪失型の POMC 又は PCSK1 遺伝子変異による早期発症型 POMC 欠損肥満患者を対象に、MC4R 作動薬である setmelanotide を 1 年間投与する非盲検試験（二重盲検プラセボ対照離脱期間を含む）	6 歳以上の、両アレル性又は機能喪失型の POMC 又はプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）遺伝子変異による POMC 欠損肥満患者	15 (15) / 12 例	完了 5.3.5.4.3
RM-493-014 試験 参考資料	2	米国、英国、スペイン	希少な遺伝性肥満の患者を対象とした setmelanotide の第 2 相試験	BBS/AS、SMS、MC4R（レスキュー可能、不能、過剰反応型）、両アレル性 PPL、両アレル性 N221D、PPL ヘテロ接合型、SH2B1、SRC1、16Pl1.2 を含む各種遺伝性疾患を有する 6 歳以上の患者	233 (233)[e] / 153 例	完了 5.3.5.4.4
RM-493-015 試験 参考資料	3	ドイツ、英国、フランス、オランダ、カナダ	両アレル性又は機能喪失型 LEPR 遺伝子変異による LEPR 欠損肥満患者を対象に MC4R 作動薬である setmelanotide を 1 年間投与する非盲検試験（二重盲検プラセボ対照離脱期間を含む）	各アレルが重度の肥満を示す機能喪失型変異の LEPR 遺伝子変異［両アレル性、ホモ接合型又は複合ヘテロ接合型（各アレルが異なる遺伝子変異）］を有する 6 歳以上の患者	15 (15) / 13 例	完了 5.3.5.4.5
RM-493-019 試験 該当なし[f]	2	米国	レプチン欠乏症及び複数の自己免疫疾患を伴う部分性脂肪萎縮症患者 1 例での setmelanotide 使用に関する拡大アクセス	レプチン欠乏症及び複数の自己免疫疾患を伴う脂肪萎縮症の 15 歳の患者 1 例	1 (1) / 1 例	完了 該当なし[f]
RM-493-023 試験 参考資料	3	米国、カナダ、英国、フランス、スペイン	中等度から重度の肥満を有する BBS 及び AS 患者を対象とした MC4R 作動薬である setmelanotide の第 3 相試験	6 歳以上の BBS 及び AS 患者	52 (50) / 39 例	完了 5.3.5.4.6
RM-493-026 試験[g] 参考資料	1b	米国	setmelanotide の 1 日 1 回投与製剤及び週 1 回投与製剤が健康な肥満被験者の体重減少及び薬物動態に及ぼす効果を評価する第 1b 相試験	肥満の他は健康な被験者（18～55 歳）	1 日 1 回投与のみ： 37 (29) / 24 例	完了 5.3.3.1.4

試験番号	相	実施国	試験タイトル	試験対象集団	組入れ例数（解析集団）[a]／完了例数	進行状況／M5 番号
RM-493-029 試験 評価資料	1	米国	様々な重症度の腎機能障害者に setmelanotide を投与したときの薬物動態を評価する第 1 相、非盲検、単回投与試験	腎障害を有する被験者及び腎機能が正常な健康被験者（18～83 歳）	32 (32) / 31 例	完了 5.3.3.3.1
RM-493-032 試験 評価資料	4	米国	健康被験者を対象に setmelanotide が補正 QT 間隔に及ぼす影響を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬対照、3 群、並行群間試験	健康被験者（18～50 歳）	77 (28) / 69 例	完了 5.3.4.1.2
RM-493-033 試験 評価資料	3	米国、英国、オーストラリア、スペイン	希少な遺伝性肥満の小児患者（2 歳以上 6 歳未満）を対象とした setmelanotide の第 3 相、多施設共同、1 年間、非盲検試験	POMC/PCSK1、LEPR、又は BBS を有する患者（2 歳から 6 歳未満）	12 (12) / 11 例	完了 5.3.5.4.7
RM-493-034 試験 参考資料	2	米国、英国、ドイツ、カナダ、フランス、オランダ、スペイン、ギリシャ、イスラエル	MC4R 経路に関与する特定の遺伝子に変異を有する患者を対象とした setmelanotide の 2 ステージ（非盲検ステージの後に無作為化、二重盲検、プラセボ対照ステージ）第 2 相試験	MC4R 経路の特定の遺伝子欠損を有する患者（6～65 歳）	ステージ 1： 164 (164) / 100 例 ステージ 2： 49 / 39 例	完了 5.3.5.4.8
RM-493-035 試験 該当なし[h]	3	イスラエル、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、オランダ、スペイン、英国、米国	MC4R 経路に POMC/PCSK1、LEPR、NCOA1（SRC1）又は SH2B1 遺伝子変異を有する患者を対象とした第 3 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（setmelanotide の複数の独立したサブ試験）	MC4R 経路に POMC/PCSK1、LEPR、NCOA1（SRC1）又は SH2B1 遺伝子変異を有する 6～65 歳の患者	295 (212[i]) / 152 例	実施中 該当なし[h]
RM-493-043 試験 該当なし[d]	2	米国	PWS 患者を対象とした setmelanotide の第 2 相、非盲検試験	6～65 歳の PWS 患者	6 (6)例 /該当なし	実施中 該当なし[d]

AS：アルストローム症候群、BBS：バルデー・ビードル症候群、CSR：治験総括報告書、HO：視床下部性肥満、LEPR：レプチン受容体、MC4R：メラノコルチン 4 型受容体、PCSK1：プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型、POMC：プロオピオメラノコルチン、PPL：POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損性肥満、PWS：プラダー・ウィリー症候群、SMS：スミス・マゲニス症候群

[a] Setmelanotide 投与を受け、安全性データベースに含まれた患者の総数を括弧内に記載した。なお、RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験は長期延長試験であり、これらの

試験の患者は重複しているため、総被験者数に含めるべきではない。同様に、RM-493-040 試験の日本人患者や RM-493-034 試験のステージ 2 に参加した患者も重複している。

[b] 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、RM-493-040 試験では計 133 例が setmelanotide 投与を受けた。このうち、94 例は二重盲検投与期間に setmelanotide 投与を受け、39 例はプラセボ投与を受けた後、ブリッジング来院期間に非盲検下で setmelanotide 投与に切り替えた。

[c] 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、本試験では計 137 例が setmelanotide 投与を受けた。このうち、94 例は二重盲検投与期間に setmelanotide 投与を受け、43 例は二重盲検投与期間にプラセボ投与を受けた後、ブリッジング来院期間に非盲検下で setmelanotide 投与に切り替えた。

[d] Setmelanotide の非盲検安全性プロファイルの完全性のため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の RM-493-042 試験及び RM-493-043 試験のデータを本概要に含めたが、当該試験は継続中であり CSR がないため、臨床データパッケージには含めなかった。

[e] RM-493-014 試験の最終 CSR は、setmelanotide 投与を受けた 213 例のデータに基づき、AXIS 施設に組み入れた追加の 20 例のデータは除外している。しかし、本概要には本試験に組み入れ、投与を受けた全 233 例のデータを含めた。

[f] Setmelanotide の非盲検安全性プロファイルの完全性のため、RM-493-019 試験のデータを本概要に含めた。しかし、部分的脂肪萎縮症の 1 例を対象とした拡大アクセス試験であったため、臨床データパッケージとして個別の CSR は含めなかった。

[g] RM-493-026 試験に関しては、setmelanotide QD 投与の安全性を支持するため、setmelanotide QD 投与した患者データのみを本概要に含めた。

[h] RM-493-035 試験は臨床施設での実施を終了しており、Setmelanotide の非盲検下安全性プロファイルの完全性のため、データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点の本試験のデータを本概要に含めた。しかし、CSR が最終化されていないため、臨床データパッケージとして個別の CSR は含めなかった。なお、盲検データは引用元の表及び一覧表に含まれるが本概要には要約を示さなかった。

[i] 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、RM-493-035 試験では計 212 例が setmelanotide 投与を受けた。このうち、146 例は二重盲検投与期間に setmelanotide 投与を受け、66 例は二重盲検投与期間にプラセボ投与を受けた後、ブリッジング来院期間に非盲検下で setmelanotide 投与に切り替えた。

2.5.1.4.1 規制当局への相談

2.5.1.4.1.1 米国食品医薬品局

Rhythm 社は、[redacted]、FDA と協議した後、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]（[redacted]）。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]（[redacted]）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]FDA の[redacted]、FDA は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]、[redacted]。[redacted]、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]（[redacted]）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、HO（視床下部の損傷による肥満と定義される）を有する成人及び小児患者の慢性的な体重管理の治療を目的として、setmelanotide のブレークスルーセラピー指定が FDA により承諾された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]Rhythm 社と FDA[redacted]、[redacted]、[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]（[redacted]）。

Rhythm 社は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]、その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。Rhythm 社は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。Rhythm 社は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。[redacted]。

[redacted]、[redacted]、Rhythm 社は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]（[redacted]）。[redacted]、[redacted]。

Rhythm 社は、[redacted]、[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。[redacted]、[redacted]。[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]、[redacted]。HO と関連する疾患に共通する病態生理（α-MSH の欠損又は欠如）は十分に解明されており、MC4R アゴニストを介して setmelanotide

の直接的な標的となる。

Rhythm 社は、2025 年 6 月 20 日に FDA に新薬承認申請を提出し、2026 年 3 月 19 日に米国で後天性 HO を有する成人及び 4 歳以上の小児患者に対する setmelanotide 使用に関して承認を取得した（IMCIVREE USPI）。

2.5.1.4.1.2 欧州医薬品庁（EMA）

Rhythm 社は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。Rhythm 社は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。Rhythm 社[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。Rhythm 社は[redacted]20[redacted]）。

Rhythm 社は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]。

Rhythm 社は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に EMA に[redacted]。EU では 2026 年 4 月 30 日に後天性 HO を有する成人及び 4 歳以上の小児患者に対する setmelanotide 使用に関して承認を取得した（IMCIVREE SmPC）。

2.5.1.4.1.3 医薬品医療機器総合機構（PMDA）

Rhythm 社は、後天性 HO 患者に対する setmelanotide の日本での開発を支援するため、PMDA

と複数の段階的な協議を行ってきた。主な協議と合意事項は以下のとおりである。

- 医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）
  Rhythm 社は、[redacted]について、PMDA と[redacted]。PMDA は、[redacted]、[redacted]。
  - [redacted]
  - [redacted]、[redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]、[redacted]
- 希少疾病用医薬品の指定（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日[redacted]）
  [redacted]と推定され、希少疾病用医薬品の指定基準である 50,000 人を大きく下回っている。現在、承認された治療法が存在しないため、特に生活の質及び心血管リスクに関してアンメット・メディカル・ニーズは大きい。Rhythm 社は、2025 年 3 月 31 日に希少疾病用医薬品の指定を申請し、正式に承認された。
- 医薬品[redacted]相談[redacted]、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施]
  Rhythm 社は、[redacted]、[redacted]年[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]。[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。[redacted]、[redacted]。
- [redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）
  PMDA は、[redacted]、[redacted]。[redacted]、[redacted]、[redacted]。[redacted]、[redacted]。
- 電子データ提出の免除に関する事前協議（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）
  Rhythm 社は、[redacted]、PMDA と事前協議を行った。PMDA は、setmelanotide の日本での新薬承認申請に関する電子データ申請パッケージを了承した。

2.5.1.4.2 有効性評価項目の説明及び根拠

第 3 相試験の主要評価項目は、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときのベースラインからの BMI の平均変化率をプラセボと比較することであった。BMI は、体重（kg）を身長（m）の二乗で除した値（kg/m^2）で示され、臨床及び研究のいずれでも広く用いられ、規制

目的での使用実績も長く、容易かつ確実に算出でき、全死亡率と良好な相関が認められている（Prospective Studies Collaboration 2009、Visaria 2023、Bhaskaran 2018、Xu 2018）。さらに、BMI 変化は体重変化と直接相関している。加えて、成長期の小児では身長や全体の成長の増加により体重減少が隠れる場合がある一方、BMI の低下は成人及び小児のいずれでも重要な指標である。このため、体重及び BMI のベースラインからの平均変化率は、FDA によって体重減少に対する開発医薬品の最新ガイダンス（FDA 2025）で有効性の主要評価項目として推奨されており、FDA は第 3 相試験である RM-493-040 試験における本評価項目の選定に同意している（Phase 3 Design Meeting Minutes Reference ID 5063796）。

EMA も体重及び BMI の変化の関連性を認識しており（EMA 2016）、第 3 相試験の主要評価項目について、体重が 5%以上減少した成人の割合、BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した小児の割合を含むレスポンダー解析を推奨した［BMI Z スコアは、被験者の BMI が同年齢及び同性の平均からどれくらい標準偏差（SD）で離れているかを示す指標］（EMA Scientific Advice Doc Ref: EMADOC-360526170-1288207）。そのため、setmelanotide 群で Week 52 の BMI が 5%以上低下した成人及び BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した小児の割合をプラセボ群と比較することを、階層順に解析する 3 つのうち第 1 の主要な副次有効性評価項目として選択した。なお、BMI の 5%以上低下は、FDA 及び EMA の双方で臨床的に意味がある変化とみなしており（FDA 2025、EMA 2016）、日本では BMI のベースラインから 3%以上の変化（プラセボ比）は臨床的に重要と考えられている（Japan 2022）。同様に、BMI Z スコアの 0.2 ポイント以上の変化も臨床的に意味があると考えられている（Ford 2010、Kolsgaard 2011、Wiegand 2014、USPSTF 2017）。

第 2 の主要な副次評価項目は、前述のとおり FDA 及び EMA の双方で臨床的に意味のある変化と考えられる、setmelanotide 群全例の Week 52 における BMI が 5%以上低下した被験者の割合（プラセボ比）であり、第 3 相試験デザインの審査で FDA 及び EMA の合意が得られた。なお、日本では被験者の 35%以上が 3%以上の体重減少を達成していることが臨床的に重要であると考えられた（Japan 2022）。

第 3 の主要な副次評価項目は、setmelanotide 群の 12 歳以上の被験者での 1 週間の日次最高空腹スコアの平均値の Week 52 時点のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較することであった。空腹感に対する setmelanotide の効果は、POMC/PCSK1、LEPR 及びバルデー・ビードル症候群の適応症での setmelanotide の承認申請の際に用いた Rhythm 社が開発した患者記入式日次空腹スコア質問票（Daily Hunger Questionnaire）で主に評価した。日次空腹スコア質問票は、過去 24 時間の平均的な空腹感、過去 24 時間の最高空腹感、朝の空腹感の 3 項目について、項目 0～10 のスコア（0 ＝ 全く空腹でない、10 ＝ 最高空腹感）で毎日評価した。3 項目（平均的な空腹感、最高空腹感、朝の空腹感）は合算せず個別に評価し、週単位で平均値を算出した。本質問票は患者自身による記入が必要なため、自己報告が可能な 12 歳以上の被験者のみで実施した。ピークの空腹感（最高空腹感）は本質的に意味があり、他の一般的に評価される症状（例：痛み、掻痒）の標準的な評価方法と概念的に同様であるため、3 つの空腹感スコアの中で最も適切な指標と考えられる。そのため、最高空腹感スコアの週ごとの平均値の変化は、POMC/PCSK1（RM-493-012 試験）、LEPR（RM-493-015 試験）及びバルデー・ビードル症候群

（RM-493-023 試験）の第 3 相ピボタル試験でも主要な副次評価項目とした。

なお、日次空腹スコア質問票の測定特性の分析について RM-493-012 試験の POMC 被験者及び RM-493-015 試験の LEPR 被験者のデータを用いて評価した結果、3 項目の信頼性、有効性及び反応性を裏付ける根拠が得られた。被験者内での臨床的に意味のある変化の閾値の同定に関してはアンカー法及び分布に基づく手法の結果から、最高空腹感に対する最適な閾値はスクリーニング時から 1～2 ポイントの改善又は 14%～32%の改善であることが示唆された（PRO Psychometric Report Original Application）。バルデー・ビードル症候群患者及びアルストレーム症候群患者を対象とした RM-493-023 試験での日次空腹スコア質問票の測定特性の分析（5.3.5.4.6 RM-493-023, RTI Psychometric Report）でも一貫した結果が得られ、3 つの空腹感項目それぞれについて被験者内での臨床的に意味のある変化の閾値は 1～2 ポイントの低下が最も適切であることが示唆された。

第 3 相試験のその他の有効性評価項目の選定は、(1) 臨床的妥当性、(2) 関連するガイダンス、(3) 規制当局からの要請を含む各要素を総合的に考慮して決定した。第 1 に、BMI が 30 kg/m^2 未満（18 歳以上）又は BMI が 95 パーセンタイル未満（18 歳未満）の被験者の割合は、肥満（18 歳以上で BMI が 30 以上、18 歳未満で BMI が年齢及び性別の 95 パーセンタイル以上）から非肥満に効率的に移行させる setmelanotide の効果を評価するためのものである。第 2 に BMI が 10%低下した被験者の割合及び体重が 10%以上減少した被験者の割合が挙げられる。これらは、体重コントロールに用いる医薬品の臨床評価に関する EMA のガイダンス及び第 3 相試験デザインに対する EMA からのフィードバックのいずれでも、ベースラインから体重が 10%以上の減少した被験者の割合を解析する重要性が示され、副次有効性評価項目に追加した。同様の理由により、BMI Z スコアが 0.5 ポイント以上低下した小児被験者の割合も解析した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

Setmelanotide は QD 皮下投与する。臨床試験では、生理食塩水に溶解した製剤（setmelanotide-生理食塩水製剤）と mPEG-DSPE を添加した製剤（setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤）の 2 種類の製剤を使用した。本申請では、製剤情報及び保存剤無添加及び保存剤添加の setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を支持する試験データを提示した。Setmelanotide の PK は 2 製剤の間で同様であった。保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤は、本申請での第 2 相試験のほとんど及び第 3 相試験で用いられており、setmelanotide が承認を取得し、市販されている製剤である。本申請の主要な試験（RM-493-040 試験、RM-493-030 試験、RM-493-022 試験、RM-493-042 試験）でも同じ製剤が使用されている。

市販されている setmelanotide は、保存剤を添加した複数回投与可能な setmelanotide 溶液であり、setmelanotide 10 mg/mL と mPEG-DSPE 100 mg/mL を含有する。他にマンニトール及び保存剤（フェノール、ベンジルアルコール、及びエデト酸ナトリウム）を含有する。外観は透明～わずかに乳白色の、無色～わずかに着色された溶液であり、目視可能な粒子を実質的に含まない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

以下に示す臨床薬理に関する結論は、setmelanotide の複数の臨床試験から得られたデータに基づいている（モジュール 2.7.2, 表 2.7.2-1）。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収

肥満を有する健康成人に setmelanotide 3.0 mg を QD 皮下投与したとき、定常状態における血漿中 setmelanotide 濃度は徐々に上昇し、投与後 8 時間（中央値）に最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。mPEG-DSPE 製剤 3 mg を QD 皮下投与したときの定常状態における C_{max} 及び投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{tau}）の平均値は、それぞれ 37.9 ng/mL［変動係数（CV）14.0%］及び 495 ng*h/mL（CV 16.8%）であった。3.0 mg を QD 投与したときの setmelanotide の血漿中トラフ濃度（C_{trough}）の平均値は 6.71 ng/mL であり、2 mg QD 投与で 2 日以内に定常状態に到達した（2.7.2.2.1.1.2.6 項）。

0.5～3 mg の範囲で反復皮下投与したとき、setmelanotide の PK は概ね用量比例的に増加した。また、最大 7.0 mg の用量範囲まで setmelanotide が用量比例性を示すことが確認された（2.7.2.3.1 項）。

第 2 相 RM-493-030 試験に参加した後天性 HO 患者のサブセット（LTE 試験である RM-493-022 試験に移行した被験者）では、安定用量として 3 mg を QD 投与中の定常状態での PK パラメータが良好に特徴づけられた。投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{last}）、投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{∞}）及び C_{max} の幾何平均値は、それぞれ 340 ng*h/mL、448 ng*h/mL 及び 35.7 ng/mL であった（2.7.2.2.1.2.1.1 項）。これらは、肥満の他は健康な被験者で得られた 3.0 mg QD 投与後の定常状態における値（C_{max} 及び AUC_{tau} の平均値がそれぞれ 37.9 ng/mL 及び 495 ng*h/mL）と比較して良好であった。

患者集団［HO 患者、HO を除く RDO 患者、非 RDO 患者（肥満の他は健康な被験者）］は、母集団 PK モデルでの注目すべき共変量であり、HO 患者を対象にシミュレーションした曝露量は、HO を除く RDO 患者よりもわずかに高かった。この差は、体重の中央値が HO 患者（95.1 kg）と HO を除く RDO 患者（118 kg）の間で分布に違いがあることによる（2.7.2.3.3.4 項）。

2.5.3.1.2 分布

肥満の他は健康な被験者に setmelanotide 3.0 mg を QD 皮下投与したときの終末相における見かけの分布容積（Vz/F）の平均値は約 63 L であり（2.7.2.2.1.1.2.6 項）、PPK モデルの予測（約 73～74 L）と一致していた（2.7.2.3.3.4 項、2.7.2.3.3.5 項、及び 2.7.2.3.3.6 項）。

Setmelanotide のヒト血漿蛋白結合率は 79%であった。

2.5.3.1.3 代謝

Setmelanotide は、ラット、サル、並びにヒト肝ミクロソーム、肝細胞及び腎ミクロソームで代謝されない。

2.5.3.1.4 消失

肥満を有する健康被験者に Setmelanotide 3.0 mg を QD 皮下投与したときの、定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）の平均値は 6.2 L/h であり（2.7.2.2.1.1.2.6 項）、PPK モデルの予測（4.86～7.18 L/h）と概ね一致していた（2.7.2.3.3.1 項及び 2.7.2.3.3.6 項）。

肥満の他は健康な被験者に setmelanotide 3.0 mg を QD 皮下投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は約 7 時間であり（2.7.2.2.1.1.2.6 項）、HO 患者に setmelanotide 3.0 mg を QD 皮下投与したときの $t_{1/2}$ の平均値は 6.47 時間であった（2.7.2.2.1.2.1.1 項）。

初回 PPK モデルの解析結果からは、体重（及び年齢）並びにクレアチニンクリアランスが setmelanotide のクリアランスに影響を及ぼす可能性があることが示唆された（2.7.2.3.3.1 項）。

PPK モデル（Update #3）の解析結果では、性別もわずかにクリアランスに影響を及ぼす可能性があることが示唆された（2.7.2.3.3.4 項）。クリアランスに対する内因性要因の影響は、以下の 2.5.3.1.7 項に示す。

2.5.3.1.5 排泄

肥満を有する健康被験者に setmelanotide 3.0 mg を QD 皮下投与したとき、定常状態において、投与開始後 24 時間以内に投与した setmelanotide の約 39%が未変化体として尿中に排泄された（2.7.2.2.1.1.2.6 項）。

2.5.3.1.6 外因性要因

薬物相互作用の in vitro 評価により、setmelanotide はシトクロム P450 トランスポーター及び血漿蛋白結合に関連する薬物相互作用の相互作用薬（perpetrator）又は被相互作用薬（victim）として作用する可能性は低いことが示された。そのため、薬物相互作用の in vivo 評価は実施しなかった。

2.5.3.1.7 内因性要因

2.5.3.1.7.1 体重

最も新しい PPK モデル［Update #5、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づく］では、CL/F には 0.75、Vz/F には 1.0 の固定されたアロメトリック係数を用いて、ベースラインの体重（CL/F への影響）及び理想の体重（Vz/F への影響）がモデルに組み込まれた。PPK データベースの体重分布を踏まえ、RDO（HO を除く）を有する 120 kg の非日本人男性患者を基準とした場合、CL/F の予測変化は 63 kg の患者で 0.617 倍の減少、160 kg の患者で 1.24 倍の増加となった（2.7.2.3.3.6 項）。体重が setmelanotide の PK に及ぼす影響の評価は、体重と年齢に強い関

連があることから複雑化している。これらの推定変化量は、前回のモデル［Update #4、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づく］から変更はない。

2.5.3.1.7.2 性別

最も新しい PPK モデル［Update #5、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づく］では、CL/F は男性と比較して女性でわずかに（5.7%）低かった（2.7.2.3.3.6 項）。この推定差は、前回のモデル［Update #4、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づく］から変更はない。

2.5.3.1.7.3 人種／民族

最も新しい PPK モデル［Update #5、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づく］では、日本人（非日本人との比較）が注目すべき共変量として含まれた。モデル上では、HO を有する日本人患者 8 例から得られた定量可能な検体は合計 143 検体であり、前回のモデル［Update #4、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に基づく］から 15 件の定量可能な検体が追加された。本モデルに組み込まれた新規の検体は他にはなかった。

本モデルでは、体重調整後に、日本人患者では非日本人患者と比較して setmelanotide の CL/F 及び Vz/F が低下する可能性が示唆された（中央値でそれぞれ 17%及び 4%の低下）。しかし、HO を有する日本人成人患者 8 例のみのデータであったため推定値に不確実性が生じており、日本人患者での setmelanotide の体内動態について確定的な結論を導くためには、より多くのデータが必要である可能性が示唆された（2.7.2.3.3.6 項）。

最も新しい PPK モデル（Update #5）では、日本人 HO 患者のシミュレーションした曝露量は、非日本人 RDO 患者（HO を除く）での曝露量よりもわずかに高いままであった。この差は、体重分布の違いによって生じたものであった。このデータセットでの体重のばらつきは、主に 2 つの要因によるものであった。1 つ目は体重の中央値が HO 患者（94.2 kg）と HO を除く RDO 患者（118 kg）の間で異なること、2 つ目は日本人（98.9 kg）と非日本人（非 RDO 患者を含む、109 kg）で異なることであった。シミュレーションデータに基づくと、正常な腎機能を有する日本人の HO 成人患者に 2.0 mg を投与したときの曝露量は、非日本人の RDO 成人患者（HO を除く）に 3.0 mg を投与したときの曝露量に最も近かった（2.7.2.3.3.6 項）。

2.5.3.1.7.4 年齢

最初の PPK モデルでは、年齢は setmelanotide の CL/F に影響を及ぼす重要な因子ではなかったが、年齢と体重の間の強い関連によって年齢の評価に影響を及ぼしている（2.7.2.3.3.1 項）。

2.5.3.1.7.4.1 高齢者

HO 患者は比較的若年であることを踏まえ、高齢者での setmelanotide の PK は評価しなかった。

2.5.3.1.7.4.2 小児

正常な腎機能又は軽度の腎機能障害を有する 4 歳以上の小児 HO 患者を対象に、PPK モデル（Update #3）を用いて、申請用量の QD 投与での定常状態における曝露量を評価した。このモデルを用いたシミュレーションによって、小児 HO 患者において、正常な腎機能を有する RDO 成人患者（HO を除く）に 3.0 mg を投与したときの曝露量に最も近い曝露量が得られる用量を特定した（2.7.2.3.3.4 項）。

- 4 歳以上 6 歳未満で体重 25 kg 未満の小児 HO 患者では、対応する用量は 0.5～1 mg であった。
- 体重 25 kg 以上 30 kg 未満の小児 HO 患者では、対応する用量は 1.0 mg であった。
- 6 歳以上 12 歳未満の小児 HO 患者では、対応する用量は 1.0～2.0 mg であった。
- 12 歳以上の HO 患者では、対応する用量は 2.0～3.0 mg であった。

PPK モデル（Update #5）は、正常な腎機能又は軽度の腎機能障害を有する 4 歳以上の日本人小児 HO 患者を対象に、申請用量の QD 投与での定常状態における曝露量を評価するために使用した。このモデルを用いたシミュレーションによって、日本人小児 HO 患者において、正常な腎機能を有する非日本人 RDO 成人患者（HO を除く）に 3.0 mg を投与したときの曝露量に最も近い曝露量が得られる用量を特定した（2.7.2.3.3.6 項）。

- 4 歳以上 6 歳未満で体重 20 kg 未満の日本人小児 HO 患者では、対応する用量は 0.5 mg であった。
- 4 歳以上 6 歳未満で体重が 20 kg 以上 25 kg 未満及び 25 kg 以上 30 kg 未満の日本人小児 HO 患者では、対応する用量は 0.5～1.0 mg であった。
- 正常な腎機能を有する 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児 HO 患者では、対応する用量は 1.0 mg であった。
- 12 歳以上の日本人 HO 患者では、対応する用量は 2.0 mg であった。

2.5.3.1.7.5 肝機能障害

Setmelanotide の in vitro 試験の結果から、setmelanotide はヒト、ラット、サルの肝ミクロソーム及びヒト、ラット、サルの肝細胞で安定していることが示された。したがって、肝機能障害患者を対象とした試験は実施しなかった。

2.5.3.1.7.6 腎機能障害

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 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 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 C_{max}、最高濃

度到達時間（t_{max}）、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）を用いた解析では、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 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。

2.5.3.2 免疫原性

Rhythm 社は、大半の臨床試験で免疫原性を評価した。これまでに実施した大半の臨床試験では、抗 setmelanotide 抗体及び抗 α-MSH 抗体の検出に直接酵素結合免疫吸着法（ELISA）を使用したが、後期の試験では電気化学発光法（ECL）を使用している。日本人を含む HO 患者を対象とした RM-493-040 試験では、抗 setmelanotide 抗体と抗 α-MSH 抗体のいずれも ECL を用いて検査した。

これまでに実施した臨床試験では、抗 setmelanotide 抗体の発現割合は低かった。特に、RM-493-040 試験で ECL を用いて解析した 1004 検体のうち、抗 setmelanotide 抗体が陽性であった検体は、日本人被験者を含めて 1 検体もなかった。

これまでに実施した臨床試験では、既存の抗 α-MSH 抗体及び setmelanotide 投与中に新たに発現した抗体の両方を含め、抗 α-MSH 抗体の発現割合は低かった。Setmelanotide 投与期間を通じて、抗 α-MSH 抗体に関して一貫したパターンは認められていない。

Setmelanotide 及び α-MSH に対する抗体検査の結果と臨床効果、投与期間中の setmelanotide 濃度及び安全性との関連性に関する評価結果は 5.3.5.3.1 ISI Version 3 に示す。いずれのパラメータも、抗体検査の結果との間に一貫性のある又は臨床的に意味のある関連性は認められなかった。また、setmelanotide 又は α-MSH に対する抗体発現に関連する全身反応の臨床的なエビデンスは認められていない。これらを総合すると、setmelanotide に対する抗体形成のリスクはほとんどないことを示している。既存の抗 α-MSH 抗体又は setmelanotide 投与中に新たに発現した抗体は、setmelanotide の PK、PD、有効性又は安全性に影響を及ぼさなかった（2.7.2.4.1 項）。

2.5.3.3 推奨される臨床用量

以下の内容を踏まえ、日本の添付文書の用法・用量を設定した。

2.5.3.3.1 Setmelanotide の推奨用法・用量

通常、成人及び 4 歳以上の小児には、初回用量としてセトメラノチド 0.5 mg を 1 日 1 回皮下投与する。その後、1 週間毎に 0.5 mg 又は 1.0 mg ずつ、年齢及び体重に応じて下記の用量まで増量する。なお、患者の症状、忍容性、本剤に対する反応等に応じて適宜増減する。

年齢	体重	1 日最高用量
6 歳未満	20 kg 未満	1.5 mg
	20～25 kg 未満	2.0 mg
	25～30 kg 未満	2.5 mg
	30 kg 以上	3.0 mg
6 歳以上		3.0 mg

2.5.3.3.2 用法・用量に関連する使用上の注意

2.5.3.3.2.1 用量漸増

本剤の投与については、下表を参照し、適切に漸増すること。

年齢	体重 (kg)	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 未満	0.5 [0.05]	1.0 [0.1]	1.5 [0.15]		
	20～25 未満	0.5 [0.05]	1.0 [0.1]	1.5 [0.15]	2.0 [0.2]	
	25～30 未満	0.5 [0.05]	1.0 [0.1]	1.5 [0.15]	2.0 [0.2]	2.5 [0.25]
	30 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]	

忍容性に応じて、次の用量増量までの期間を 1 週間から 2 週間に延長することができる。

2.5.3.3.2.2 中等度から高度の腎機能障害患者での用量漸増

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）の腎機能障害を有する 12 歳以上の患者では、下表に基づいて漸増すること。

週	1 回用量 (mg) [液量 (mL)]
1 週～2 週目	0.5 [0.05]
3 週目以降（0.5 mg で忍容性が認められた場合）	1.0 [0.1]
1 mg で有効性が不十分、かつ忍容性が認められた場合	2.0 [0.2]
2 mg で有効性が不十分、かつ 2 mg で忍容性が認められた場合	2.5 [0.25]
2.5 mg で有効性が不十分、かつ忍容性が認められた場合	3.0 [0.3]

また、中等度又は高度の腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者では、下表に基づいて漸増すること。

週	1 回用量 (mg) [液量 (mL)]
1 週～2 週目	0.25 [0.025]
3 週～4 週目（0.25 mg で忍容性が認められた場合）	0.5 [0.05]
5 週目以降（0.5 mg で忍容性が認められた場合）	1.0 [0.1]
有効性が不十分で 1 mg で忍容性が認められた場合	2.0 [0.2]

中等度又は高度の腎機能障害を有する 6 歳未満の患者を対象とした試験は行われていない。用量の漸増は忍容性に基づいて行い（下表）、患者の状態をモニタリングすること。

<table>
<tr><th rowspan="2">体重 (kg)</th><th colspan="7">1 回用量 (mg) [液量 (mL)]</th><th rowspan="2">1 日最高用量 (mg)
[液量 (mL)]</th></tr>
<tr><th>1 週目</th><th>2 週目</th><th>3 週目</th><th>4 週目</th><th>5 週目</th><th>6 週目</th><th>7 週目以降</th></tr>
<tr><td>20 未満</td><td colspan="7">0.25
[0.025]</td><td>0.25
[0.025]</td></tr>
<tr><td>20～30 未満</td><td colspan="2">0.25
[0.025]</td><td colspan="5">0.5
[0.05]</td><td>0.5
[0.05]</td></tr>
<tr><td>30～40 未満</td><td colspan="2">0.25
[0.025]</td><td colspan="2">0.5
[0.05]</td><td colspan="3">1.0
[0.1]</td><td>1.0
[0.1]</td></tr>
<tr><td>40 以上</td><td colspan="2">0.25
[0.025]</td><td colspan="2">0.5
[0.05]</td><td colspan="2">1.0
[0.1]</td><td>1.5
[0.15]</td><td>1.5
[0.15]</td></tr>
</table>

投与開始後、その後の用量が忍容性に欠ける場合は、前の用量まで減量すること。減量後に忍容性が認められる場合は、用量漸増を継続する。忍容性に基づき、必要に応じて 0.25 mg/日まで減量できる。0.25 mg/日で忍容性が認められない場合は、投与を中止する。

本剤の投与を忘れた場合、予定されていた次回の投与量で 1 日 1 回投与を再開すること。

2.5.4 臨床的有効性に関する概括評価

後天性 HO 患者での setmelanotide の有効性は、適切な対照群を設けた 1 試験（RM-493-040 試験）から得られた結果をエビデンスとした。本試験は、setmelanotide の第 3 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。Setmelanotide の有効性を示す確証的なエビデンスには、非臨床モデル及び海外で承認を取得している他の適応症（PPL による肥満又はバルデー・ビードル症候群）の setmelanotide の効果を裏付ける作用機序に基づくエビデンスを含めた。これらの疾患の背景にある病態生理は、HO（α-MSH の欠乏又は欠損）と共通で十分に解明されており、MC4R に対する setmelanotide のアゴニストによって直接の標的とされる（2.5.1.3 項）。setmelanotide の効果を裏付ける更なるエビデンスには、第 2 相の RM-493-030 試験、後天性 HO 患者での長期投与データを収集した 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した早期アクセスプログラムを通じて得られた setmelanotide 投与患者のリアルワールドデータが含まれる。

RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験のデザインを、各試験における患者のベースライン特性の簡潔な説明とともに 2.5.4.1 項に要約する。また、2.5.4.1 項には、イタリア及びフランスで実施した早期アクセスプログラムの結果を含めた。各試験及び試験全体の主要な有効性の結果を 2.5.4.2 項に示す。

2.5.4.1 HO 患者を対象としたピボタル及び補助的な試験のデザイン及び解析方法

2.5.4.1.1 ピボタル第 3 相試験（RM-493-040 試験）

2.5.4.1.1.1 試験デザイン

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。

データカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点で、setmelanotide 投与を受けた 142 例全例（日本人患者 12 例を含む）が投与終了時（EOT）来院を完了する、又は試験を中止していた。しかし、setmelanotide が後天性 HO の適応症に対する承認を取得し、市販されるまでの間、患者がブリッジング来院で投与を継続できるよう、本試験は継続中である。

本試験の投与期間は、最長 60 週間（最長 8 週間の漸増期間及び治療レジメンでの 52 週間の投与期間）であった。最長 60 週間の投与期間にわたって、来院又は在宅での遠隔診療により約 4 週間ごとに有効性及び安全性の評価を受けた。治療レジメンで 52 週間投与後（治験薬投与の最終週）、対面による EOT 来院を実施した。EOT 来院時、治療レジメンでの 52 週間投与を完了し、EOT 来院までの評価を完了した被験者は、非盲検 LTE 試験への参加に適格となるか、又は LTE がまだ実施できない場合は setmelanotide の非盲検投与によるブリッジング来院に参加することができた。

本試験では、年齢が 4 歳以上で、後天性 HO 患者であることを示す以下のいずれかの文書記録を有する患者を適格とした。

- 頭蓋咽頭腫又は視床下部領域に影響を及ぼすその他の脳病変と診断され、スクリーニングの 6 ヵ月以上前に視床下部に及ぶ手術、化学療法又は放射線療法を受けた者
- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に手術又は放射線療法の適応とならない視床下部の損傷を受けた者

さらに、治療（手術、化学療法又は放射線療法）の前後に視床下部損傷に関連した体重増加の記録を有し、かつ BMI が 30 kg/m^2 以上（18 歳以上の場合）又は BMI が年齢及び性別の 95 パーセンタイル以上（18 歳未満の場合）であることが必要であった。

すべての被験者は、0.5 mg 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 2.5-3）。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。

表 2.5-3　Setmelanotide 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

2.5.4.1.1.2 有効性評価項目及び解析手法

RM-493-040 試験の主要評価項目、主要な副次評価項目及びその他の評価項目を表 2.5-6 に示す。有効性評価項目の選択の根拠は 2.5.1.4.2 項で検討する。

有効性解析は、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのすべての被験者を用いて実施した。特に断りのない限り、有効性解析では、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で定義される修正 intent-to-treat（mITT）解析対象集団を用いた。欠測データは多重代入法（MI）（wash-out 補完法、5.3.5.1.1-1 RM-493-040 CSR, Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 3 参照）を用いた。Last observation carried forward（LOCF）を用いた解析も必要に応じて実施した。

主要な有効性評価項目（ベースラインからの BMI の平均変化率）の解析は mITT 集団を対象とし、BMI を用いて実施した。治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率の setmelanotide 群とプラセボ群の差は、不等分散を仮定した共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて推定した。本モデルは、年齢層（18 歳以上、12 歳以上 18 歳未満、12 歳未満）及び部分集団（日本人集団、非日本人集団）の層別因子により適宜調整した。群ごとの最小二乗（LS）平均値及び群間差、対応する 95%信頼区間（CI）及び p 値をモデルに基づき示した。ベースラインからの平均変化量又は平均変化率を評価するその他の有効性評価項目も、主要評価項目と同じ手法を用いて解析した。

第 1 の主要な副次評価項目は、治療レジメンで setmelanotide を約 52 週投与後に、ベースラインから BMI が 5%以上低下した成人（18 歳以上）又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した小児（18 歳未満）の割合をプラセボと比較することであり、解析では、BMI（該当する場合、BMI Z スコア）に基づき、各投与群の二項割合を算出した。群間解析は、年齢層及び部分集団（日本人集団、非日本人集団）を層別因子として調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定で実施した。PROC FREQ の COMMONRISKDIFF オプションにより、全層にわたる成功のリスク差（setmelanotide 群からプラセボ群を差し引いた）の調整推定値を 95% CI 及び p 値とともに算出した。特定の目標を達成した患者の割合を検討したその他の有効性評価項目の解析にも、同じ手法を用いた。

2.5.4.1.1.3 ベースライン特性

全被験者（142 例）では、全体の組入れ時の平均年齢は 21.4 歳であり、両群ともに年齢範囲は 4 歳から 60 歳以上であった。18 歳未満は 53.5%、18 歳以上は 46.5%であった。男性 40.1%、女性 59.9%で、大部分（75.4%）は白人であった。基礎疾患として後天性 HO と診断されていること及び組入れ基準［BMI が 30 kg/m^2 以上（18 歳以上）又は BMI が 95 パーセンタイル以上（18 歳未満)］と一致して、全体（年齢を問わない）の BMI の平均値は 36.14 であり、18 歳未満の被験者での BMI Z スコアの平均値は 3.59、BMI の 95 パーセンタイルに対する割合は 131.05%であった。Setmelanotide 群とプラセボ群のパラメータは均衡していた［5.3.5.1.1-3 RM-493-040 治験総括報告書（CSR）Addendum 3 Table 14.1.2.1.1］。

日本人集団（12 例）では、平均年齢が全被験者よりもわずかに高く、setmelanotide 群で 30.1 歳、プラセボ群で 32.5 歳であった。12 歳未満の被験者はいなかった。Setmelanotide 群は全例が 18 歳以上であり、プラセボ群は 1 例が 12 歳以上 18 歳未満で、残りの 3 例が 18 歳以上であった。Setmelanotide 群では、患者の大多数（7 例、87.5%］）が女性であり、プラセボ群では男性が 50%、女性が 50%であった。基礎疾患として後天性 HO と診断されていること及び組入れ基準（18 歳以上は BMI が 30 kg/m²以上、18 歳未満は BMI が 95 パーセンタイル以上）に一致して、日本人集団の BMI の平均値は年齢に関係なく、setmelanotide 群で 37.71 kg/m^2、プラセボ群で 32.33 kg/m^2 であった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.2.1.1C）。

予想されたとおり、本試験の対象集団は複雑な医学的背景を有し、ベースライン特性として基礎疾患の視床下部腫瘍及び治療歴に関連する内分泌異常を有する被験者が著明に多かった。全体で 110 例に視床下部頭蓋咽頭腫、7 例に胚細胞腫、8 例に神経膠腫、7 例に星細胞腫、3 例に過誤腫の既往歴があり、7 例に試験の組入れ基準であるその他の視床下部損傷の既往歴があった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Listing 16.2.4.2）。その他の主な病歴（被験者の 30%以上で報告）は、糖尿病性尿崩症、中枢性甲状腺機能低下症、成長ホルモン欠乏症、下垂体機能低下症、続発性性腺機能低下、肥満及び頭痛であった。重要な点として、ベースライン時に認められた多数の病歴の有病率は、setmelanotide 群とプラセボ群で全般的に非常に類似していた（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.3）。

2.5.4.1.2 補助的な第 2 相試験（RM-493-030 試験）

2.5.4.1.2.1 試験デザイン

RM-493-030 試験は、後天性 HO 患者を対象に setmelanotide の体重減少に対する効果を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検試験であった。本試験は、8 週間のスクリーニング期の後、すべての被験者が setmelanotide 投与を受ける 16 週間の投与期で構成された。治験薬投与開始から 16 週間後、主要評価項目を達成した被験者は別の LTE 試験（RM-493-022 試験）への参加に適格とされた。主要評価項目を達成しなかった被験者又は setmelanotide の継続投与を選択しなかった被験者は、Week 20 に安全性の最終評価を実施した。計 18 例が本試験に組み入れられ、投与を受けた。

本試験では、年齢が 6 歳以上 40 歳以下で、後天性 HO 患者であることを示す以下の文書記録をすべて有する患者を適格とした。

- 最近（スクリーニング前 8 ヵ月以内）の視床下部損傷を示す磁気共鳴画像法（MRI）所見
- 頭蓋咽頭腫又は視床下部領域に影響を及ぼすその他の非悪性脳腫瘍の診断結果
- スクリーニングの 6 ヵ月以上前及び 15 年以内の手術、化学療法又は放射線療法の施行歴

さらに、MRI による評価で片側性（少なくとも 6 例）又は両側性（少なくとも 7 例）の視床下部病変を有していることが必要であった。

6 歳以上 16 歳未満の被験者には、Week 1～2 に setmelanotide 1 mg、Week 3～4 に setmelanotide 2 mg、その後 Week 16 まで setmelanotide 3 mg を QD 投与した。16 歳超の被験者には、Week 1～2 に setmelanotide 2 mg、その後 Week 16 まで setmelanotide 3 mg を QD 投与した。

2.5.4.1.2.2 有効性評価項目及び解析手法

RM-493-030 試験の主要な有効性評価項目及び解析手法、並びに治験実施計画書に従って実施された解析の結果は、2.7.3.1.2.2 項及び 2.7.3.2.2 項に記載した。

本概要では、ピボタル試験である RM-493-040 試験の主要評価項目に対応する RM-493-030 試験の評価項目（及び解析方法）のみを示す（表 2.5-4）。

表 2.5-4 第 2 相 RM-493-030 試験の選択した有効性評価項目

主要な有効性評価項目	解析手法 [a]
Setmelanotide を 16 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	FAS を対象に LOCF 法を用いて解析した。 有意水準を片側 0.05 として、過去の対照群での達成率 5%に基づく帰無仮説の割合 0.05 と比較し、正確な二項検定を行った。 Week 16 に BMI がベースラインから 5%以上低下した患者数とその二項割合、対応する両側 90%信頼区間（CI）及び片側二項検定の p 値を示した。 CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。

主要な有効性評価項目	解析手法 [a]
Setmelanotide を 16 週間投与後に BMI がベースラインから 5%以上減少（18 歳以上の場合）又は BMI Z スコアがベースラインから 0.2 ポイント以上低下（6 歳以上 18 歳未満の場合）した被験者の割合	同上
Setmelanotide を 16 週間投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合	同上
12 歳以上の被験者に setmelanotide を 16 週間投与したときの日次最高空腹感スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量	観察されたデータを要約統計量で示した。
18 歳未満の被験者に setmelanotide を 16 週間投与したときの BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量	観察されたデータを要約統計量で示した。
Setmelanotide を 16 週間投与したときの腹囲（cm）のベースラインからの平均変化量	観察されたデータを要約統計量で示した。

Abbreviations: BMI = body mass index; FAS = Full Analysis Set; LOCF = last observation carried forward.
[a] FAS population includes all patients who received at least 1 dose of setmelanotide and had baseline weight data.

2.5.4.1.3 補助的な長期継続投与試験（RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験）

2.5.4.1.3.1 試験デザイン

RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験は、Rhythm 社の setmelanotide 先行試験（RM-493-030 試験で投与を受けた後天性 HO 患者を含む）で setmelanotide 又はプラセボ投与を受けた患者を対象とした LTE 試験であった。いずれの試験でも、患者は先行試験終了時点の用量で setmelanotide 投与を開始した（ただし、忍容性や安全性の理由で減量が必要な場合を除く）。忍容性や安全性は四半期ごとに評価し、体重及び身長データも収集した。両試験での最低用量は 0.5 mg であった。RM-493-022 試験では、6 ヵ月間以上にわたって 3 mg QD 投与に忍容性が認められた 18 歳以上の患者には、より高用量の setmelanotide を投与することができた（体重 60 kg 超の患者には最大 5 mg QD 投与、体重 50 kg 超 60 kg 未満の患者には最大 4 mg QD 投与）。RM-493-042 試験での最大用量は、6 歳以上の患者で 3 mg、6 歳未満の患者で 2.5 mg であった。

RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験のデザインの詳細は、5.3.5.2.2 RM-493-022 CSR, Section 5 及び RM-493-042 Protocol Version 1.0 に示した。

2.5.4.1.3.2 有効性の評価項目及び解析手法

Setmelanotide の長期有効性を評価するために、第 2 相 RM-493-030 試験で投与を受けた後天性 HO 患者（14 例）、並びにその後、LTE 試験である RM-493-022 試験に移行し、更に RM-493-042 試験に移行した 11 例から得られた BMI 及び BMI Z スコア（18 歳未満の被験者）を記述的に要約し、RM-493-030 試験のベースラインからデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの期間でプロットした。

2.5.4.1.3.3 ベースライン特性

RM-493-030 試験に組み入れた 18 例中 14 例が、試験終了後に LTE 試験である RM-493-022 試験に移行し、更に RM-493-022 試験に組み入れた 14 例中 11 例が試験終了後に RM-493-042 試験に移行した。RM-493-022 試験に組み入れた 14 例は、主に白人（78.6%）及び男性（71.4%）で、年齢の範囲は 6～24 歳であった。14 例中 12 例は 18 歳未満で、残りの 2 例が 18 歳以上であった（5.3.5.3.3 ISS Table 2.4.1）。

2.5.4.1.4 イタリア及びフランスにおける後天性 HO 患者に対する setmelanotide の早期アクセスプログラムの使用

2.5.4.1.4.1 試験デザイン及びベースライン特性

後天性 HO を対象とした setmelanotide の有効性に関するリアルワールドデータは、イタリア及びフランスの早期アクセスプログラムを通じて setmelanotide 投与を受けている患者を対象とした継続中の研究から得られている。イタリアで投与された 2 例のデータは Favero らによる最近の抄録（Favero 2025）で、フランスで投与された 35 例のデータは Faucher らによる最近の発表（Faucher 2025）で要約された。

抄録（Favero 2025）によると、イタリアの女性患者 2 例は、16 週間以上 setmelanotide を投与された。1 例目は 2[redacted] 歳女性（体重 14[redacted].5 kg、BMI 45.4 kg/m^2）で、[redacted] 歳の時に頭蓋咽頭腫の脳外科手術を受け、肥満、下垂体機能低下症、脂肪肝、高インスリン症、高トリグリセリド血症及び視野欠損の既往があり、以前にリラグルチドで治療したが体重には効果が認められなかった。Setmelanotide は 0.5 mg/day で開始され、Week 16 で 2.5 mg/day まで段階的に増量された。2 例目は 1[redacted] 歳女性（体重 12[redacted].8 kg、BMI 42.5 kg/m^2）で、1[redacted] 歳の時に頭蓋咽頭腫の脳外科手術を受け、視野欠損、下垂体機能低下症、肥満及び脂肪肝を合併していた。Setmelanotide は 1.0 mg/day で開始され、Week 9 に最終用量の 3.0 mg/day まで増量された。

発表（Faucher 2025）によると、フランスの 14 施設では、後天性 HO 患者 30 例（小児 10 例、成人 20 例）及び先天性 HO 患者 5 例（小児 4 例、成人 1 例）が最長 9 ヵ月間 setmelanotide を QD 投与された。BMI、BMI Z スコア（小児）及び空腹感（Daily Hunger Questionnaire）を評価した。フランスで投与を受けた被験者のベースライン特性の要約を表 2.5-5 に示す。

表 2.5-5　ベースラインの患者特性（Faucher 2025）

Parameter	Acquired Hypothalamic Obesity		Congenital Hypothalamic Obesity	
	Paediatric (n=10)	Adult (n=20)	Paediatric (n=4)	Adult (n=1)
Age at setmelanotide initiation, mean (SD), y	12.7 (3.5)	31.5 (7.1)	13.3 (3.5); range 9-17 y	32.0
Sex, n (%)				
Female	5 (50)	13 (65)	1 (25)	1
Male	5 (50)	7 (35)	-	-
BMI at baseline, mean (SD), kg/m^2	35.9 (9.5)	48.3 (21.6)	-	39.6
Acquired HO etiology				
Craniopharyngioma	4	17	-	-
AQP4 (aquaporin-4) antibody encephalitis	1	-	-	-
Astrocytoma	3	-	-	-
Ganglioma	1	-	-	-
Inflammatory viral disease affecting the pituitary gland	1	-	-	-
Langheransian histiocytosis	0	2	-	-
Neuroglial tumour	0	1		
Congenital HO etiology	N/A	N/A	SOD n=2; PSIS n=1; Hamartoma n=1	Rathke's cleft cyst

Abbreviations: BMI = body mass index; HO = hypothalamic obesity; N/A = not applicable; PSIS = pituitary stalk interruption syndrome; SOD = septo-optic dysplasia; SD = standard deviation.
Source: Faucher 2025.

2.5.4.1.4.2 評価項目及び解析手法

イタリア（Favero 2025）及びフランス（Faucher 2025）の setmelanotide 拡大アクセス試験の抄録や発表に基づき、得られた体重、BMI 及び BMI Z スコアを記述的に要約した。

2.5.4.2 HO 患者での有効性の結果

2.5.4.2.1 ピボタル第 3 相試験（RM-493-040 試験）及び補助的な第 2 相試験（RM-493-030 試験）の結果

以下の項では、ピボタル試験である RM-493-040 試験の治験実施計画書で規定された有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目に対する setmelanotide の良好な効果について、以下に分けて記載した：(1) データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の RM-493-040 試験の全被験者、(2) データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の RM-493-040 試験の日本人集団、(3) 後天性 HO 患者を対象とした第 2 相 RM-493-030 試験の被験者。また、RM-493-040 試験（及び可能な場合は RM-493-030 試験）の選択されたその他の有効性評価項目の結果を示した。本概要で検討した評価項目を表 2.5-6 に示す。

表 2.5-6 本概要に示した RM-493-040 試験（全被験者及び日本人集団）並びに RM-493-030 試験の有効性評価項目

主要評価項目	RM-493-040 All Patients	RM-493-040 Japanese Patients Only	RM-493-030
• BMI のベースラインからの平均変化率	X	X	X
主要な副次評価項目			
• BMI がベースラインから 5%以上低下（18 歳以上の被験者）又は BMI Z スコアがベースラインから 0.2 ポイント以上低下（18 歳未満の被験者）した被験者の割合	X	X	X
• BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合	X	X	X
• 12 歳以上の被験者での日次最大空腹感スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量	X	X	X
その他の副次評価項目			
• 18 歳未満での BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量	X	Not Assessed	X
• 腹囲のベースラインからの平均変化量	X	Not Assessed	X
• 過食症状複合スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量	X	Not Assessed	X
• 心血管代謝パラメータ（血圧、脂質プロファイル、HbA1c、肝機能、CRP）のベースラインからの平均変化量	X	Not Assessed	Insufficient data for clear interpretation
• IWQOL の身体機能スコア及び総スコアのベースラインからの平均変化量	X	Not Assessed	Insufficient data for clear interpretation
探索的評価項目			
• 試験終了時の質的インタビュー	X	Not Assessed	Not Assessed

略語：BMI=体格指数、CRP= C 反応性タンパク、HbA1c=ヘモグロビン A1c、IWQOL= Impact of Weight on Quality of Life

2.5.4.2.1.1 有効性の主要評価項目–BMI のベースラインからの平均変化率（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）

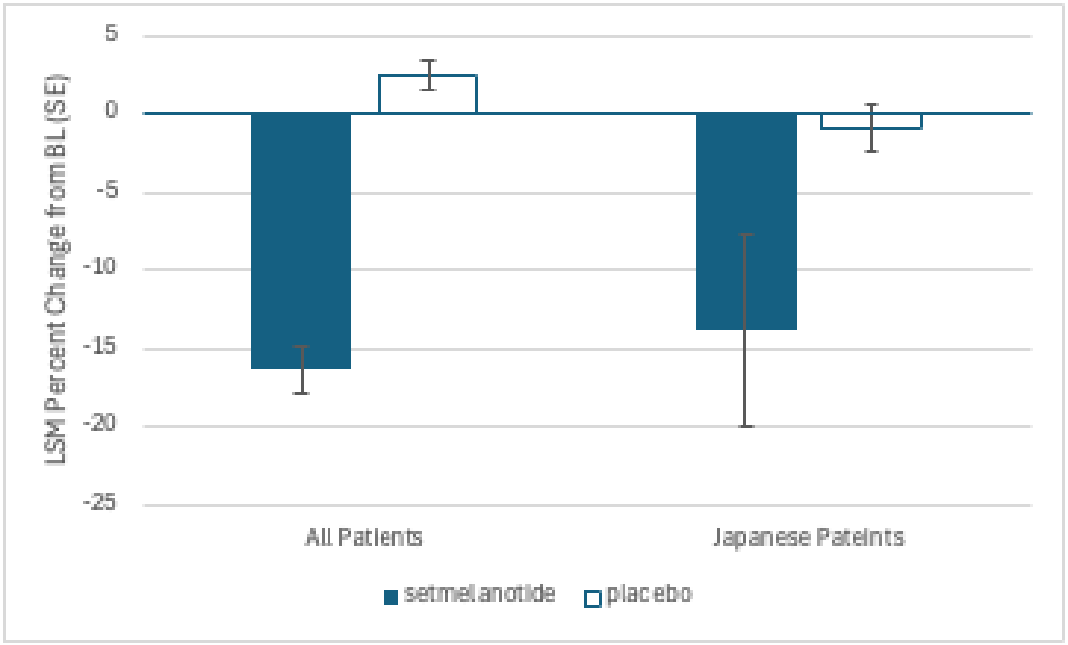
RM-493-040 試験での主要評価項目は、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときの BMI のベースラインからの平均変化率をプラセボと比較することであった。

RM-493-040 試験の全被験者を対象とした解析では、setmelanotide 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意（$p<0.0001$）かつ臨床的に意味のある BMI の低下が認められ、本ピボタル試験の有効性の主要評価項目は達成された。ベースラインでは、いずれの投与群でも BMI の平均値は 35 kg/m^2 超（setmelanotide 群 36.04 kg/m^2、プラセボ群 36.35 kg/m^2）であり、クラス 2 の肥満と一致していた。Setmelanotide を 52 週間投与後、BMI の LS 平均値はベースラインから 16.35%低下した（図 2.5-3）。一方、プラセボ群では 2.43%増加し、Setmelanotide 群とプラセボ群

との差（LS 平均値の差）は 18.78%であった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.1B）。

日本人集団でも同様の結果が得られ、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後、BMI の LS 平均値はベースラインから 13.90%低下し、臨床的に意味のある低下が認められた。プラセボ群ではベースラインから 0.94%低下し、プラセボ群との LS 平均値の差は−12.96%であった（図 2.5-3、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.1C）。また、一貫性解析の結果、日本人集団で認められた治療効果は、全体の治療効果の 69.0%であった（表 2.5-7）。この効果は PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を明らかに上回っていた。

図 2.5-3　治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率（全被験者及び日本人集団）（mITT 集団）



Abbreviations: BL = baseline; BMI = body mass index; LSM = least squares mean; mITT = modified intention-to-treat; SE = standard error.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.1B (all patients); 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.1C (Japanese patients)

表 2.5-7 治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率：一貫性評価（mITT 集団）

MI Estimand [a]	Statistic	Japanese (N=12)		All patients (N=142)
Percent Change	n	12		142
	LSM Difference (Setmelanotide-Placebo)	−12.96		−18.78
	95% CI	−25.25, −0.67		−22.26, −15.29
	p-value	0.0388		<0.0001
	Ratio of LSM Difference values, % [b]		69.00	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values.
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). Rubin's Rule was used to provide the overall estimates of differences in LS means, corresponding 95% CI and p-value.
[a] MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days, prior to start of Bridging Visits] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
[b] Ratio of LSM Difference values reflects the ratio of the LSM Difference of the Japanese subpopulation in the numerator, and the LSM difference of the Overall population in the denominator. Consistency is determined as an observed treatment effect on the Japanese Subpopulation if the ratio of LSM difference value is at least 50% of the overall treatment effect.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.2

第 2 相試験（RM-493-030 試験）では、setmelanotide を 16 週間投与したときの BMI の平均変化率は−14.906%（90% CI：−18.9586, −10.8526）であり、90% CI に 0 を含まなかったことから、統計学的に有意なベースラインからの低下が示された（5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.10.1）。

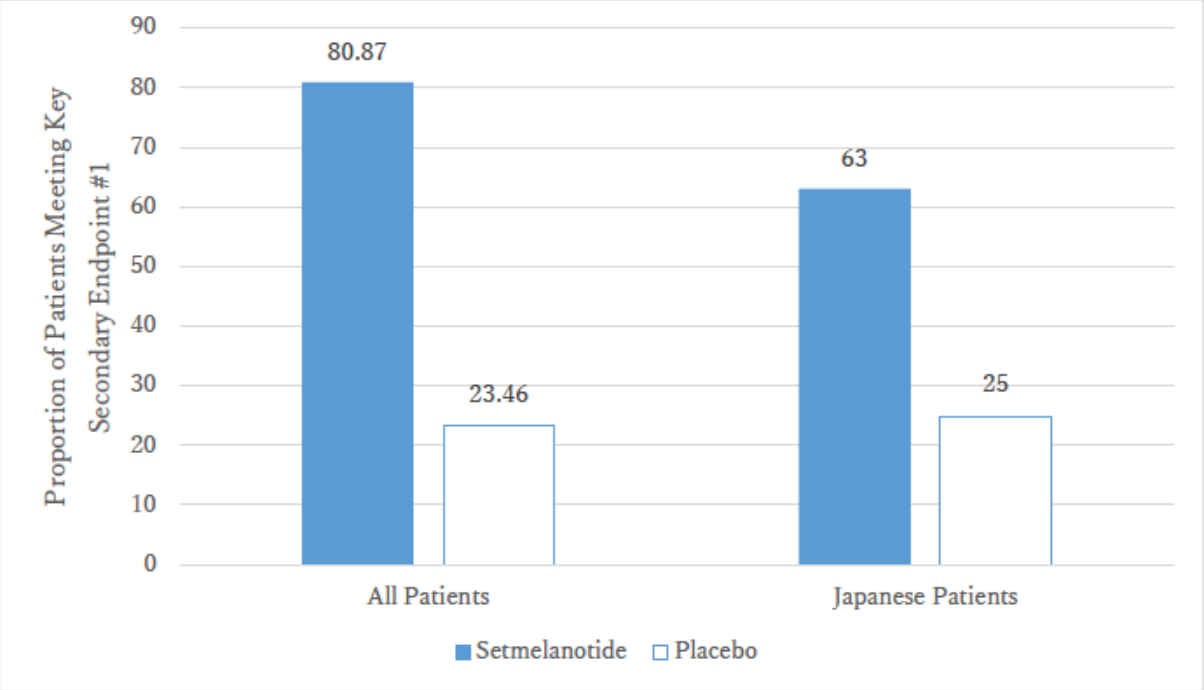
2.5.4.2.1.2 第 1 の主要な副次有効性評価項目：BMI のベースラインからの 5%以上の低下（18 歳以上）又は BMI Z スコアのベースラインからの 0.2 ポイント以上の低下（18 歳未満）が認められた被験者の割合（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）

RM-493-040 試験の第 1 の副次評価項目は、臨床的に意味のある低下と規定した BMI のベースラインからの 5%以上の低下（18 歳以上）又は BMI Z スコアのベースラインからの 0.2 ポイント以上の低下（18 歳未満）が認められた被験者の割合であった。全被験者では、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後、本評価項目を達成した被験者の割合はプラセボ群で 23.46%及び setmelanotide 群で 80.87%であり、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001）（図 2.5-4、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.1B）。

日本人集団では、治療レジメンで 52 週間投与後、本評価項目を達成した被験者の割合は setmelanotide 群で 63.0%及びプラセボ群で 25.0%であった（図 2.5-4、5.3.5.1.1-3 RM-493-040

CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.1C)。また、一貫性解析で、日本人集団に認められた効果は、全被験者で認められた全体の治療効果の 62.74%であり（表 2.5-8）、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を明らかに上回っていた。

図 2.5-4 治療レジメンで 52 週間投与後、BMI がベースラインから 5%以上低下した成人又は BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下した小児の割合（全被験者及び日本人集団）（mITT 集団）



Abbreviations: BMI = body mass index; mITT = modified intention-to-treat.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.1B (all patients); 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.1C (Japanese patients)

表 2.5-8 治療レジメンで 52 週間投与後、BMI がベースラインから 5%以上低下した成人又は BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下した小児の割合：一貫性評価（mITT 集団）

MI Estimand [a]	Statistic	Japanese (N=12)		All patients (N=142)
Adult Patients with ≥ 5% Reduction in BMI or Pediatric Patients with ≥0.2 BMI-Z Score Reduction	n	12		139
	Risk Difference (Setmelanotide-Placebo)	38.00		60.57
	95% CI	−16.23, 92.23		47.33, 73.80
	p-value	0.1696		<0.0001
	Ratio of Risk Difference values, % [b]		62.74	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values.
BMI Z-Score calculated for patients <18 years old only is a measure of relative weight adjusted for child's age, sex and height at the time of data collection. The Z-Scores were calculated using the World Health Organization's WHO 2007 BMI SAS Macro Package. Patient numbers [redacted], [redacted], and [redacted] aged out of the World Health Organization's BMI Z-Score reference ranges prior to primary efficacy endpoint and are therefore excluded from this analysis.
Risk Difference (Setmelanotide-Placebo) was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification

factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese) for all patients cohort and stratification factors of subpopulation only for Japanese cohort. For each MI dataset, the COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate over all stratification factors. Rubin's Rule (PROC MIANALYZE) was used to provide the overall estimates of risk differences with corresponding 95% CI and p-value.

[a] MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days, prior to start of Bridging Visits] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.

[b] Ratio of risk difference values reflects the ratio of the risk difference of the Japanese subpopulation in the numerator, and the risk difference of the Overall population in the denominator. Consistency is determined as an observed treatment effect on the Japanese Subpopulation if the ratio of the risk difference is at least 50% of the overall treatment effect.

Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.3

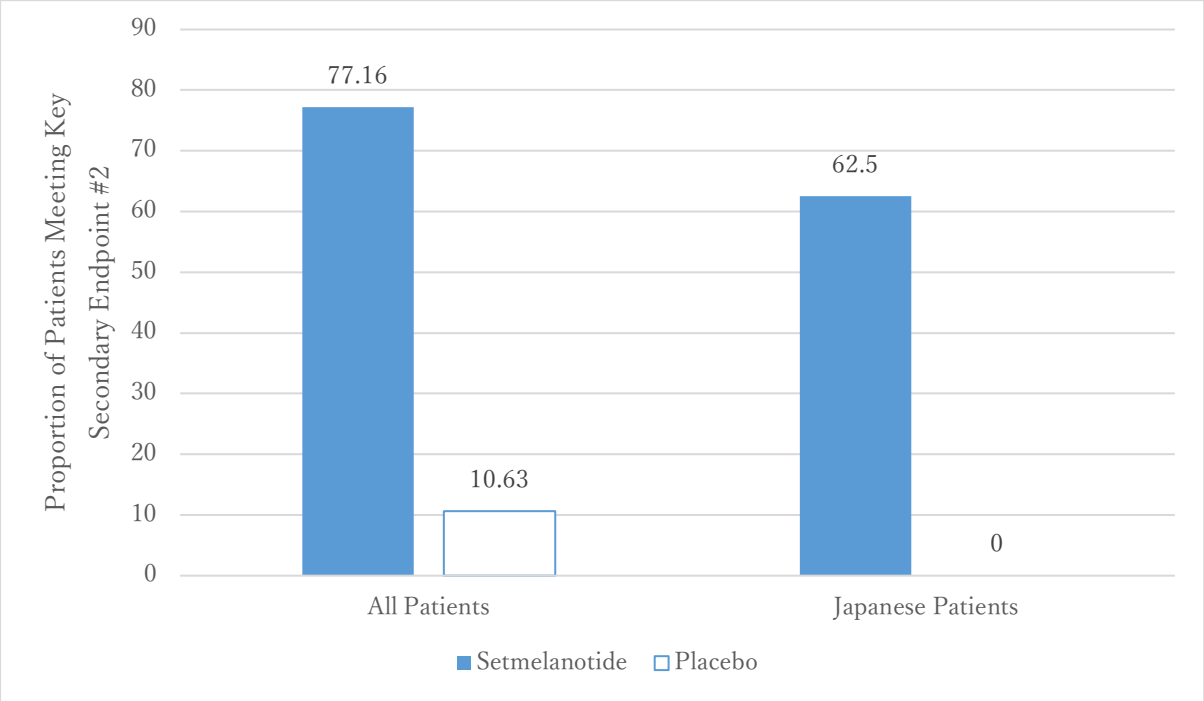
第 2 相 RM-493-030 試験では、setmelanotide を 16 週間投与後、BMI がベースラインから 5%以上低下（18 歳以上の被験者）又は BMI Z スコアがベースラインから 0.2 ポイント以上低下（6 歳以上 18 歳未満の被験者）した被験者の割合は 88.9%であり、統計学的に有意な低下がみられた（p<0.0001）（5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.1）。

2.5.4.2.1.3 第 2 の主要な副次有効性評価項目：BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）

RM-493-040 試験の第 2 の主要な副次評価項目は、BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合であり、前述のとおり、これは臨床的に意味のある変化と考えられた（FDA 2025、EMA 2016、Japan 2022）。全被験者では、本評価項目を達成した setmelanotide 群の被験者の割合（77.16%）は、プラセボ群（10.63%）と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001）（図 2.5-5、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.4B）。

日本人集団でも同様の結果が得られ、治療レジメンで 52 週間投与後、本評価項目を達成した被験者の割合は setmelanotide 群で 62.5%、プラセボ群で 0%であった（図 2.5-5、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.4C）。一貫性解析では、日本人集団で認められた治療効果は、全被験者で認められた全体の治療効果の 94.37%であり（表 2.5-9）、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を上回っていた。

図 2.5-5 治療レジメンで 52 週間投与後、BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合（全被験者及び日本人集団）（mITT 集団）



Abbreviations: BMI = body mass index; mITT = modified intention-to-treat.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.4B (all patients); 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.4C (Japanese patients)

表 2.5-9 治療レジメンで 52 週間投与後、BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合：一貫性評価（mITT 集団）

MI Estimand [a]	Statistic	Japanese (N=12)		All patients (N=142)
Patients with ≥ 5% Reduction in BMI from Baseline After 52 Weeks on Therapeutic Regimen	n	12		142
	Risk Difference (Setmelanotide-Placebo)	63.00		66.76
	95% CI	29.24, 96.76		54.59, 78.93
	p-value	0.0003		<0.0001
	Ratio of Risk Difference values, % [b]		94.37	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values.
Risk Difference (Setmelanotide-Placebo) was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese). For each MI dataset, the COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate over all stratification factors. Rubin's Rule (PROC MIANALYZE) was used to provide the overall estimates of risk differences with corresponding 95% CI and p-value.
[a] MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days, prior to start of Bridging Visits] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
[b] Ratio of risk difference values reflects the ratio of the risk difference of the Japanese subpopulation in the numerator, and

the risk difference of the Overall population in the denominator. Consistency is determined as an observed treatment effect on the Japanese Subpopulation if the ratio of the risk difference is at least 50% of the overall treatment effect.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.6

特に、臨床的に意味のある BMI の低下を達成した被験者の割合に対する setmelanotide の顕著かつ統計学的に有意な効果は、全被験者を対象とした解析で、より厳格な閾値である 10%、15%及び 20%以上を適用した場合も維持された（表 2.5-10）。

表 2.5-10　BMI がベースラインから 10%、15%及び 20%以上低下した被験者の割合（全被験者）（mITT 集団）

% Change from Baseline in BMI	Setmelanotide	Placebo	p-value	Source Table
10%	61.85	4.25	<0.0001	RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.3.1B
15%	51.07	2.13	<0.0001	RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.8B
20%	42.56	0.02	<0.0001	RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.9B

Abbreviations: BMI = body mass index; CSR = clinical study report; mITT = modified intention-to-treat.
Source: 5.3.5.1.1-3

第 2 相 RM-493-030 試験では、setmelanotide を 16 週間投与後、BMI がベースラインから 5%以上又は 10%以上低下した被験者の割合はそれぞれ 88.9%及び 72.2%であり、統計学的に有意な低下がみられた（p<0.0001）［5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.1.1（5%以上低下）、5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.3（10%以上低下）］。

2.5.4.2.1.4　第 3 の主要な副次有効性評価項目：日次最高空腹スコアのベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）

RM-493-040 試験の第 3 の主要な副次評価項目は、12 歳以上の被験者を対象に、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときの日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較することであった。

12 歳以上の全被験者では、日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量（LS 平均値）は、setmelanotide 群で−2.53、プラセボ群で−1.34 であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.0015）（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.2.1B）。

日本人集団では、日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量（LS 平均値）は、setmelanotide 群で−0.93、プラセボ群で−0.40 であった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.2.1C）。Setmelanotide 群とプラセボ群の LS 平均値の差が全体集団（−1.19）と比較して日本人集団（−0.53）で小さかったことは、翻訳の問題で質問票の理解が困難であったことが影響している可能性がある。日本人集団で認められた治療効果（44.86、

表 2.5-11）は、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。

表 2.5-11　治療レジメンで 52 週間投与後の日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量：一貫性評価（12 歳以上の被験者）

Estimand [a]	Statistic	Japanese (N=12)		All patients (N=110)
Change	n	12		98
	LSM Difference (Setmelanotide-Placebo)	−0.53		−1.19
	95% CI	−1.38, 0.31		−1.93, −0.45
	p-value	0. 2171		0.0015
	Ratio of LSM Difference values % [b]		44.86	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; MI = wash-our multiple implication; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values.
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). Rubin's Rule was used to provide the overall estimates of differences in LS means, corresponding 95% CI and p-value.
[a] MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days, prior to start of Bridging Visits] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
[b] Ratio of LSM Difference values reflects the ratio of the LSM Difference of the Japanese subpopulation in the numerator, and the LSM difference of the Overall population in the denominator. Consistency is determined as an observed treatment effect on the Japanese Subpopulation if the ratio of LSM difference values is at least 50% of the overall treatment effect.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.2.3

RM-493-030 試験で 12 歳以上の被験者に setmelanotide を 16 週間投与後、日次最高空腹スコアの平均値は 2.922 ポイント低下し、90% CI（−4.1708, −1.6733）に 0 を含まなかったことからベースラインからの統計学的に有意な低下であることが示された（5.3.5.2.1 RM-493-030 Table 14.2.7.2）。

2.5.4.2.1.5　その他の有効性評価項目

2.5.4.2.1.5.1　18 歳未満の被験者での BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）

RM-493-030 試験の 18 歳未満の全被験者では、治療レジメンで 52 週間投与後の BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量（LS 平均値）は、プラセボ群（−0.11）と比較して setmelanotide 群（−1.43）で大きく低下し、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001）（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.6.1B）。なお、BMI Z スコアの 0.2 ポイント以上の低下を臨床的に意味がある変化とみなした（USPSTF 2017）。

RM-493-030 試験で setmelanotide を 16 週間投与後の BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量は−1.280 であり、90% CI（−1.7918, −0.7684）に 0 を含まなかったことから統計学的に有意な低下であることが示された（5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.13.2）。

2.5.4.2.1.5.2 腹囲のベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験及び RM-493-030 試験）

腹囲は、特に中枢性肥満及び内臓脂肪を評価するために身体組成の妥当性が検証された代替指標であり、心血管代謝リスクと密接に関連している（Ross 2020）。RM-493-040 試験において治療レジメンで 52 週間投与後の腹囲のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群での増加（3.14 cm）と比較して setmelanotide 群で大きく減少し（−11.75 cm）、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001）（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.10.1B）。

RM-493-030 試験では、setmelanotide を 16 週間投与後の腹囲のベースラインからの平均変化量は−11.996 cm であり、90% CI（−14.5431, −9.4486）に 0 を含まなかったことからベースラインからの統計学的に有意な低下であることが示された（5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.12.1）。

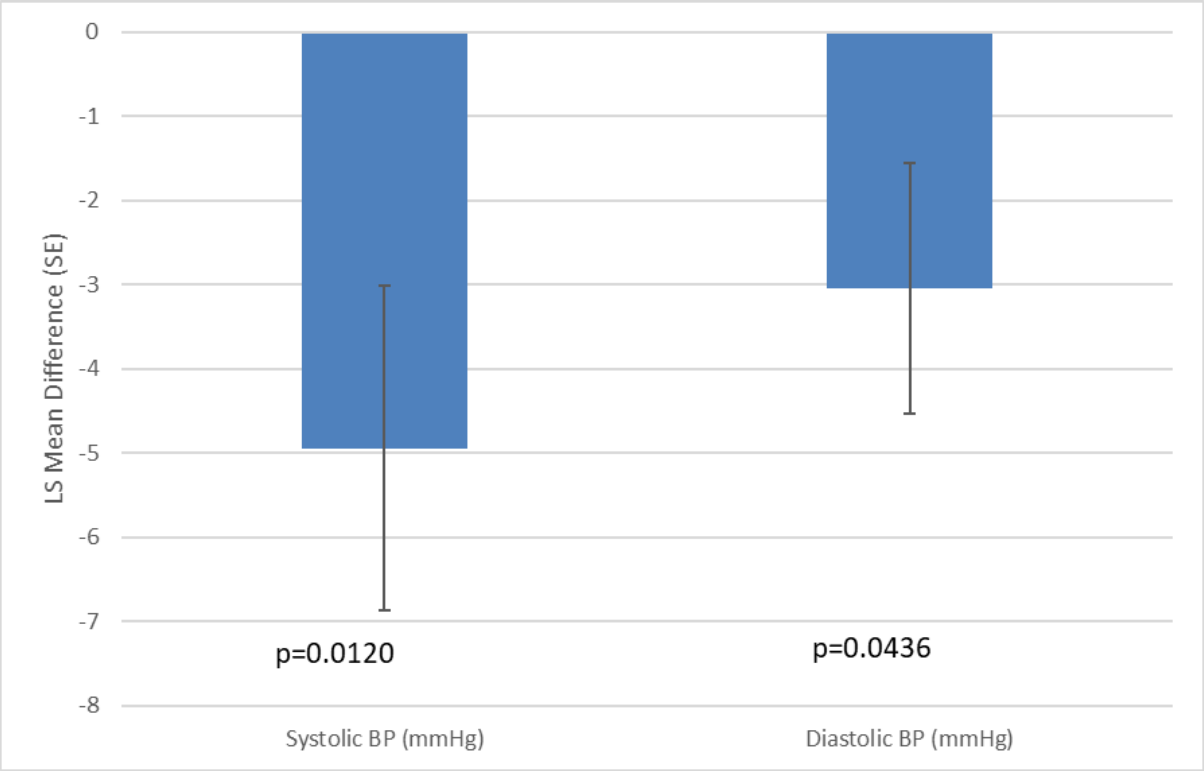
2.5.4.2.1.5.3 過食症状複合スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験）

空腹感に対する良好な効果と同様に、治療レジメンで 52 週間投与後、過食症状複合スコアで測定した過食はプラセボ群と比較して setmelanotide 群で統計学的に有意に減少した。なお、この指標のスコアは 0〜2 の範囲であり、スコアが高いほど過食であることを示した。12 歳以上の被験者における過食症状複合スコアのベースラインからの変化量（LS 平均値）は、setmelanotide 群で−0.28、プラセボ群で−0.15 であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.0189）（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.2.1B）。自己報告できない被験者（介護者評価）における過食症状複合スコアのベースラインからの変化量（LS 平均値）は、setmelanotide 群で−0.63、プラセボ群で−0.24 であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.0067）（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.2.2B）。

2.5.4.2.1.5.4 心血管代謝パラメータのベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験）

治療レジメンで 52 週間投与後の収縮期及び拡張期血圧の LS 平均値は、いずれもプラセボ群と比較して setmelanotide 群で大きく低下し、その差は統計学的に有意であった（図 2.5-6）。

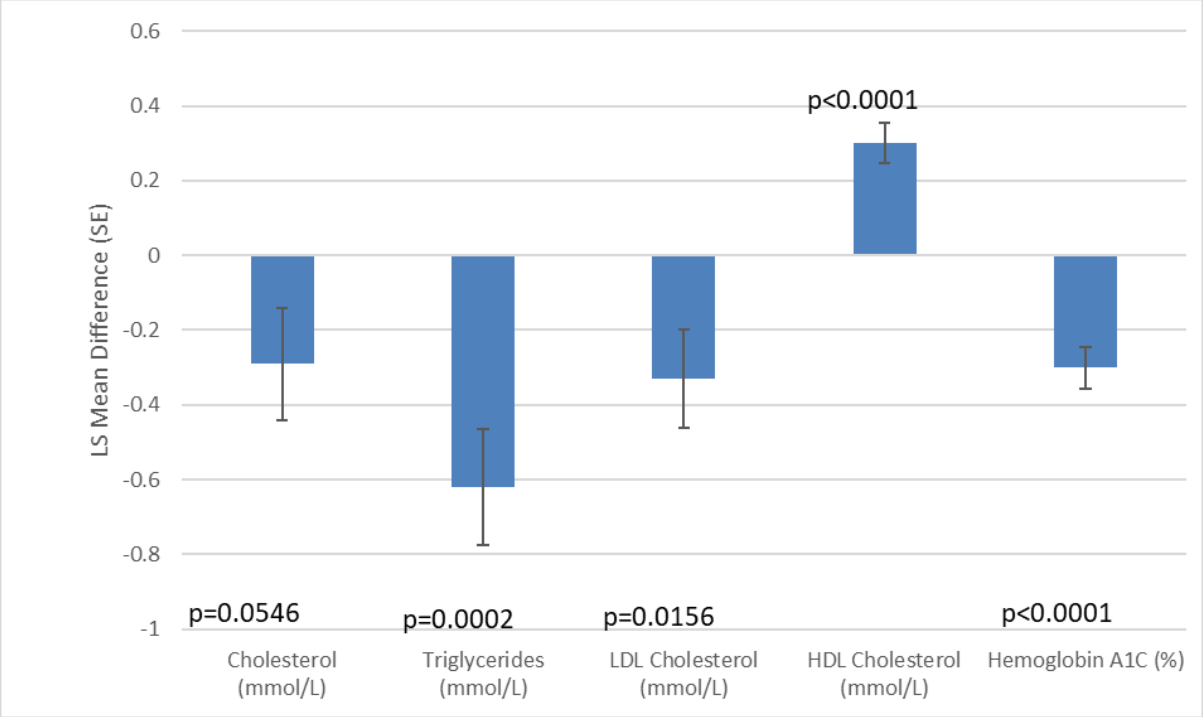
図 2.5-6　治療レジメンで Setmelanotide を 52 週間投与したときの血圧（mmHG）の Setmelanotide 群とプラセボ群の LS 平均値の差（全被験者、mITT 集団）



Abbreviations: BP = blood pressure; LS = least squares; mITT = modified intention-to-treat; mmHG = millimeters of mercury; SE = standard error.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.11.1B

治療レジメンで 52 週間投与したときの脂質及びヘモグロビン A1c（HbA1c）のベースラインからの Setmelanotide 群とプラセボ群の LS 平均値の差を図 2.5-7 に示す。Setmelanotide 群では、プラセボ群と比較して高比重リポタンパクコレステロールの LS 平均値に統計学的に有意かつ好ましい増加がみられ、その他の脂質及び HbA1c、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（プラセボ群との LS 平均値の差：−6.33、p=0.0320）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（プラセボ群との LS 平均値の差：−13.57、p=0.0229）及び C 反応性タンパク（CRP）（プラセボ群との LS 平均値の差：−2.62、p=0.0886）では統計学的に有意な（又はコレステロール及び CRP は有意に近い）LS 平均値の低下が認められた（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.11.1B）。

図 2.5-7　治療レジメンで Setmelanotide を 52 週間投与したときの脂質及びヘモグロビン A1c の Setmelanotide 群とプラセボ群の LS 平均値の差（全被験者、mITT 集団）



Abbreviations: HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; LS = least squares; mITT = modified intention-to-treat; SE = standard error.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.11.1B

2.5.4.2.1.5.5 Impact of Weight on Quality of Life-Lite の総スコア及び身体機能スコアのベースラインからの平均変化量（RM-493-040 試験）

肥満が生活の質に及ぼす特定の影響を評価するために、18 歳以上の成人では Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial（IWQOL-Lite-CT）を、11 歳以上 18 歳未満の被験者では Impact of Weight on Quality of Life-Lite（IWQOL-Kids）を用いた。いずれの質問票でもスコアは 0～100 の範囲であり、スコアが高いほど生活の質が良好であることを示す。

治療レジメンで 52 週間投与後、成人被験者での IWQOL-Lite-CT の総スコア及び身体機能スコアはいずれもプラセボ群と比較して setmelanotide 群で高く、統計学的に有意な改善が示された（$p \leq 0.0002$）（表 2.5-12）。なお、IWQOL-Lite-CT の総スコアで 16.6 ポイントの改善は臨床的に意味があるとみなされた（Kolotkin 2021）。

成人と同様に、setmelanotide 群の小児被験者でも、IWQOL-Kids の総スコアで測定した体重が生活の質に及ぼす影響は大きく、統計学的に有意（$p=0.0056$）な改善が認められた（表 2.5-12）。なお、このスケールで 4.8 以上の変化は臨床的に意味のあると考えられる（Modi 2010）。

表 2.5-12　治療レジメンで 52 週間投与したときの成人（18 歳以上）及び小児（11 歳以上 18 歳未満）での IWQOL スコアのベースラインからの平均変化量（mITT 集団）

Mean Change from Baseline in IWQOL Scores in Adult (≥18 Years) Patients After 52 Weeks on Therapeutic Regimen (All Patients, mITT Analysis Set)			
	Statistic	**Setmelanotide N=45**	**Placebo N=21**
Mean Change from Baseline in IWQOL Physical Function Transformed Total Scores	N ANCOVA LSM (SE) [a] 95% CI	35 26.10 (2.954) (20.07, 32.12)	18 −0.74 (5.281) (−12.01, 10.52)
	LSM Difference (SE) 95% CI p-value	26.84 (6.059) 14.37, 39.31 0.0002	
Mean Change from Baseline in IWQOL Transformed Total Scores	N ANCOVA LSM (SE) [a] 95% CI	35 29.47 (2.179) (25.01, 33.93)	18 3.88 (4.296) (−5.37, 13.13)
	LSM Difference (SE) 95% CI p-value	25.59 (4.827) 15.58, 35.60 <0.0001	
Mean Change from Baseline in IWQOL Scores Pediatric (11<18 Years) Patients After 52 Weeks on Therapeutic Regimen (All Patients, mITT Analysis Set)			
	Statistic	**Setmelanotide N=49**	**Placebo N=27**
Mean Change from Baseline in IWQOL Overall Transformed Total Scores	N ANCOVA LSM (SE) [b] 95% CI	17 11.66 (2.206) (7.04, 16.27)	14 −1.26 (3.263) (−8.45, 5.93)
	LSM Difference (SE) 95% CI p-value	12.92 (4.104) 4.30, 21.54 0.0056	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; IWQOL = Impact of Weight on Quality of Life; LSM = least squared mean; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; SE = standard error.

[a] 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 measurements, and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LS means, differences in LS means, corresponding CI and p-value are presented.

[b] 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 measurements, stratification factors of age group (≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LS means, differences in LS means, corresponding CI and p-value are presented.

Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.9.1B (IWQOL-Lite-CT); 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.9.2B (IWQOL-Kids)

2.5.4.2.1.5.6 試験終了時の質的インタビュー（RM-493-040 試験）

参加施設では、12 歳以上の被験者及び自己報告できない被験者の介護者に対して、本試験の治験実施計画書とは別に実施した質的インタビュー研究への参加を依頼した。

同意取得済みの参加者に対して、計 30 件のインタビューを完了した。内訳は、介護者 16 例、成人患者 10 例、青年期患者 4 例であった。成人患者の平均年齢は 28.2 歳（範囲：19～49 歳）、青年期患者の平均年齢は 15.0 歳（範囲：13～17 歳）であった。介護対象の患者の平均年齢は 13.4 歳（範囲：4～24 歳）であり、インタビュー時に 11 歳以下の患者の介護者が 8 例、12 歳以上の患者の介護者が 8 例であった。インタビューを受けた参加者の大部分（24 例）は女性であった。

臨床試験の結果と一致して、インタビューを受けた setmelanotide 投与参加者は体重及び空腹

感が改善したと報告する傾向が強く、30 例中 23 例（setmelanotide 群 22 例、プラセボ群 1 例）では、臨床試験中に体重及び空腹感の両方の減少を実感した。さらに、この 23 例中 19 例で身体活動の増加（setmelanotide 群 18 例、プラセボ群 1 例）、14 例でエネルギー消費量の増加も認められた（setmelanotide 群 14 例）。特に、空腹感及び体重の減少を報告した 23 例では、身体活動への参加能力及び意欲の改善に対応した身体的変化（すなわち、疼痛の軽減、エネルギーの改善）を含む好影響が一貫して報告された。空腹感の減少は広範囲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、本人又は子供（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。

2.5.4.2.2 イタリア及びフランスでの後天性 HO 患者に対する setmelanotide の早期アクセスプログラムの使用結果

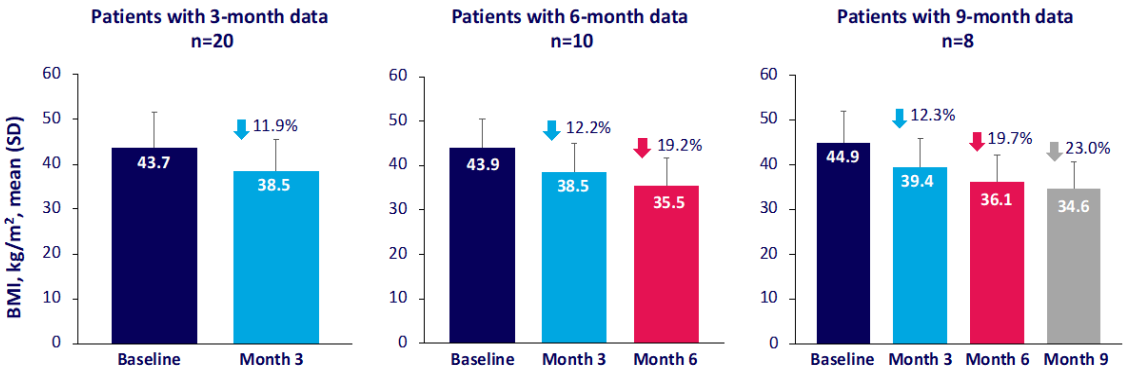
イタリア及びフランスで HO 患者に対して setmelanotide の早期アクセスを用いた場合、体重の顕著な減少が認められた（Favero 2025、Faucher 2025）。

イタリアで 16 週間以上にわたって setmelanotide 投与を受けた 2[redacted] 歳女性で、体重がベースラインの 14[redacted].5 kg から Week 16 に 19.5 kg、Week 20 に 26.0 kg 減少し、BMI は Week 16 にベースラインの 45.4 kg/m^2 から約 17.5%低下した。また、16 週間にわたって setmelanotide 投与を受けた 1[redacted] 歳女性では、Week 16 の体重及び BMI がベースライン（体重：12[redacted].8 kg、BMI：42.5 kg/m^2）からそれぞれ 15.1 kg 及び 12.2%低下した（Favero 2025）。

フランスでは、後天性 HO 患者に最長 9 ヵ月間 setmelanotide を投与したとき、成人患者で BMI のベースラインからの臨床的に意味のある低下（5%以上の低下、図 2.5-8 A）、小児患者で BMI Z スコアの臨床的に意味のある低下（0.2 ポイント以上の低下、図 2.5-8 B）、及び成人患者で空腹感の一貫した低下（図 2.5-8 C）が認められた。小児の先天性 HO 患者でも BMI Z スコアの臨床的に意味のある低下が認められ（図 2.5-9）、成人の先天性 HO 患者 1 例では、BMI がベースラインの 39.6 kg/m^2 から 3 ヵ月時点で 35.5 kg/m^2 及び 6 ヵ月時点で 33.7 kg/m^2 に低下し、setmelanotide を投与 6 ヵ月後の BMI のベースラインからの変化率は 14.8%であった。

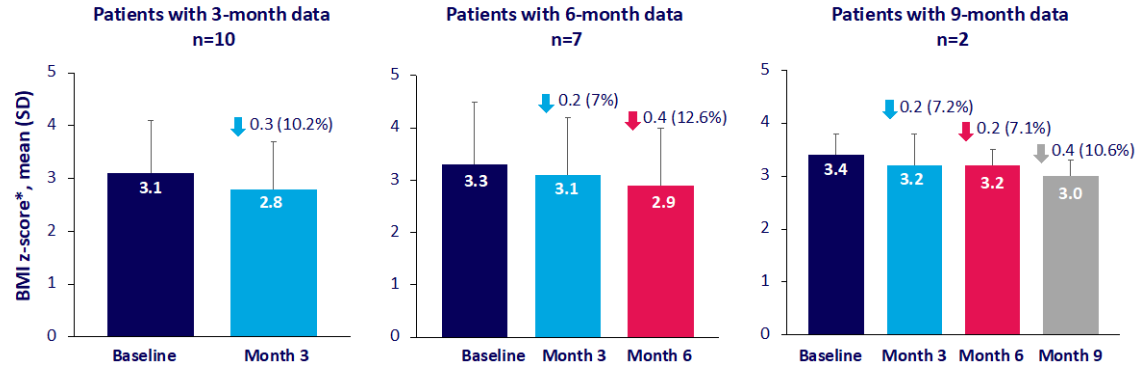
図 2.5-8 後天性 HO 患者に setmelanotide を最長 9 ヵ月投与したときの BMI、BMI Z スコア及び空腹感に対する効果

A) BMI in Adult Patients



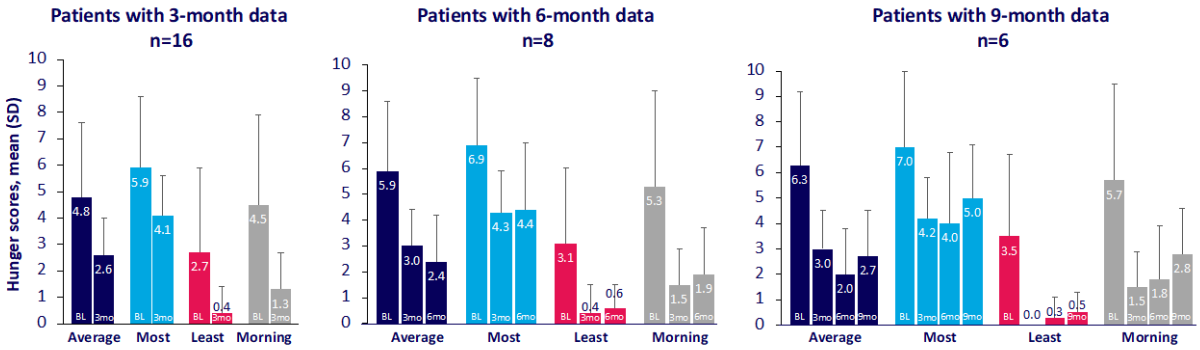
aHO, acquired hypothalamic obesity; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

B) BMI Z-Scores in Pediatric Patients



*BMI z-score per International Obesity Task Force (IOTF) methodology. A clinically meaningful reduction in BMI z-score is defined as a ≥0.2-point reduction[1,2]
aHO, acquired hypothalamic obesity; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

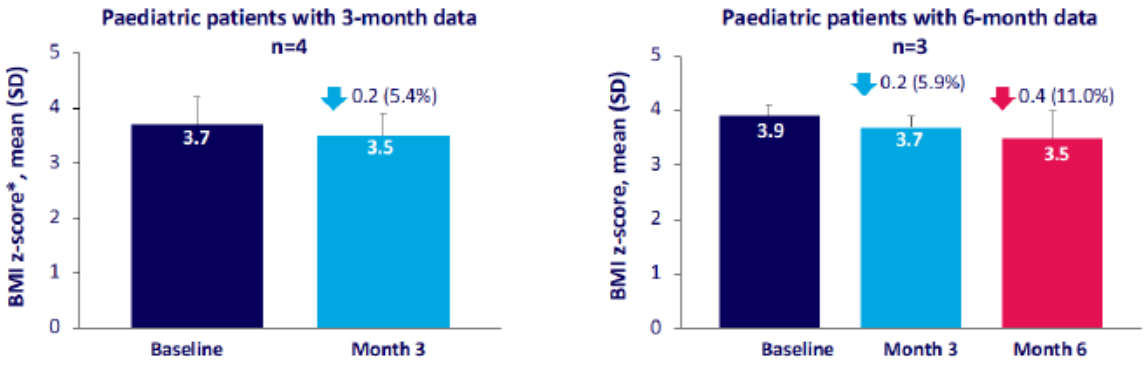
C) Hunger in Adult Patients



aHO, acquired hypothalamic obesity; mo, months. A meaningful within-person change in hunger has been defined as a reduction of at least 1 point in hunger score[1,2]
1. Haqq et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 2. Roth et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2024.

Abbreviations: BMI = body mass index; HO = hypothalamic obesity; SD = standard deviation.
Source: Faucher 2025

図 2.5-9 小児の先天性 HO 患者に setmelanotide を最長 6 ヵ月投与したときの BMI Z スコアに対する効果



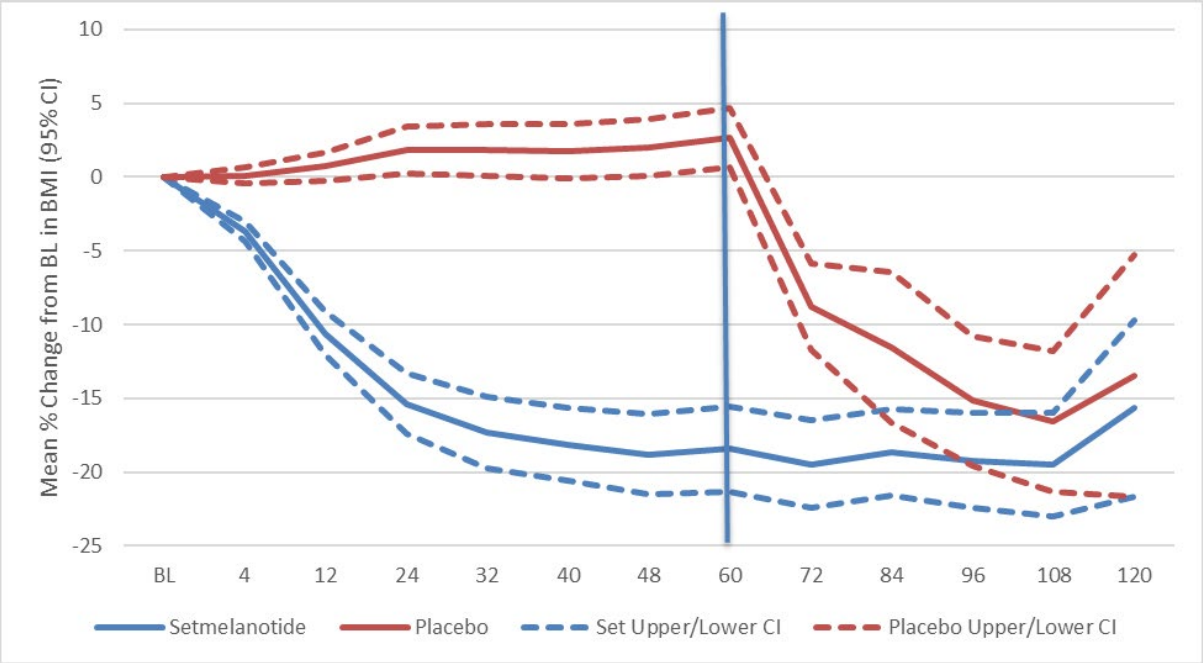
Abbreviations: BMI = body mass index; HO = hypothalamic obesity; SD = standard deviation.
Source: Faucher 2025

2.5.4.2.3 Setmelanotide の長期有効性

第 3 相試験の RM-493-040 試験において、治療レジメンで 52 週間投与後、主要評価項目及び 3 つの主要な副次評価項目の結果はプラセボ群と比較して setmelanotide 群で顕著かつ良好であったことから、後天性 HO に対する setmelanotide の長期有効性が裏付けられた（2.5.4.2.1 項）。

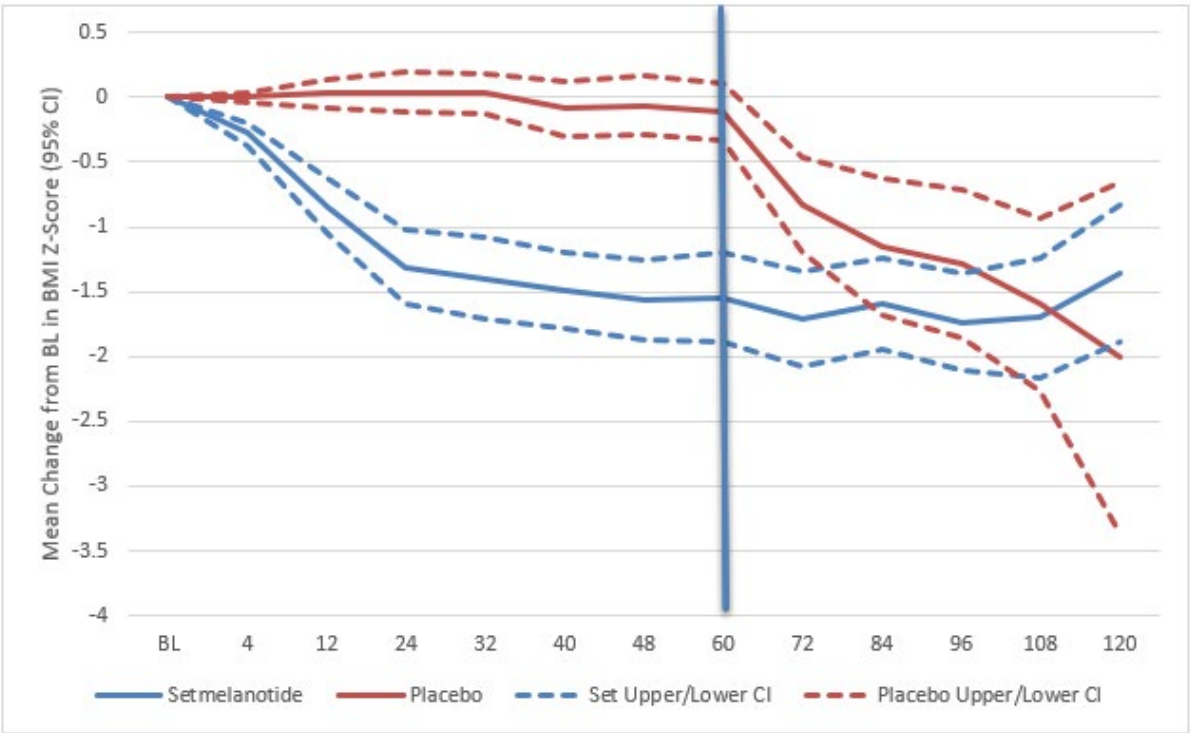
さらに、RM-493-040 試験の二重盲検投与期間終了後のブリッジング来院期間に、非盲検 setmelanotide 投与を受けた被験者のデータによっても長期有効性が裏付けられた。二重盲検投与期間の完了後、161 例中 125 例（88.0%）（Setmelanotide 群：82 例、プラセボ群：43 例）がブリッジング来院期間の非盲検 setmelanotide 投与に同意した（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.1.1）。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、最初に setmelanotide に無作為化された被験者は setmelanotide を最長約 132 週間投与され、最初にプラセボに無作為化された被験者は setmelanotide を最長約 72 週間投与された。最初に setmelanotide に無作為化された被験者では、setmelanotide の BMI 低下に対する顕著な効果は最長 120 週間の投与期間にわたって持続した（図 2.5-10）。特に、最初にプラセボに無作為化された被験者は、非盲検 setmelanotide 投与に移行後、BMI が顕著に低下した（図の青色の縦線で示す）。18 歳未満の被験者での BMI Z スコアでも同様の結果が認められた（図 2.5-11）。

図 2.5-10　BMI の RM-493-040 試験ベースラインからの平均変化率の推移（mITT 集団、観察データ）



Abbreviations: BL = baseline; BMI = body mass index; CI = confidence interval; mITT = modified intention-to-treat.
Note: Line at Week 60 represents time by which all patients, including those that were randomized to placebo at the start of Study RM 493-040, were receiving setmelanotide via Bridging Visits. Data are only shown for timepoints having data from ≥5 patients in both groups.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.7B

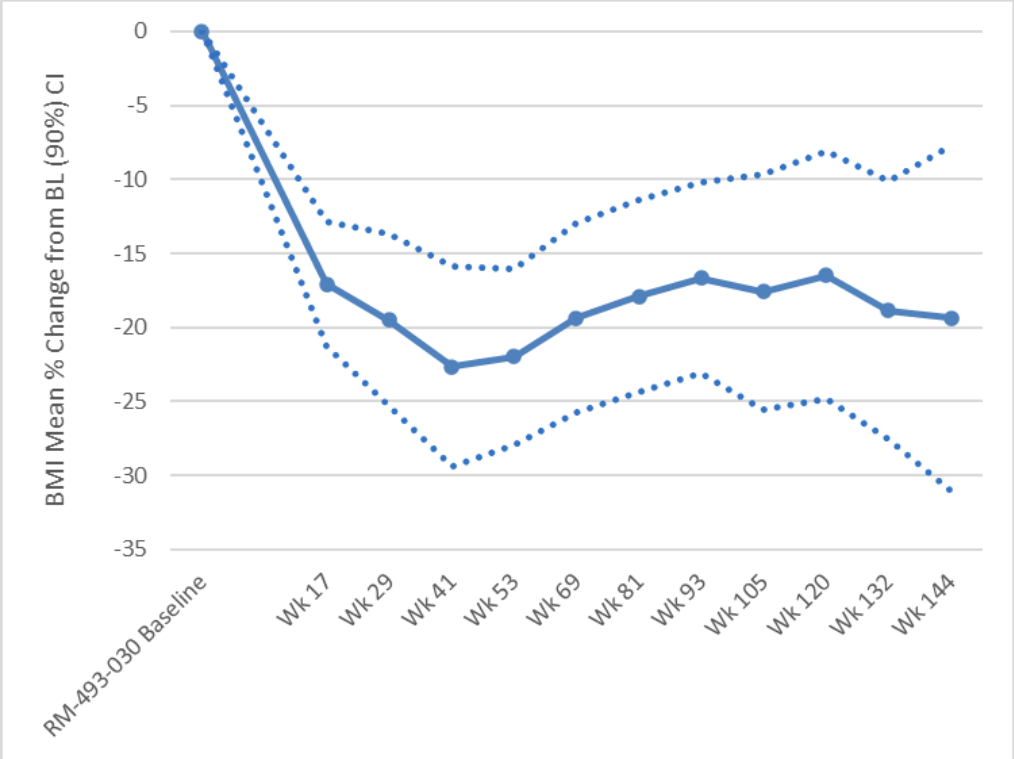
図 2.5-11　18 歳未満の被験者での BMI Z スコアの RM-493-040 試験ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 集団、観察データ）



Abbreviations: BL = baseline; BMI = body mass index; CI = confidence interval; mITT = modified intention-to-treat.
Note: Line at Week 60 represents time by which all patients, including those that were randomized to placebo at the start of Study RM 493-040, were receiving setmelanotide via Bridging Visits. Data are only shown for timepoints having data from ≥5 patients in both groups.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.7B

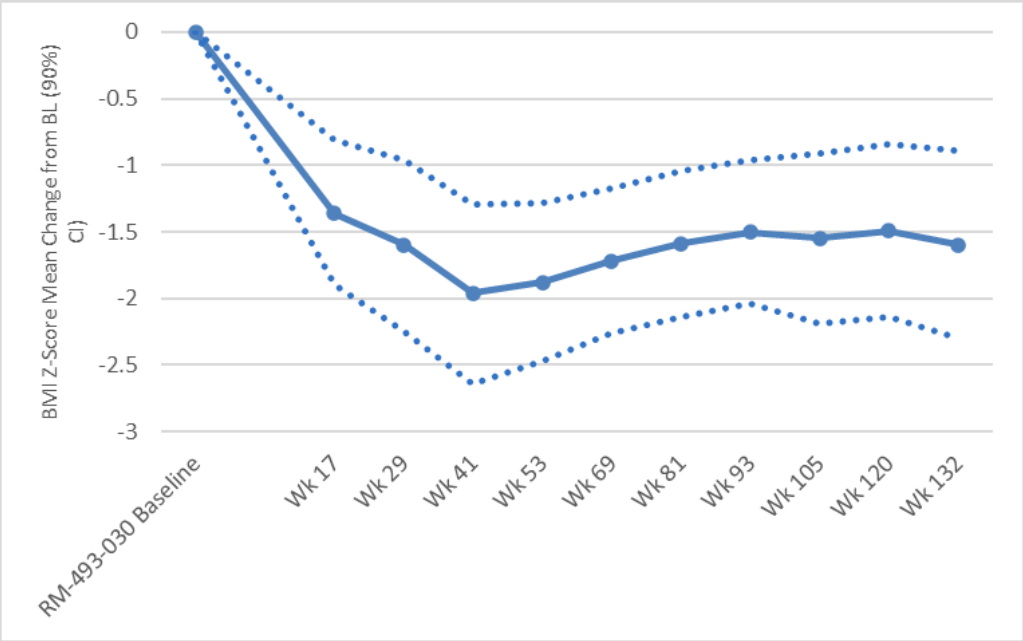
Setmelanotide の長期有効性は、第 2 相試験（RM-493-030 試験）の結果でも裏付けられ、被験者の多く（14/18 例、77.8%）は LTE 試験の RM-493-022 試験に組み入れられ、11 例は RM-493-022 試験終了後に別の LTE 試験（RM-493-042 試験）に移行した。RM-493-030 試験では、BMI 及び BMI Z スコア（18 歳未満）のベースラインからの顕著な低下は、最長 144 週（2.5 年以上）にわたって持続した（図 2.5-12 及び図 2.5-13）。なお、RM-493-022 試験に組み入れられた 14 例中 12 例の後天性 HO 患者は 18 歳未満であった。

図 2.5-12 BMI の RM-493-030 試験ベースラインからの平均変化率の推移



Abbreviations: BL = baseline; BMI = body mass index; CI = confidence interval; Wk = week.
Note: At each timepoint shown, data were available for ≥5 patients
Source: 5.3.5.3.2 ISE Table e6.1

図 2.5-13　18 歳未満の被験者での BMI Z スコアの RM-493-030 試験ベースラインからの平均変化量の推移



Abbreviations: BL = baseline; BMI = body mass index; CI = confidence interval; Wk = week.
Note: At each timepoint shown, data were available for ≥5 patients
Source: 5.3.5.3.2 ISE Table e4.1

2.5.4.2.4　部分集団での setmelanotide の有効性

以下に述べるように、第 3 相試験（2.5.4.2.4.1 項）及び第 2 相試験（2.5.4.2.4.2 項）では、年齢、性別、人種及び民族の部分集団間で setmelanotide の良好な効果が一貫して認められた。

2.5.4.2.4.1　部分集団での setmelanotide の有効性（RM-493-040 試験）

RM-493-040 試験の主要評価項目及び主要な副次評価項目について、年齢（12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人、その他）、民族（ヒスパニック系又はラテン系、非ヒスパニック系又は非ラテン系）及び地域（北米、欧州、日本）の部分集団解析を実施した。

一部の部分集団の被験者数が非常に少なかったにもかかわらず、setmelanotide の 52 週間投与が有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目に及ぼす影響はわずかであり、年齢、性別、人種、民族及び地域にわたって全体と同様の結果が得られたことは重要である（表 2.5-13）。例外が 1 つあり、第 3 の主要な副次評価項目（日次最高空腹スコア）であった。人種別の日次最高空腹スコアは、「その他」の部分集団で setmelanotide 群よりプラセボ群でベースラインからの変化量が大きかった。

表 2.5-13　年齢、性別、人種、民族及び地域の部分集団別の有効性の主要評価項目及び3つの主要な副次評価項目の一覧表

	Age	Sex	Race	Ethnicity	Region
Mean Percent Change from Baseline in BMI After 52 weeks on a Therapeutic Regimen (Primary Endpoint)	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.1.1.1B1	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.1.1.1B2	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.1.1.1B3	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.1.1.1B4	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.1.1.1B6
Proportion of Patients with Clinically Meaningful Change in BMI (≥18 Years) or BMI Z-Score (<18 Years) After 52 weeks on a Therapeutic Regimen (Key Secondary #1)	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.1.1B1	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.1.1B2	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.1.1B3	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.1.1B4	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.1.1B6
Proportion of Patients with Clinically Meaningful Change in BMI After 52 weeks on a Therapeutic Regimen (Key Secondary #2)	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.1.4B1	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.1.4B2	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.1.4B3	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.1.4B4	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.1.4B6
Mean Change from Baseline in the Weekly Average of the Most Hunger Score After 52 weeks on a Therapeutic Regimen (Key Secondary #3)	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.2.1B1	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.2.1B2	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.2.1B3	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.2.1B4	RM-493-040 Addendum 3 Table 14.2.2.2.1B6

Abbreviations: BMI = body mass index; CSR = clinical study report.
Source: 5.3.5.1.1-3, RM-493-040 CSR Addendum 3

2.5.4.2.4.2　部分集団での setmelanotide の有効性（RM-493-030 試験）

RM-493-030 試験での人種（5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.5.2）、民族（5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.5.3）及び性別（5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.5.1）の BMI のベースラインからの変化率の事後解析では、評価した部分集団の間で一貫した効果が認められた。また、年齢カテゴリ別の BMI のベースラインからの変化率の解析は事前に規定されており、評価した年齢カテゴリ間で一貫した臨床的に意味のある効果（すなわち、5%以上の低下）が認められた（表 2.5-14）。

表 2.5-14　年齢別の Week 16 の BMI のベースラインからの平均変化率（RM-493-030 試験）

Statistic	**Patients 6 to <12 Years**	**Patients ≥12 to <18 Years**	**Patients <18 Years**	**Patients ≥18 Years**
n	5	8	13-	4
Mean (SD)	-21.711 (9.9953)	-15.009 (7.4783)	-17.587 (8.8001)	-6.193 (6.8171)
Median	-18.386	-14.408	-16.117	-6.335
Min, Max	-37.19, -12.79	-24.46, -2.70	-37.19, -2.70	-14.39, 2.29
90% CI of Mean	(-31.2402, -12.1814)	(-20.0181, -9.9997)	(-21.9366, -13.2365)	(-14.2141, 1.8291)

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Source: RM-493-030 CSR Table 14.2.10.2 (patients <18 years); RM-493-030 CSR Table 14.2.10.2 (patients ≥18 years); RM-493-030 CSR Table 14.2.10.3 (patients 6 to <12 years); RM-493-030 CSR Table 14.2.10.3 (≥12 to <18 years)

2.5.5 臨床的安全性に関する概括評価

Setmelanotide の安全性は、Setmelanotide QD 投与の臨床開発プログラムで 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに setmelanotide 投与を受けた 1215 例の非盲検データにより裏付けられた。1215 例には、肥満の他は健康な被験者 288 例（RM-493-029 試験での腎機能障害を有する被験者を含む）及び RDO 患者（遺伝性、症候性、後天性疾患を含む）927 例が含まれた。RDO 患者 927 例中 160 例が後天性 HO 患者であり、後天性 HO 患者 160 例中 155 例が setmelanotide 投与を受けた。さらに、このうち RM-493-040 試験では 94 例が二重盲検投与期間、43 例が二重盲検投与期間にプラセボ投与を完了した後のブリッジング来院で setmelanotide 投与を受け、RM-493-030 試験では 18 例が setmelanotide 投与を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の解析以降、新たに setmelanotide の投与を開始した HO 患者はなく、日本人の HO 患者は 12 例全例が EOT 来院を完了又は試験を中止した。また、setmelanotide QD 投与を受けた 228 例の患者から、新たに非盲検の安全性データが得られた。

2.5.5.1 クラス効果

Rhythm 社は MC4R 作動薬である setmelanotide を視床下部の MC4R 経路に病変を有する肥満（後天性、遺伝性、症候性）の治療薬として開発している。MC4R 作動薬により体重減少、空腹感の減少、及びエネルギー消費量の増加などの効果が期待される。

全体として、以下に示すクラス効果の結果は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析結果と一致している。

LY2112688（Eli Lilly 社）を含む初期の MC4R 作動薬では心拍数増加及び血圧上昇が認められたため、MC4R の作用機序に基づく血圧上昇の懸念がある。非臨床及び臨床データからは、setmelanotide が血圧上昇又は高血圧を引き起こすデータは示されなかった。プラセボ対照第 3 相試験である RM-493-040 試験では、setmelanotide の投与と血圧及び心拍数の低下が関連しており、この結果は 24 時間 ABPM で得られた結果と一致していた（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.3、Table 14.3.11、Table 14.2.3.11.1B）。さらに、バイタルサイン異常に関連する有害事象の発現割合はすべての被験者集団［全 HO 患者（040 試験、030 試験又は LTE 試験で setmelanotide QD 投与を受けた後天性 HO 患者を含む）、全 RDO 患者、全参加者］で低く、高血圧及び血圧上昇（以下同順）の有害事象の発現割合は、3 つの setmelanotide 投与を受けた集団［全 HO 患者（1.3%、1.3%）、RDO 患者（3.0%、0.9%）、全参加者（2.4%、0.8%）］と比較してプラセボ（4.2%、2.1%）を投与された被験者でわずかに高かった（2.7.4.4.1.1 項）。日本人患者では高血圧のエビデンスは認められなかった。日本人 1 例（setmelanotide 群）が中等度の低血圧の有害事象を発現し、治験薬と関連ありと評価された（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.3AC）。患者は有害事象に対して投薬治療を受けたが、データカットオフ時点での転帰は未回復であった。

メラノコルチン 1 型受容体（MC1R）の活性化は皮膚の暗色化／皮膚色素過剰を引き起こし、setmelanotide は MC1R（α-MSH の結合受容体）に対する交差反応性を示す。このため、特に注目すべき事象の皮膚色素過剰関連事象に該当する事象は、プラセボ投与を受けた後天性 HO 患者

（10.4%）よりも setmelanotide 投与を受けた後天性 HO 患者（55.5%）でより多く認められたが、その発現割合は RDO 患者（75.5%）及び全参加者（68.0%）での発現割合よりも低かった（2.7.4.2.9 項）。日本人集団での皮膚色素過剰関連事象の発現割合は setmelanotide 群で 62.5%に発現したのに対して、プラセボ群では 0%であった（2.7.4.6.2.6 項）。

神経系に対する MC4R の刺激は性的興奮障害関連事象を引き起こす可能性があり、setmelanotide の臨床試験ではこの作用機序と一致する事象が認められた。特に注目すべき事象の性的興奮障害関連事象に該当する事象は、プラセボ投与を受けた後天性 HO 患者（4.2%）と比較して、setmelanotide 投与を受けた後天性 HO 患者（14.2%）で多く認められたが、その発現割合は RDO 患者（20.3%）及び全参加者（20.0%）よりやや低かった（2.7.4.2.9 項）。注目すべき事象のカテゴリー（性的興奮障害関連事象）で最もよくみられた基本語（PT）別の有害事象は自発陰茎勃起及び勃起増強であり、いずれも全参加者の 6%未満に発現した。日本人集団では、setmelanotide 群及びプラセボ群のいずれでも、性的興奮障害関連事象に該当する事象は認められなかった（2.7.4.6.2.6 項）。

2.5.5.2 患者集団

2.5.5.2.1 Setmelanotide QD 投与を受けた全参加者での人口統計学的特性及びベースライン特性

Setmelanotide 投与を受けた後天性 HO 患者以外の集団と同様に、後天性 HO 患者（RM-493-040 試験を含む）の大多数は女性、白人、非ヒスパニック系又は非ラテン系であり、治験実施計画書で規定した肥満の基準を満たしていた。後天性 HO 患者以外の集団と比較して、後天性 HO 患者では 18 歳未満の割合が多かった（2.7.4.1.4 項）。

2.5.5.2.2 医薬品への曝露

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での setmelanotide 曝露期間の中央値は、全 RDO 患者（359 日）と比較して全 HO 患者（743 日）で長かった一方、曝露期間の平均値は、全 RDO 患者（518.1 日）と全 HO 患者（657.9 日）で差が小さかった。Setmelanotide 投与を受けた全参加者の曝露期間の中央値（143 日）及び平均値（403.9 日）は、第 1 相試験での曝露が限られていたため、全 RDO 患者より短かった。しかし、この差は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点と比較して小さく、これは主に RM-493-035 試験の約 52 週間の二重盲検投与期間に setmelanotide 投与を受けた 146 例の盲検解除後データが追加されたことによる（2.7.4.1.3 項）。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、日本人患者 12 例のうち 11 例が二重盲検投与期間を完了し、1 例が早期に治験薬投与を中止した（2.7.4.6.1.1 項）。したがって、RM-493-040 試験では、二重盲検投与期間での setmelanotide 及びプラセボの曝露期間の平均値は、日本人患者と全患者で同程度であった。

2.5.5.3 比較的よくみられた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象

2.5.5.3.1 RM-493-040 試験（二重盲検投与期間）でよくみられた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に発現した比較的よくみられた有害事象（setmelanotide 群の全患者の発現割合が 5%以上又は日本人集団で 2 例以上）及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合を表 2.5-15 に示す。

日本人 HO 患者での setmelanotide の有害事象プロファイルは、RM-493-040 試験の全体集団を含む既知の setmelanotide の有害事象プロファイルと同様であった。ピボタル試験である RM-493-040 試験の全患者では、setmelanotide と関連があるとされる事象（例：皮膚色素過剰、悪心、嘔吐）は、プラセボ群と比較して setmelanotide 群で発現割合が高く、治験薬と関連のある事象でも同様であった（2.7.4.6.2.1 項）。本試験の日本人患者の部分集団でも同様の傾向が認められた。

表 2.5-15 比較的よくみられた有害事象（発現割合が setmelanotide 群の全患者で 5%以上又は日本人患者で 2 例以上）及び治験薬と関連のある有害事象（RM-493-040 試験、二重盲検投与期間）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

System Organ Class Preferred Term	All Japanese Patients in RM-493-040 [a]				All Patients in RM-493-040 [a]			
	All		Treatment-related		All		Treatment-related	
	Setmelanotide (N=8) n (%)	Placebo (N=4) n (%)	Setmelanotide (N=8) n (%)	Placebo (N=4) n (%)	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)
Number of participants with at least 1 TEAE	**8 (100.0)**	**4 (100.0)**	**8 (100.0)**	**2 (50.0)**	**94 (100.0)**	**44 (91.7)**	**83 (88.3)**	**33 (68.8)**
胃腸障害	**8 (100.0)**	**1 (25.0)**	**7 (87.5)**	**1 (25.0)**	**71 (75.5)**	**27 (56.3)**	**59 (62.8)**	**13 (27.1)**
悪心	7 (87.5)	1 (25.0)	7 (87.5)	1 (25.0)	52 (55.3)	12 (25.0)	47 (50.0)	6 (12.5)
嘔吐	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	36 (38.3)	9 (18.8)	28 (29.8)	1 (2.1)
下痢	1 (12.5)	0	0	0	20 (21.3)	10 (20.8)	12 (12.8)	4 (8.3)
腹痛	0	0	0	0	12 (12.8)	6 (12.5)	6 (6.4)	3 (6.3)
便秘	0	0	0	0	11 (11.7)	3 (6.3)	6 (6.4)	2 (4.2)
上腹部痛	0	0	0	0	7 (7.4)	7 (14.6)	5 (5.3)	0
皮膚および皮下組織障害	**5 (62.5)**	**1 (25.0)**	**5 (62.5)**	**0**	**61 (64.9)**	**18 (37.5)**	**54 (57.4)**	**5 (10.4)**
皮膚色素過剰	5 (62.5)	0	5 (62.5)	0	53 (56.4)	4 (8.3)	51 (54.3)	1 (2.1)
皮膚乾燥	0	0	0	0	5 (5.3)	1 (2.1)	2 (2.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (62.5)**	**3 (75.0)**	**5 (62.5)**	**1 (25.0)**	**58 (61.7)**	**34 (70.8)**	**53 (56.4)**	**27 (56.3)**
注射部位反応	3 (37.5)	1 (25.0)	3 (37.5)	1 (25.0)	22 (23.4)	11 (22.9)	22 (23.4)	11 (22.9)
注射部位紅斑	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	16 (17.0)	6 (12.5)	16 (17.0)	6 (12.5)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	16 (17.0)	8 (16.7)	15 (16.0)	8 (16.7)
注射部位疼痛	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	11 (11.7)	7 (14.6)	11 (11.7)	7 (14.6)
疲労	0	0	0	0	10 (10.6)	5 (10.4)	6 (6.4)	1 (2.1)
注射部位硬結	0	0	0	0	8 (8.5)	2 (4.2)	8 (8.5)	2 (4.2)
注射部位浮腫	0	0	0	0	7 (7.4)	4 (8.3)	7 (7.4)	4 (8.3)
発熱	0	0	0	0	7 (7.4)	6 (12.5)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	6 (6.4)	3 (6.3)	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	5 (5.3)	1 (2.1)	5 (5.3)	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	**7 (87.5)**	**3 (75.0)**	**0**	**0**	**56 (59.6)**	**22 (45.8)**	**1 (1.1)**	**1 (2.1)**
上気道感染	0	0	0	0	15 (16.0)	7 (14.6)	0	0
COVID-19	1 (12.5)	0	0	0	12 (12.8)	5 (10.4)	0	0

System Organ Class Preferred Term	All Japanese Patients in RM-493-040 [a]				All Patients in RM-493-040 [a]			
	All		Treatment-related		All		Treatment-related	
	Setmelanotide (N=8) n (%)	Placebo (N=4) n (%)	Setmelanotide (N=8) n (%)	Placebo (N=4) n (%)	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)
上咽頭炎	5 (62.5)	3 (75.0)	0	0	11 (11.7)	7 (14.6)	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	8 (8.5)	1 (2.1)	0	0
インフルエンザ	1 (12.5)	1 (25.0)	0	0	5 (5.3)	5 (10.4)	0	0
中耳炎	0	0	0	0	5 (5.3)	1 (2.1)	0	0
耳感染	0	0	0	0	5 (5.3)	0	0	0
神経系障害	**3 (37.5)**	**1 (25.0)**	**3 (37.5)**	**0**	**48 (51.1)**	**20 (41.7)**	**21 (22.3)**	**3 (6.3)**
頭痛	1 (12.5)	1 (25.0)	1 (12.5)	0	34 (36.2)	15 (31.3)	17 (18.1)	2 (4.2)
浮動性めまい	2 (25.0)	0	2 (25.0)	0	11 (11.7)	2 (4.2)	5 (5.3)	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (37.5)**	**0**	**0**	**0**	**26 (27.7)**	**13 (27.1)**	**1 (1.1)**	**0**
咳嗽	0	0	0	0	11 (11.7)	6 (12.5)	0	0
口腔咽頭痛	1 (12.5)	0	0	0	10 (10.6)	2 (4.2)	0	0
精神障害	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**25 (26.6)**	**14 (29.2)**	**7 (7.4)**	**2 (4.2)**
抑うつ症状	0	0	0	0	5 (5.3)	5 (10.4)	0	0
うつ病	0	0	0	0	5 (5.3)	3 (6.3)	2 (2.1)	0
代謝および栄養障害	**3 (37.5)**	**1 (25.0)**	**3 (37.5)**	**0**	**23 (24.5)**	**8 (16.7)**	**17 (18.1)**	**2 (4.2)**
食欲減退	3 (37.5)	0	3 (37.5)	0	11 (11.7)	1 (2.1)	11 (11.7)	1 (2.1)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	6 (6.4)	1 (2.1)	4 (4.3)	1 (2.1)
高ナトリウム血症	0	0	0	0	5 (5.3)	1 (2.1)	3 (3.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	**2 (25.0)**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**22 (23.4)**	**12 (25.0)**	**4 (4.3)**	**2 (4.2)**
背部痛	1 (12.5)	0	0	0	7 (7.4)	1 (2.1)	0	0
関節痛	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	6 (6.4)	2 (4.2)	2 (2.1)	1 (2.1)
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）	**0**	**0**	**0**	**0**	**17 (18.1)**	**5 (10.4)**	**13 (13.8)**	**2 (4.2)**
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	14 (14.9)	3 (6.3)	13 (13.8)	2 (4.2)
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**14 (14.9)**	**5 (10.4)**	**12 (12.8)**	**2 (4.2)**
自発陰茎勃起 [b]	0	0	0	0	3 (3.2)[c]	1 (2.1)[d]	3 (3.2)[c]	1 (2.1)[d]
勃起増強 [b]	0	0	0	0	4 (4.3)[e]	1 (2.1)[f]	4 (4.3)[e]	1 (2.1)[f]
内分泌障害	**2 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**7 (7.4)**	**2 (4.2)**	**0**	**0**
副腎機能不全	2 (25.0)	0	0	0	3 (3.2)	0	0	0

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.

[a] Data presented from Study RM-493-040 is from only the double-blind treatment period.

[b] These events are included because the incidence is ≥5% when the number of males is used for the denominator.
[c] Using the denominator of N=40 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with spontaneous penile erection is 7.5%.
[d] Using the denominator of N=17 for males, the percentage of placebo-treated patients with spontaneous penile erection is 5.9%.
[e] Using the denominator of N=40 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 10.0%.
[f] Using the denominator of N=17 for males, the percentage of placebo-treated patients with erection increased is 5.9%.
MedDRA version 27.1
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2C and Table 14.3.1.3C (all Japanese patients double-blind); 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2A and Table 14.3.1.3A (all patients double-blind)

2.5.5.3.2 Setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者、全 RDO 患者及び全参加者でよくみられた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象

全 HO 患者での setmelanotide の有害事象プロファイルは、既知の setmelanotide の有害事象プロファイル（全 RDO 患者及び全参加者で認められたものを含む）と同様であった（2.7.4.2.1 項）。重要な点として、全 HO 患者での setmelanotide と関連があるとされる事象（例：皮膚色素過剰、頭痛、メラノサイト性母斑、自発陰茎勃起、勃起増強）の発現割合は、全 RDO 患者及び全参加者と比較して同程度又はそれ以下であった。例外は悪心及び嘔吐のみであり、いずれも全 HO 患者では全 RDO 患者及び全参加者と比較して発現割合が高かった（10%超）。後天性 HO 患者は複雑な病歴から消化器症状の基礎疾患の有病率が高いことに留意すべきであり、このことが全体的に全 HO 患者で症状の訴えが多いことに寄与している可能性がある。RM-493-040 試験のプラセボ群では、悪心は 25.0%、嘔吐は 18.8%であった。

全体の有害事象プロファイルと同様に、全 HO 患者での治験薬と関連のある有害事象のプロファイルは、全 RDO 患者及び全参加者で認められた所見を含め、setmelanotide の既知の有害事象プロファイルと同様であった（2.7.4.2.2 項）。同様に、setmelanotide 投与を受けた被験者での治験薬と関連のある有害事象のプロファイルも、setmelanotide QD 投与を受けた 228 例の追加データ（約 20%の増加）による変化は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の解析と一致して、後天性 HO 患者での治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、注射部位反応（ISR）、悪心及び嘔吐を除き、大部分が全 RDO 患者及び全参加者と同様に、全般的に低かった。ただし、RM-493-040 試験の二重盲検投与期間では、ISR の発現割合が setmelanotide 群（23.4%）とプラセボ群（22.9%）で同程度であった。また、治験薬と関連のある悪心と嘔吐は、プラセボ群よりも setmelanotide 群で多く認められた。さらに、嘔吐の発現割合は、setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者（27.7%）では全 RDO 患者（17.0%）及び全参加者（17.0%）と比較して約 10%高かった。

2.5.5.4 死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

2.5.5.4.1 死亡

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降に新たに認められた死亡はなかった。

新薬承認申請時に報告したとおり、Setmelanotide の臨床開発プログラム全体で 4 例（そのうち、2 例は第 3 相試験の後天性 HO 患者）に死亡に至った有害事象が認められた。いずれも治験薬との因果関係は関連なしと評価された。

RM-493-040 試験では、痙攣性疾患の病歴を有する後天性 HO 患者（1[redacted]歳の白人男性、setmelanotide 群）が二重盲検期間中に制御不能な痙攣発作のため死亡した。

RM-493-040 試験では、毛様類粘液性星細胞腫、頭蓋放射線療法歴、尿崩症、脱水の病歴を有する後天性 HO 患者（[redacted]歳の白人男性、setmelanotide 群）がブリッジング来院期間中に脳卒中のため死亡した。

RM-493-014 試験では、MC4R 欠損性肥満の 5[redacted]歳白人男性が、他人の車を掘り起こす作業を手

伝った後、急性心筋梗塞（冠動脈疾患に続発）のため死亡した。

RM-493-015 試験では、LEPR 欠損性肥満の 3[redacted] 歳白人女性が、同乗者として乗車した自動車事故で受傷し、損傷のため死亡した。

これらの死亡に関する詳細は 2.7.4.2.5 項に示す。

2.5.5.4.2 重篤な有害事象

2.5.5.4.2.1 RM-493-040 試験（二重盲検投与期間）の重篤な有害事象

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間での重篤な有害事象の発現割合は、全体集団ではプラセボ群（6.3%）と比較して setmelanotide 群（27.7%）で高く、日本人集団でも同様に setmelanotide 群（25.0%）で高かった（プラセボ群：0%）（2.7.4.6.2.4 項）。しかし、全体集団の setmelanotide 群で認められた重篤な有害事象のほとんどは各 1 例の発現であり、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評価された。この群間差は、副腎機能不全（日本人患者を含む）関連事象、ナトリウム異常、感染症に起因するものと考えられ、少なくとも一部は当該患者集団の医学的複雑性の高さを反映している可能性がある。Setmelanotide 群で重篤な有害事象が高かったものの、治験薬との関連を示唆するエビデンスはない。副腎機能不全とナトリウム異常は、視床下部損傷を有する患者でよくみられることが知られており、setmelanotide 投与を受けた患者で感染リスクが高まるという生物学的根拠もない。

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間では、全体集団の setmelanotide 群で最も多くみられた重篤な有害事象は副腎機能不全であり、全体集団の 3 例（3.2%）に発現し、そのうち 2 例が日本人であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の解析以降、日本人患者で新たな重篤な有害事象は認められなかった。新薬承認申請時に報告したとおり、日本人集団では、setmelanotide 群の 2 例に計 5 件の重篤な有害事象が報告され、いずれも治験薬と関連なしと評価された。重篤な有害事象が発現した日本人患者のうち、1 例（患者 [redacted]）には副腎機能不全（2 件）及び蜂巣炎（2 件）が併発し、もう 1 例（患者 [redacted]）には副腎機能不全 1 件が発現した。

2.5.5.4.2.2 Setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者、全 RDO 患者、及び全参加者の重篤な有害事象

注目すべき点として、Setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者（26.5%）での発現割合は、全 RDO 患者（10.9%）及び全参加者（8.6%）と比較して引き続き高かった（2.7.4.2.6 項）。この群間差は主に RM-493-040 試験で発現した重篤な有害事象に起因しており、少なくとも一部は当該患者集団の医学的複雑性の高さを反映しているものと考えられる。Setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者で発現割合が最も高かった重篤な有害事象は、急性副腎皮質機能不全及び高ナトリウム血症（各 4 例、2.6%）、並びに副腎機能不全及び低ナトリウム血症（各 3 例、1.9%）であり、これらは基礎疾患（例：視床下部腫瘍、並びにその治療のための手術、化学療法及び放射線療法）や尿崩症などの併存疾患によると考えられる。

2.5.5.4.3 投与中止に至った有害事象

2.5.5.4.3.1 RM-493-040 試験（二重盲検投与期間）の投与中止に至った有害事象

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、setmelanotide 群（5.3%）及びプラセボ群（6.3%）のいずれも低かった。日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったが、新薬承認申請時に報告したとおり、setmelanotide 群の 1 例が患者の希望により投与を中止した（2.7.4.6.1.1 項及び 2.7.4.6.2.5 項）。

2.5.5.4.3.2 Setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者、全 RDO 患者、及び全参加者の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全 RDO 患者（15.3%）及び全参加者（14.4%）と比較して、全 HO 患者（8.4%）で低かった。RM-493-040 試験の二重盲検投与期間にプラセボ群の HO 患者では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったが、治験薬を中止した被験者の割合は setmelanotide 群（5.3%）とプラセボ群（6.3%）で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象で最も多かったのは、setmelanotide 投与を受けたすべての集団で皮膚の色素沈着であった（2.7.4.2.8.1 項）。

2.5.5.5 特に注目すべき事象

本概要では、setmelanotide 投与でよくみられる有害事象［皮膚色素過剰関連事象、胃腸障害関連事象、過敏症関連事象、ISR 関連事象］、MC4R 経路の機序に関連する可能性のある事象（性的興奮障害関連事象や高血圧など）、重度の肥満に関連するその他の事象（うつ病や自殺念慮を含む精神障害など）、並びに小児で発現し得る事象（成長及び身体発育に関連する事象や神経発達に関連する事象）を特に注目すべき事象と定義する（2.7.4.2.9 項）。

すべての注目すべき事象の発現割合は、全 HO 患者（85.8%）、全 RDO 患者（93.7%）及び全参加者（89.9%）で同程度であった。最もよくみられた特に注目すべき事象のカテゴリーは、全 RDO 患者及び全参加者では皮膚色素過剰関連事象であったが、全 HO 患者では胃腸障害関連事象であった。これは、基礎疾患に関連する胃腸障害の発現割合が高いことと一致しており、RM-493-040 試験の二重盲検投与期間にプラセボ群で胃腸障害関連事象の発現割合（56.3%）が高かったことからも裏付けられる（2.7.4.2.9 項）。

皮膚色素沈着、悪心、嘔吐、勃起増強など、setmelanotide 投与に関連すると考えられる事象は、RM-493-040 試験ではプラセボ群と比較して setmelanotide 群での発現割合が高かった。重要な点として、注射部位の局所反応（カテゴリー：ISR 関連事象）に関連する事象、並びに精神障害関連事象及び抑うつ関連事象のカテゴリーに該当する事象の発現割合は、RM-493-040 試験ではプラセボ群と比較して、setmelanotide 群では同程度又はそれ以下であった。また、いずれの集団でも setmelanotide が高血圧を引き起こすこと、並びに小児患者で成長及び身体的／神経学的発達に変化を引き起こすことを示すエビデンスは認められなかった（2.7.4.2.9 項）。

Setmelanotide 投与を受けた日本人 8 例全例（100%）に 1 件以上の注目すべき事象が発現した。このことは、RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者

（91.5%）及び全 RDO 患者（93.7%）でも注目すべき事象の発現割合が高かったことと一致する。日本人集団では、注目すべき事象カテゴリーのうち胃腸障害に該当する有害事象が最も多くみられた。このことは、RM-493-040 試験の全体集団の setmelanotide 群及び setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者の結果とも一致した。各注目すべき事象カテゴリーの発現割合は、全般的に日本人集団と全体集団の setmelanotide 群で同程度であった。日本人集団のプラセボ群では ISR が少なく、両投与群でうつ病及び性的興奮障害の関連事象は認められなかった（2.7.4.6.2.6 項）。

2.5.5.6 部分集団

2.5.5.6.1 年齢

全 RDO 患者及び全参加者を対象に年齢別の有害事象を評価した。よくみられた有害事象はすべての年齢区分を通じて皮膚色素過剰であり、setmelanotide の全体的な有害事象プロファイルと一致した。Setmelanotide 投与を受けた参加者でよくみられた有害事象の発現割合は、全般的に各年齢区分の間で同様であった。例外として、2 歳以上 6 歳未満の小児では、注射部位そう痒感、注射部位内出血、疲労、発熱、嘔吐、上咽頭炎、メラノサイト性母斑及び咳嗽の発現割合が高く、悪心の発現割合が低かった。また、6 歳以上 12 歳未満の患者では、他の年齢区分と比較して注射部位紅斑の発現割合が高かった。呼吸器感染症の発現割合も、年齢があがるに伴い低下した（2.7.4.5.1.1 項）。

2.5.5.6.2 腎障害

軽度の腎機能障害を有する患者に対する用量調整は必要ないと考えられる。中等度又は高度の腎機能障害を有する患者には用量調整を実施することが望ましいと考えられ、詳細は 2.5.3.3.2.2 項に記載した。

2.5.5.6.3 肝障害

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降、肝障害に関する新たな情報は得られていない。

Setmelanotide は環状オクタペプチドであり、ヒト、ラット、サルの肝細胞で安定であるため、肝機能障害患者を対象とした試験は実施しなかった。さらに、ペプチドは一般にエンドペプチダーゼで代謝され、その後エキソペプチダーゼによりアミノ酸へと分解される。プロテアーゼ及びペプチダーゼは体内のいたるところに存在するため、多くのペプチドの加水分解による分解は迅速で、肝臓のような薬物消失に関与する典型的な臓器に限局しない。したがって、肝代謝がペプチドのクリアランスに重要な役割を果たすことはまれであり、肝機能障害患者での試験は実施しなかった。

2.5.5.6.4 その他の部分集団

全 RDO 患者及び全参加者を対象に性別、人種別及び民族別に有害事象を解析した。

Setmelanotide 投与を受けた全参加者での setmelanotide の有害事象プロファイルは、器官別大分類（SOC）の「生殖系及び乳房障害」及び「胃腸障害」を除き、人種、民族又は性別を問わず概ね同様であった。「生殖系及び乳房障害」に分類される有害事象の発現割合は、女性（17.3%）と比較して男性（29.5%）で高かった。この差は、主に男性に認められた勃起増強（14.5%）及び自発陰茎勃起（13.5%）に起因する。「胃腸障害」に分類される有害事象の発現割合は、男性（52.6%）と比較して女性（66.8%）で高く、この差は主に男性と比較して女性で悪心（それぞれ 32.3%、47.6%）及び嘔吐（それぞれ 18.9%、25.5%）が多く認められたことに起因する。これらの事象はいずれも setmelanotide の安全性プロファイルで既知の事象である（2.7.4.5.1 項）。

2.5.5.7 曝露量と安全性の関連性

Setmelanotide の臨床試験では曝露量に関連する安全性の懸念は認められなかった。PPK モデル及び腎機能障害を有する被験者を対象とした RM-493-029 試験の結果から、小児及び高度の腎機能障害を有する患者で setmelanotide の曝露量増加が認められた。このため、これらの集団に投与する際は、低用量から投与を開始することが望ましいと考えられる。用法及び用量については 2.5.3.3 項に記載する。

2.5.5.8 長期安全性

4 歳以上の後天性 HO 患者に setmelanotide を長期投与（平均 94 週間、最長 240 週間）したときの忍容性は良好であり、新たな安全性シグナルは特定されず、臨床上懸念となる徴候は認められなかった。

2.5.5.9 過量投与

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 3 件の setmelanotide の偶発的過量投与及び 1 件のプラセボの偶発的過量投与（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点では盲検下であった）が報告された。このうち 1 件の過量投与は、有害事象として報告されなかった新薬承認申請後に新たに認められた setmelanotide の過量投与であった。

新薬承認申請後に新たに認められた setmelanotide の過量投与

- RM-493-035 試験の 1[redacted]歳の PCSK1 欠損症を有する患者：Setmelanotide の投与を受けていた。治験薬の誤投与による偶発的過量投与が発生し、Day 104 に 5 mg が投与された。規定用量の報告はなかった。当該過量投与は有害事象としては記録されなかったが、用量変更フォームに偶発的過量投与と記録された。

新薬承認申請時点で報告されていた setmelanotide の過量投与

- RM-493-040 試験の 1[redacted]歳の後天性 HO 患者：Setmelanotide 投与を受けていた。用量漸増期間に治験薬の誤投与による偶発的過量投与が発生し、Day 6 に 0.5 mg ではなく 4 mg が投与された。過量投与に起因する有害事象の報告はなかった。
- RM-493-012 試験の 1[redacted]歳の POMC/PCSK1 患者：Setmelanotide 投与を受けていた。用量漸

増期間に治験薬の誤投与による偶発的過量投与が発生し、Day 3 に 0.5 mg ではなく 5 mg が投与された。その後、患者には軽度の嘔吐及び頭痛が発現し、同日中に消失した。

新薬承認申請時点で報告されていたプラセボの過量投与（盲検解除後データ）

- RM-493-035 試験の[redacted]歳の SH2B1 遺伝子変異を有する患者：プラセボ投与を受けていた。治験薬の誤投与による偶発的過量投与が発生した。Day 1 にプラセボ 1 mg ではなく 10 mg が投与され、過量投与による注射部位の紅斑、Day 2 に過量投与による注射部位のそう痒が記録され、それぞれ「注射部位紅斑」及び「注射部位そう痒感」の PT にコード化された。いずれの事象も軽度で、治験薬の投与中断後に回復した（Day 15）（2.7.4.5.5 項）。

2.5.5.10 薬物乱用又は依存性

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降、薬物乱用の可能性に関する新たな情報は得られていない。

安全性データベースからは、setmelanotide の乱用の可能性を示唆するシグナルは認められていない。陰茎勃起／性的興奮及び体重減少などの薬理作用に基づく乱用の可能性はあるが、申請者は次の理由により適応外使用のリスクは極めて低いと評価している（2.7.4.5.6 項）。

1) 陰茎勃起／性的興奮の発現は予測不可能で発現割合は低く、潜在的な乱用者が望む効果と一致しない。
2) Setmelanotide は既存の勃起不全治療薬と競争力のある価格設定にならない。
3) MC4R 経路のシグナル伝達に障害のない患者に対する効果はわずかである。

2.5.5.11 離脱症状及び反跳現象

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降、離脱及び反跳現象に関する新たな情報は得られていない。

Setmelanotide を投与中止後、極端に体重が増加するリバウンドに関するエビデンスはない（2.7.4.5.7 項）。

2.5.5.12 自動車運転、機械操作又は精神機能への影響

感覚及び協調運動、その他の自動車運転、機械操作能力の低下、又は精神機能の障害への影響に関する安全性上の所見は認められていない（2.7.4.5.8 項）。

2.5.6 ベネフィット・リスクの結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は病態

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（Teng 2021、Roth 2015）。日本脳腫瘍登録（Japanese Brain Tumor Registry）及び日本脳神経外科学会（JSPN）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 の推定患者数は約 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（Hochberg 2010）。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（Müller 2022）。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（Hietamaki 2022、Cerbone 2020）。

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（Müller 2020）。

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（Sterkenburg 2015）。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（Müller 2011、Kayadjanian 2023）。

2.5.6.1.2 現在の治療法

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、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（Roth

2021、Dimitri 2024）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（Huynh 2022）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（Roth 2023）。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（Roth 2021、Gatta-Cherifi 2024）。最初の試験では、36 週時点における 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。

2.5.6.2 ベネフィット

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）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 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 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-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、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。

- 52 週間の治療レジメンを終了後、setmelanotide 群での BMI はプラセボ群より 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。
- 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。日本人集団で認められた治療効果（44.86）は 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≤0.0189）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、患者自身の生活の質（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 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% 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（Favero 2025、Faucher 2025）。

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 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。

2.5.6.3 リスク

これまでに得られた安全性データによると、setmelanotide は概ね良好に忍容されており、後天性 HO 患者及び RDO 患者、並びに setmelanotide 投与を受けた全参加者において、setmelanotide による医学的に重篤な安全性事象の発現を示すエビデンスは認められていない。Setmelanotide に関連した一般的に報告される有害事象は、皮膚色素過剰が挙げられる。稀に、悪心及び嘔吐が報告されており、極めて稀に性的興奮障害が認められることがある。作用機序に基づく潜在的な事象として高血圧が開発期間を通じて慎重に評価されたが、認められなかった。重度の肥満に関連する事象として、うつ病及び自殺念慮が稀に認められた。RM-493-040 試験における重篤な有害事象の発現割合の偏りが生じた原因には、BMI の変化、食事摂取量減少及び水分摂取量減少が一部の患者にとって影響を及ぼした可能性があり、複雑な基礎疾患を有する患者、特にアディプシス型尿崩症患者では注意深くモニタリングする必要がある（2.5.5.4.2.1 項）。薬剤反応に応じて、薬剤投与量の調整及び水分摂取指導の調整が求められる場合があるため、適切な評価を実施すべきである。

Setmelanotide に関連する比較的よくみられた特に注目すべき有害事象として、以下が挙げられる。

- 注射部位反応（ISR）：
    - RM-493-040 試験において、後天性 HO 患者に対する ISR の特に注目すべき事象カテゴ

リーに該当する事象の発現割合は、setmelanotide 群で 40.6%であり、プラセボ群の 54.2%と比較して低かった。この発現割合は、全 RDO 患者（54.4%）及び setmelanotide 投与を受けた全参加者（48.1%）で認められた発現割合と同程度であった（2.7.4.2.9 項）。RM-493-040 試験における日本人患者では、ISR の特に注目すべき事象カテゴリーに該当する事象の発現割合は setmelanotide 群で 50.0%、プラセボ群で 25.0%であった（2.7.4.6.2.6 項）。

- 胃腸障害：
  - RM-493-040 試験において、後天性 HO 患者に対する胃腸障害の特に注目すべき事象カテゴリーに該当する事象の発現割合は、setmelanotide 群で 76.8%であり、プラセボ群の 56.3%と比較してやや高かった。この発現割合は、全 RDO 患者（64.2%）及び setmelanotide 投与を受けた全参加者（61.0%）で認められた発現割合よりもやや高かった（2.7.4.2.9 項）。RM-493-040 試験における日本人患者では、胃腸障害の特に注目すべき事象カテゴリーに該当する事象の発現割合は setmelanotide 群で 100%、プラセボ群で 25.0%であった（2.7.4.6.2.6 項）。

作用機序に基づく潜在的なリスク：

- 皮膚色素過剰関連事象：
  - RM-493-040 試験において、後天性 HO 患者に対する皮膚色素過剰関連事象の特に注目すべき事象カテゴリーに該当する事象の発現割合は、setmelanotide 群で 55.5%であり、プラセボ群の 10.4%と比較して高かった。しかし、全 RDO 患者（75.5%）及び setmelanotide 投与を受けた全参加者（68.0%）で認められた発現割合と比較すると低かった（2.7.4.2.9 項）。RM-493-040 試験の日本人患者では、皮膚色素過剰関連事象の特に注目すべき事象カテゴリーに該当する事象の発現割合は setmelanotide 群で 62.5%、プラセボ群で 0%であった（2.7.4.6.2.6 項）。
- 性的興奮障害：
  - RM-493-040 試験では、後天性 HO 患者に対する性的興奮障害の特に注目すべき事象カテゴリーに該当する事象の発現割合は、setmelanotide 群で 14.2%であり、プラセボ群の 4.2%と比較して高かった。しかし、全 RDO 患者（20.3%）及び setmelanotide 投与を受けた全参加者（20.0%）で認められた発現割合と比較するとやや低かった（2.7.4.2.9 項）。RM-493-040 試験の日本人患者では、性的興奮障害の特に注目すべき事象カテゴリーに該当する有害事象は setmelanotide 群及びプラセボ群のいずれでも報告されなかった（2.7.4.6.2.6 項）。
- 高血圧：
  - MC4R アゴニストは、過去に MC4R アゴニスト［LY2112688（Eli Lilly 社）等］で心拍数及び血圧の上昇が認められたことから、血圧上昇の懸念があった。しかし、プラセボ対照第 3 相試験（RM-493-040 試験）では、setmelanotide 投与により血圧の低下が認められた。さらに、後天性 HO 患者における高血圧及び血圧上昇の有害事象の発現割合は、プラセボ群（高血圧：4.2%、血圧上昇：2.1%、以下同順）では、3 つの setmelanotide 投与集団のすべて（後天性 HO 患者：1.3%、1.3%、RDO 患者：3.0%、

0.9%、setmelanotide 投与を受けた全参加者：2.4%、0.8%）と比較してやや高かった（2.7.4.4.1.1 項）。なお、日本人患者では setmelanotide 投与後に中等度の低血圧が認められ、治験薬と関連ありと評価された症例が報告されている。当該患者は低血圧に対し併用薬を投与されたが、データカットオフ時点で該当事象は未回復であった（2.7.4.6.4 項）。

疾患関連リスク：

- 抑うつ関連事象（うつ病及び自殺念慮を含む）：
  - RM-493-040 試験では、後天性 HO 患者に対する抑うつ関連事象の特に注目すべき事象カテゴリーに該当する事象の発現割合は、setmelanotide 群で 9.7%であり、プラセボ群の 20.8%と比較して低かった。この発現割合は、全 RDO 患者（7.4%）及び setmelanotide 投与を受けた全参加者（6.0%）で認められた発現割合と同程度であった（2.7.4.2.9 項）。RM-493-040 試験における日本人患者では、抑うつ関連事象の特に注目すべき事象カテゴリーに該当する有害事象は setmelanotide 群及びプラセボ群のいずれでも報告されなかった（2.7.4.6.2.6 項）。

2.5.6.4 ベネフィットーリスク評価

現在、肥満、重度の空腹感及び進行性の体重増加に対して確立された治療法が存在しない 4 歳以上の後天性 HO 患者において、setmelanotide は体重関連パラメータ及び空腹感を一貫して、かつ臨床的に意味のある程度まで減少させる効果が認められている。これらの改善は、全般的な QOL の指標においても、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善と関連している。

Setmelanotide は良好に忍容され、副作用は予測可能かつ十分に理解されており、重大な安全性上の懸念はない。体重及び食事摂取量の減少が患者の投与計画に間接的な影響を及ぼす可能性があるため、適切なモニタリングが必要である。

総じて、日本人患者を含む 4 歳以上の後天性 HO 患者における体重関連パラメータ及び空腹感の顕著な減少は、最小限の安全性リスクで臨床的に意味のあるベネフィットをもたらすものである。

結論として、setmelanotide は、空腹感及び持続的な体重増加に対し確立された治療選択肢が存在しない 4 歳以上の後天性 HO 患者において、良好なベネフィット・リスクプロファイルを有する薬剤である。肥満に伴う短期及び長期の既知のリスク、並びに重度の過食による患者、家族及び介護者に及ぼす深刻な影響を踏まえると、setmelanotide による早期治療の開始は、後天性 HO 患者及びその家族に迅速かつ持続的なベネフィットが期待できる。

2.5.7 参考文献

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management. 2016. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management_en.pdf

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.

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.

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Obesity and overweight: Developing drugs and biological products for weight reduction. Draft Guidance. 2025. Available at: https://www.fda.gov/media/71252/download.

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.

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.

Gatta-Cherifi B, Mohammedi K, Cariou T, Poitou C, Touraine P, Raverot G, et al. 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):257-65. doi: 10.1093/ejendo/lvae024. PMID: 38450721.

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.

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.

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.

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.

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.

Hietamaki J, Kärkinen J, Iivonen AP, Vaaralahti K, Tarkkanen A, Almusa H, et al. 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.

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.

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.

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.

Japanese Society of Pediatric Neurology (JSPN). Retrieved from http://jpn-spn.umin.jp/sick/h10.html.

Japan Society for the Study of Obesity (2022) Guidelines for the Management of Obesity Disease 2022. Life Science Publishing Company, Tokyo, Japan (In Japanese). Retrieved from https://www.jasso.or.jp/contents/magazine/journal.html.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

National Statistics of Brain Tumors 2009-2015 Request for Registration | Japan Neurosurgical Society Retrieved from https://jns-official.jp/topics/20220121/13961

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.

Rhythm Pharmaceuticals. IMCIVREE (setmelanotide) United States Prescribing Information (USPI). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/213793s009lbl.pdf. Accessed 29-Mar-2026.

Rhythm Pharmaceuticals. IMCIVREE (setmelanotide) Summary of Product Characteristics (SmPC) 2026. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_en.pdf. Accessed 1 June 2026.

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.

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.

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 Mar;16(3):177-189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32020062; PMCID: PMC7027970.

Roth CL, Enriori PJ, Gebhardt U, Hinney A, Müller HL, Hebebrand J, et al. Changes of peripheral alpha-melanocyte-stimulating hormone in childhood obesity. Metabolism. 2010;59:186-94.

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.

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.

Roth CL, Eslamy H, Werny D, Elfers C, Shaffer ML, Pihoker C, et al. 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.

Roth CL, Perez FA, Whitlock KB, Elfers C, Yanovski JA, Shoemaker AH, et al. 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):363-73. doi: 10.1111/dom.14224. Epub 2020 Oct 25. PMID: 33026160; PMCID: PMC7821019.

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.

Roth CL, Scimia C, Shoemaker AH, Gottschalk M, Miller J, Yuan G, et al. Setmelanotide for the treatment of acquired hypothalamic obesity: a phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024 Jun;12(6):380-89. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00087-1. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38697184.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.