# 目次

略語一覧 ..... 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 3
2.7.1.1 背景及び概観 ..... 3
2.7.1.1.1 序文 ..... 3
2.7.1.1.2 製剤開発 ..... 4
2.7.1.1.3 In Vitro 放出試験 ..... 5
2.7.1.1.4 生物薬剤学試験の概要 ..... 6
2.7.1.1.5 生体試料分析法及びバリデーション ..... 7
2.7.1.1.5.1 血漿中 setmelanotide 濃度測定（RM-493-008 試験、パート 1） ..... 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 ..... 11
2.7.1.2.1 RM-493-008 試験（パート 1、setmelanotide-生理食塩水製剤と setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の比較） ..... 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と分析 ..... 13
参考文献 ..... 14

# 表一覧

表 2.7.1-1 Setmelanotide QD 投与製剤の組成 ..... 5
表 2.7.1-2 臨床データパッケージに含まれる各臨床試験で使用した製剤及び投与方法 ..... 6
表 2.7.1-3 血漿中 setmelanotide 濃度分析法のバリデーション及び手順 ATM-1775（WCTDDS）の改訂 ..... 8
表 2.7.1-4 Halt®で安定化された血漿を用いた setmelanotide 濃度分析法のバリデーション：手順 ATM-1775（WCTDDS） ..... 9
表 2.7.1-5 Setmelanotide の PK パラメータの要約（RM-493-008 試験、パート 1） ..... 13

# 図一覧

図 2.7.1-1 Setmelanotide-生理食塩水製剤又は setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤として setmelanotide 1.5 mg 単回皮下投与したときの血漿中 setmelanotide 濃度－時間プロファイル：線形スケール（上）及び片対数スケール（下）（RM-493-008 試験、パート 1） ..... 12

# 略語一覧

| 略語 | 定義（英語） | 定義（日本語） |
|---|---|---|
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-24}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours | 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $C_{24}$ | Plasma concentration observed 24 h after dosing | 投与後 24 時間の血漿中濃度 |
| CL/F | Apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CSR | Clinical study report | 治験総括報告書 |
| $C_{trough}$ | Trough plasma concentration | 血漿中トラフ濃度 |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide | ジメチルスルホキシド |
| EDTA | Ethylenediaminetetraacetic acid | エチレンジアミン四酢酸 |
| HO | Hypothalamic obesity | 視床下部性肥満 |
| HPLC | High-performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| ICH | International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use | 医薬品規制調和国際会議 |
| ISI | Integrated summary of immunogenicity | － |
| LC-MS/MS | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 |
| LEPR | Leptin receptor | レプチン受容体 |
| MC4R | Melanocortin receptor type 4 | メラノコルチン 4 型受容体 |
| mPEG-DSPE | N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1, 2-distearoyl-glycero-3-phosphoethanolamine | N-（カルボニル-メトキシポリエチレングリコール 2000）-1,2-ジステアロイル-グリセロ-3-フォスフォエタノールアミン |
| 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 |
| PEG | Polyethylene glycol | ポリエチレングリコール |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| POMC | Pro-opiomelanocortin | プロオピオメラノコルチン |
| PPL | POMC, PCSK1, and LEPR, collectively | POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損の総称 |
| QC | Quality control | 品質管理 |
| QD | Once daily | 1 日 1 回 |
| RDO | Rare diseases of obesity (including genetic, syndromic, or acquired diseases) | 希少な肥満疾患（遺伝性、症候性及び後天性疾患を含む） |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| SmPC | Summary of product characteristics | 欧州製品概要 |
| $t_{1/2}$ | 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 |
| WCT | Worldwide Clinical Trials | Worldwide Clinical Trials 社 |
| WCTDDS | Worldwide Clinical Trials Drug Development Solutions | － |

# 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

## 2.7.1.1 背景及び概観

### 2.7.1.1.1 序文

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、体重減少、空腹感の軽減、エネルギー消費の増加等が期待される。

Setmelanotide が安全かつ効果的に体重管理及び空腹感を軽減することが過去の臨床試験によって示されており、setmelanotide の 1 日 1 回（QD）投与製剤（IMCIVREE）は、米国、欧州連合（EU）を含む海外各地域で、プロオピオメラノコルチン（POMC）、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）若しくはレプチン受容体（LEPR）欠損（総称して PPL と表記する）による肥満、又はバルデー・ビードル症候群による肥満を有する成人及び 2 歳以上の小児患者に対する使用が承認されている（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］。

Setmelanotide の QD 投与を評価する非臨床試験及び臨床試験では、生理食塩水に溶解した製剤（setmelanotide-生理食塩水製剤）と N-（カルボニル-メトキシポリエチレングリコール 2000）-1,2-ジステアロイル-グリセロ-3-フォスフォエタノールアミン（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。

Setmelanotide の投与経路は皮下注射である。肥満を有する健康な被験者を対象とした臨床開発プログラムの最初の 5 試験（RM-493-001、RM-493-002、RM-493-003、RM-493-006 及び RM-493-008 試験）では、滅菌緩衝液を添加した setmelanotide-生理食塩水製剤を使用した。その後、[redacted]として mPEG-DSPE を添加した保存剤を含まない滅菌製剤（保存剤無添加の setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤）を開発し、更なる製剤開発段階では、複数回投与可能なバイアル製品を開発するため、保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を開発した。保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤は、RDO 患者を対象に setmelanotide を QD 皮下投与したほとんどの臨床試験（本申請における全ての評価資料を含む）で使用しており、setmelanotide が承認を取得している各地域で市販している製剤である。

Setmelanotide の生物薬剤学を評価した臨床試験は、肥満を有する健康な被験者に対して setmelanotide-生理食塩水製剤又は setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤をそれぞれ単回皮下投与した薬物動態（PK）試験の 1 試験であった。本概要では、バリデーション済みの生体試料中薬物濃度分析法及び製剤間の比較結果を示す。setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の保存剤添加と保存剤無添加の製剤間 PK 比較の結果は 2.7.2.3.2 項に示す。

Setmelanotide の PK、薬力学（PD）、有効性、安全性を評価した全ての臨床試験の概要及び使用した製剤を表 2.7.1-2 に示す。

本モジュールの目的は、日本での後天性 HO を有する 4 歳以上の患者に対する setmelanotide の承認を目的として生物薬剤学試験の結果及び関連する分析法を提示することである。

### 2.7.1.1.2 製剤開発

製剤開発の目標は、適応症及び患者集団に基づいて以下の基準を満たす医薬品を作製することであった。

- 皮下注射用の細い針で使用可能な、注射適性のある滅菌注射用製剤（溶液）であること。
- 自己投与に適しており、インスリン注射器などの市販の注射器やペン型注射器など、適切な他のデバイスでも最大 1 か月間、複数回使用可能な皮下投与用製剤であること。
- 投与後の生体内での薬物放出プロファイルにおいて、初期に高濃度の薬物が放出されるバースト効果がほとんど又は全くないこと。また、定常状態におけるピークとトラフの比［最高血漿中濃度（$C_{max}$）／血漿中トラフ濃度（$C_{trough}$）］が低いこと。
- 薬物放出による setmelanotide の血漿中濃度が最小有効濃度を上回り、複数回の投与を行う代わりに QD 投与で有効性を達成するために理想的な PK パラメータ［$C_{max}$、最高濃度到達時間（$t_{max}$）、投与後 24 時間の血漿中濃度（$C_{24}$）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］を示すこと。
- Setmelanotide 0.25～5.0 mg の QD 投与での用量調整に適した製剤濃度で、市販の注射器を用いて皮下投与することを考慮して、可能であれば 0.6 mL 未満の投与量であること。
- 安定性及び保存期間が許容範囲内であること。

製剤開発の初期のスクリーニング試験（異なる setmelanotide 塩、異なる補助溶媒、粘度調整を目的とするポリマー等の添加剤を使用）では、QD 投与に適した基準を満たす製剤は得られなかった。そのため初期の臨床試験では、点滴投与製剤を用いて開発を開始し、機械式ポンプを用いて投与した際に非常に良好な忍容性と良好な PK プロファイルを示す適切な製剤を開発した。しかし、点滴投与は市販用製剤として望ましい投与方法ではないことから、皮下注射による投与が可能で、初期臨床試験で使用された点滴投与製剤と同等の曝露が得られる PK プロファイルをもつ製剤を目標として更に開発を行った。

皮下注射用の保存剤無添加の滅菌生理食塩水製剤から評価を開始し、保存剤を添加した setmelanotide-生理食塩水製剤、保存剤無添加の setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤に開発を進め、最終的に保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を開発した。製剤評価には、in vitro 試験、非臨床動物試験、及びヒトでの PK 試験が含まれており、これらの評価結果によって望ましい特性を有する市販用の皮下注射用 setmelanotide 製剤を開発した。

最終的な市販用製剤は、mPEG-DSPE 及びカルボキシメチルセルロースナトリウムを含有し、保存剤を添加した複数回投与可能な setmelanotide 溶液である。Setmelanotide と mPEG-DSPE のモル比は 1：4 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。Setmelanotide QD 投与製剤の組成と各成分の機能を表 2.7.1-1 に示す。

この市販用最終製剤は、本申請における適応症である後天性 HO 患者を対象としたすべての臨床試験で使用し、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠した安定性試験を実施した。

**表 2.7.1-1　Setmelanotide QD 投与製剤の組成**

| Component | Function | Reference | Quantity (mg/mL)[a] |
|---|---|---|---|
| Setmelanotide acetate | Active | 2.3.S.4.1 | 10.0[b] |
| *N*-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1,2-distearoyl-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt[c] | [redacted] | 2.3.P.4.1 | 100.0 |
| D-Mannitol | Tonicity agent | JP/Ph. Eur./USP | 11.0 |
| Carmellose sodium[d] | [redacted] | JP/Ph. Eur. | 8.0 |
| Phenol | Preservative | JP/Ph. Eur./USP | 5.0 |
| Benzyl alcohol | Preservative | JP/Ph. Eur./NF | 10.0 |
| Disodium Edetate Hydrate (EDTA) | Preservative | JP/Ph. Eur./USP | 1.0 |
| Hydrochloric acid | pH adjuster | JP/Ph. Eur./NF | q.s. to pH 5.0 – 6.0 |
| Sodium hydroxide | pH adjuster | JP/Ph. Eur./NF | q.s. to pH 5.0 – 6.0 |
| Water for Injections | Vehicle | JP/Ph. Eur./USP | q.s. to 1.0 mL |

Abbreviations: JP/Ph. Eur.=Japanese Pharmacopeia and European Pharmacopeia; NF=National Formulary; qs=quantity sufficient; USP=United States Pharmacopeia.

[a] Nitrogen is used during the vial filling step to replace headspace oxygen/air.

[b] The amount is listed as anhydrous and free base. The actual quantity of setmelanotide acetate has been adjusted based on the content of the anhydrous free base form in the specific lot of drug substance to be used.

[c] mPEG-DSPE

[d] Molecular weight is 90,000 g/mol, alternate name of carmellose sodium is carboxymethylcellulose sodium (CMC).

製品は、Type 1 ガラスバイアルに充填され、[redacted]ブロモブチル製グレー色ストッパーで密封される。各バイアルには表示量として 1 mL が充填されており、最低抽出可能容量は 0.8 mL が確保されている。容量 0.025～0.3 mL の皮下投与によって、setmelanotide 0.25～3.0 mg が投与される。各バイアルは、患者用説明書とともに外箱に梱包して提供される。この製品は、市販のプラスチック製注射器（0.3 mL～1.0 mL）と注射針（28～31G、長さ 6～13 mm）を用いて皮下注射することを想定している。

### 2.7.1.1.3　In Vitro 放出試験

製剤溶液は、水に各成分を順次溶解することによって調製されるため、リポソーム構造などの物理的粒子やその他の構造は形成されない。溶液は無色透明であり、0.22 µm フィルターで濾過される。そのため溶解試験又は放出試験の実施を要する物理的構造は存在しない。

機能性添加剤である mPEG-DSPE 及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの存在は、最終製剤の同定試験によって確認される。この同定試験及び添加時の秤量による添加量の管理（要求量の± 3%以内で管理）によって、製剤皮下投与後の PK 特性を適切に管理可能であることが示されている。これはカルボキシメチルセルロースを 0～8 mg/mL（目標 8 mg の 0%～100%）、mPEG-DSPE を 78～154 mg/mL（目標 100 mg の 78%～154%）の範囲で用いた製剤検討の結果に

よって確認されており、setmelanotide の PK は良好に管理されることが示されている（2.3.P.2, Table 2.3.P.2-11）。これら試験結果及び上記の管理手順に基づき、in vitro 放出試験は実施する必要がない。

### 2.7.1.1.4 生物薬剤学試験の概要

前述のとおり、setmelanotide の QD 投与を評価する非臨床試験及び臨床試験では、生理食塩水に溶解した製剤（setmelanotide-生理食塩水製剤）と保存剤添加又は保存剤無添加の 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。保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤は、第 2 相及び第 3 相の大部分の臨床試験（本申請における全ての評価資料を含む）で使用しており、setmelanotide が承認を取得している各地域で市販する製剤である。

各臨床試験で使用した製剤の概要を表 2.7.1-2 に示す。

Setmelanotide の生物薬剤学を評価した臨床試験は 1 試験（RM-493-008 試験）であり、本試験では肥満を有する健康な被験者に対して setmelanotide-生理食塩水製剤又は setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤をそれぞれ単回皮下投与して PK を比較した。2 つの製剤は類似した AUC 及び終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）の値を示し、血漿中 $C_{max}$ は setmelanotide-生理食塩水製剤と比較して setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤で低かった。本試験のデザイン及び PK の結果は 2.7.1.2 項に示す。また、本試験では setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を反復投与したときの PK、安全性及び忍容性も評価しており、これらの結果は 2.7.2.2.1.1.2.4 項に示す。

初期の臨床試験（RM-493-011、RM-493-012 及び RM-493-014 試験）では、単回投与用バイアルを用いた保存剤無添加の setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を使用したが、製剤開発の後期では複数回投与可能なバイアル製品にするために保存剤を添加した。この結果、初期の臨床試験の一部の被験者は、保存剤無添加製剤から保存剤添加製剤に使用する治験薬が切り替えられた。保存剤無添加及び保存剤添加の setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤に関するノンコンパートメント解析及び母集団 PK 解析の結果は 2.7.2.3.2 項に示す。QD 皮下投与用の保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤は、setmelanotide が承認を取得している各地域で市販する製剤であり、日本で承認を申請する製剤である。

**表 2.7.1-2 臨床データパッケージに含まれる各臨床試験で使用した製剤及び投与方法**

| Study | Location in M5 | Formulation | Dosing Method |
|---|---|---|---|
| **Single-Dose Studies** | | | |
| RM-493-001 Reference | 5.3.3.1.1 | Setmelanotide-saline (preservative-free) | 24-hour SC infusion and SC injection |
| RM-493-008 Part 1 Reference | 5.3.3.1.5 | Setmelanotide-saline (preservative-free)<br>Setmelanotide/mPEG-DSPE (preservative-free) | SC injection |
| **Multiple-Dose Studies** | | | |
| RM-493-002 Reference | 5.3.3.1.2 | Setmelanotide-saline (preservative-free) | 24-hour SC infusion and SC injection |
| RM-493-003 Reference | 5.3.3.1.6 | Setmelanotide-saline (preservative-free) | 24-hour SC infusion |

| Study | Location in M5 | Formulation | Dosing Method |
|---|---|---|---|
| RM-493-006 Reference | 5.3.4.1.1 | Setmelanotide-saline (preservative-free) | 24-hour SC infusion |
| RM-493-008 Part 2 Reference | 5.3.3.1.5 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preservative-free) | SC injection |
| RM-493-009 Reference | 5.3.3.1.3 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preservative-free) | SC injection |
| RM-493-010 Reference | 5.3.5.4.1 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preservative-free) | SC injection |
| RM-493-011 Reference | 5.3.5.4.2 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preservative-free)<br>Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-012 Reference | 5.3.5.4.3 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preservative-free)<br>Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-014 Reference | 5.3.5.4.4 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preservative-free)<br>Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-015 Reference | 5.3.5.4.5 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-022 Reference | 5.3.5.2.2 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-023 Reference | 5.3.5.4.6 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-026 Reference | 5.3.3.1.4 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-029 Evaluation | 5.3.3.3.1 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-030 Evaluation | 5.3.5.2.1 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-032 Evaluation | 5.3.5.4.2 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-033 Evaluation | 5.3.5.4.7 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-034 Reference | 5.3.5.4.9 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |
| RM-493-040 Evaluation | 5.3.5.1.1 | Setmelanotide/mPEG-DSPE (preserved) | SC injection |

Abbreviations: mPEG-DSPE=methyl-polyethylene glycol 2000 1,2-disteroyl-phosphotidylethanolamine; SC=subcutaneous.

## 2.7.1.1.5 生体試料分析法及びバリデーション

Setmelanotide-生理食塩水製剤及び setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の PK を評価した RM-493-008 試験パート 1 で、血漿中 setmelanotide 濃度を測定するために使用された分析法の開発及びバリデーションの結果を以下に示す。分析法の完全な内容及びバリデーションの報告書は、治験総括報告書（CSR）に添付する（5.3.3.1.5 RM-493-008 CSR, Appendix 16.1.9.1）。

本モジュールでは、生物薬剤学試験（RM-493-008 試験）1 試験で使用した分析法及びそのバリデーションの結果を示す。RM-493-008 試験以外の臨床試験で使用した血漿中及び尿中 setmelanotide 濃度の分析法及び関連するバリデーションの結果は、各試験の CSR に示す。RM-493-008 試験では免疫原性評価は実施しなかった。免疫原性を評価した臨床試験での免疫原性の分析法及び関連するバリデーションの結果は、5.3.5.3.1 Integrated Summary of Immunogenicity（ISI）Version 3 に示す。

### 2.7.1.1.5.1 血漿中 setmelanotide 濃度測定（RM-493-008 試験、パート 1）

Halt®（ThermoFisher Scientific 社製 78425）で安定化された血漿中の setmelanotide 濃度を測定する分析法及びそのバリデーションは、Worldwide Clinical Trials 社（WCT、テキサス州オースティン）によって WCT Drug Development Solutions（WCTDDS）の手順 ATM-1775 に従って開発及び実施された。本手順は、RM-493-008 試験での全 PK 評価用検体中の血漿中 setmelanotide 濃度測定に使用された。分析法及びそのバリデーションの詳細を以下に示す。

Halt®で安定化された血漿（0.5 mL）に、内部標準物質（13C11, 15N2-RM-493）を添加し、液-液抽出により処理した。Halt®は、ジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解したエチレンジアミン四酢酸（EDTA）を含まないプロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤の混合物である。抽出液の一部を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）カラムを備えた Sciex 社製 API 4000 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）システムに注入した。Setmelanotide 濃度は、m/z 559（setmelanotide）と m/z 566（内部標準物質）のピーク面積比を用い、分析実施前に調製された 8 濃度の検量線に基づく加重（$1/x^2$）最小二乗直線回帰によって算出した。各分析実施時には 4 濃度（1.50、10.0、20.0 及び 160 ng/mL）の setmelanotide を含む品質管理（QC）標準が含まれた。

本分析法は、RM-493-008 試験の検体を分析するまでに当初のバリデーション法に対して 4 回の改訂が行われた。各改訂の概要を表 2.7.1-3 に、バリデーション結果の概要を表 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-3 血漿中 setmelanotide 濃度分析法のバリデーション及び手順 ATM-1775（WCTDDS）の改訂

| Validation Report # | Date | Description |
|---|---|---|
| 03221NK | [redacted]-20[redacted] | Original Validation |
| 03221NK_am1 | [redacted]-20[redacted] | Extended long-term stability to 124 days at -70°C |
| 03221NK_am2 | [redacted]-20[redacted] | Extended long-term stability to 203 days at -70°C |
| 03221NK_am3 | [redacted]-20[redacted] | Extended extract stability to 116 hours and long-term stability to 295 days (low QC) and 312 days (high QC) at -70°C |
| 03221NK_am4 | [redacted]-20[redacted] | Extended extract stability to 144 hours |

Abbreviations: QC=quality control; WCTDDS=Worldwide Clinical Trials Drug Development Solutions
Source: 5.3.1.4.1 ATM-1775

表 2.7.1-4　Halt®で安定化された血漿を用いた setmelanotide 濃度分析法のバリデーション：手順 ATM-1775（WCTDDS）

| **Validation Reports** | **Method Performance** | | |
|---|---|---|---|
| Setmelanotide in Human Plasma (original method)<br>Title: Determination of RM-493 in Human Halt-Stabilized K2-EDTA Plasma by LC-MS-MS Worldwide Clinical Trials Drug Development Solutions, Bioanalytical Sciences, 8609 Cross Park Drive, Austin, Texas 78754<br>Document #: 03221NK | Lower Limit of Quantification | 0.500 ng/mL | |
| | Validated Range | 0.500 to 200 ng/mL, using 0.5 mL plasma | |
| | Calibration Curve Concentrations (ng/mL) | 0.500, 1.00, 2.50, 10.0, 25.0, 100, 180, and 200 ng/mL | |
| | QC Controls (validation) | 0.500 (LLOQ), 1.50 (Low), 20.0 (Mid), 160 (High), and 1000 (Very High QC) ng/mL | |
| | Precision and Accuracy (Based on 6 replicates for each QC concentration for 3 runs) | Precision | Accuracy |
| | Intra-run | 0.5 to 6.0%<br>(LLOQ 17.9%) | -5.6 to 12.0%<br>(LLOQ 17.4%) |
| | Inter-run | 1.8 to 4.6%<br>(LLOQ 13.6%) | -3.8 to 9.3% |
| | Dilution (10x) QC (1000 ng/mL) | Precision: 2.4%<br>Accuracy: +1.0% | |
| | Benchtop stability extracted samples at 1°C | 24 hours | |
| | Processed thawed/extracted stability at 22°C | 66 hours | |
| | Recovery of setmelanotide and Internal Standard (0.500 – 200 ng/mL) | Setmelanotide: 29% to 46%<br>Internal Standard: 29% to 45% | |
| | Short-term stability: stock and working solutions<br>**Stock Solution (288 – 305 ug/mL)**<br>4°C<br>Room Temperature<br>**Stock Solution (10 ng/mL)**<br>4°C<br>Room Temperature | <br><br>217 days<br>23 hours<br><br>140 days<br>16 hours | |
| | Long-term stability of plasma samples | See validation amendments | |
| | Freeze-thaw cycles | At least 5 freeze-thaw cycles | |
| | Re-injection reproducibility | Pass | |
| | Matrix factor; comparison of extracted spiked samples in matrix to matrix-free samples | Acceptable | |
| | Carry-over from control sample after ULOQ sample | None | |

| Validation Reports | Method Performance | |
|---|---|---|
| | Interference from 20 commonly used medications (acetaminophen, acetylsalicylic acid, brompheniramine, caffeine, cetirizine, chlorpheniramine, cimetidine, dextromethorphan, diphenhydramine, famotidine, ibuprofen, ketoprofen, loratadine, naproxen, omeprazole, phenylephrine, pseudoephedrine, ranitidine, salicylic acid, and triprolidine,) | None |
| Amendment #1<br>Incorporating long-term stability to 124 days at -70°C<br>Document # 03221NK_am1 | Long-term stability to 124 days at -70°C | High Control (160 ng/nL) Bias: -7.5% to -6.3%<br>Low Control (1.50 ng/mL) Bias: -10.7% to -4.0% |
| Amendment #2<br>Incorporating long-term stability to 203 days at -70°C<br>Document # 03221NK_am2 | Long-term stability to 203 days at -70°C | High Control (160 ng/mL) Bias: -2.5% to 2.5%<br>Low Control (1.50 ng/mL) Bias: 0.7% to 12.0% |
| Amendment #3<br>Incorporating 116 h extract stability and long-term stability to 295 days (low QC) and 312 days (high QC) at -70°C)<br>Document # 03221NK_am3 | 116 h extract stability at 22°C<br><br><br>Long-term stability to 295 days (low QC) and 312 days (high QC) at -70°C | Mean % Bias:<br>High Control (160 ng/mL): +0.63%<br>Low Control (1.50 ng/mL): -2.61%<br>High Control (160 ng/mL): Bias: -3.1% to +0.6%<br>Low Control (1.50 ng/mL):<br>Bias: +6.7% to +16.7% |
| Amendment #4<br>Extended extract stability to 144 h at 22°C<br>Document # 03221NK_am4 | Extended extract stability to 144 h at 22°C | Mean % Bias:<br>High Control (160 ng/mL): +1.9%<br>Low Control (1.5 ng/mL): +0.7% |

Abbreviations: K2 EDTA=dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ=lower limit of quantitation; LC MS-MS=liquid chromatography-tandem mass spectrometry; QC=quality control; Std=standard; ULOQ=upper limit of quantitation; WCTDDS=Worldwide Clinical Trials Drug Development Solutions.

Source: 5.3.1.4.1 ATM-1775

## 2.7.1.2 個々の試験結果の要約

Setmelanotide の生物薬剤学を評価した臨床試験を 1 試験（RM-493-008 試験パート 1）実施した。当該試験の要約を以下に示す。RM-493-008 試験パート 1 では、setmelanotide-生理食塩水製剤又は setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤をそれぞれ単回皮下投与して PK を比較した。本試験のパート 2 は 14 例の被験者を対象とした用量漸増、プラセボ対照、反復投与試験であり、パート 2 の結果は 2.7.2.2.1.1.2.4 項に示す。

### 2.7.1.2.1 RM-493-008 試験（パート 1、setmelanotide-生理食塩水製剤と setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の比較）

**試験デザイン及び方法**

パート 1 は、肥満を有する健康被験者を対象に setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤 1.5 mg 単回皮下投与したときの setmelanotide の PK を setmelanotide-生理食塩水製剤と比較する非盲検、単回投与、クロスオーバー試験であった。

すべての被験者に対し、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤 1.5 mg（10 mg/mL、注射用無菌溶液）及び setmelanotide-生理食塩水製剤 1.5 mg（10 mg/mL、注射用無菌溶液）を単回皮下投与した。治験薬投与後 72 時間にわたって PK 評価用検体を採取した。

**結果**

パート 1 には 8 例を組み入れ、全例に両製剤の setmelanotide を投与した。PK 解析対象集団には、少なくとも 1 回の setmelanotide 投与を受け、PK パラメータの算出が可能な薬物濃度データを有する被験者を含めた。Setmelanotide の平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2.7.1-1 に示し、製剤別の PK パラメータの要約を表 2.7.1-5 に示す。

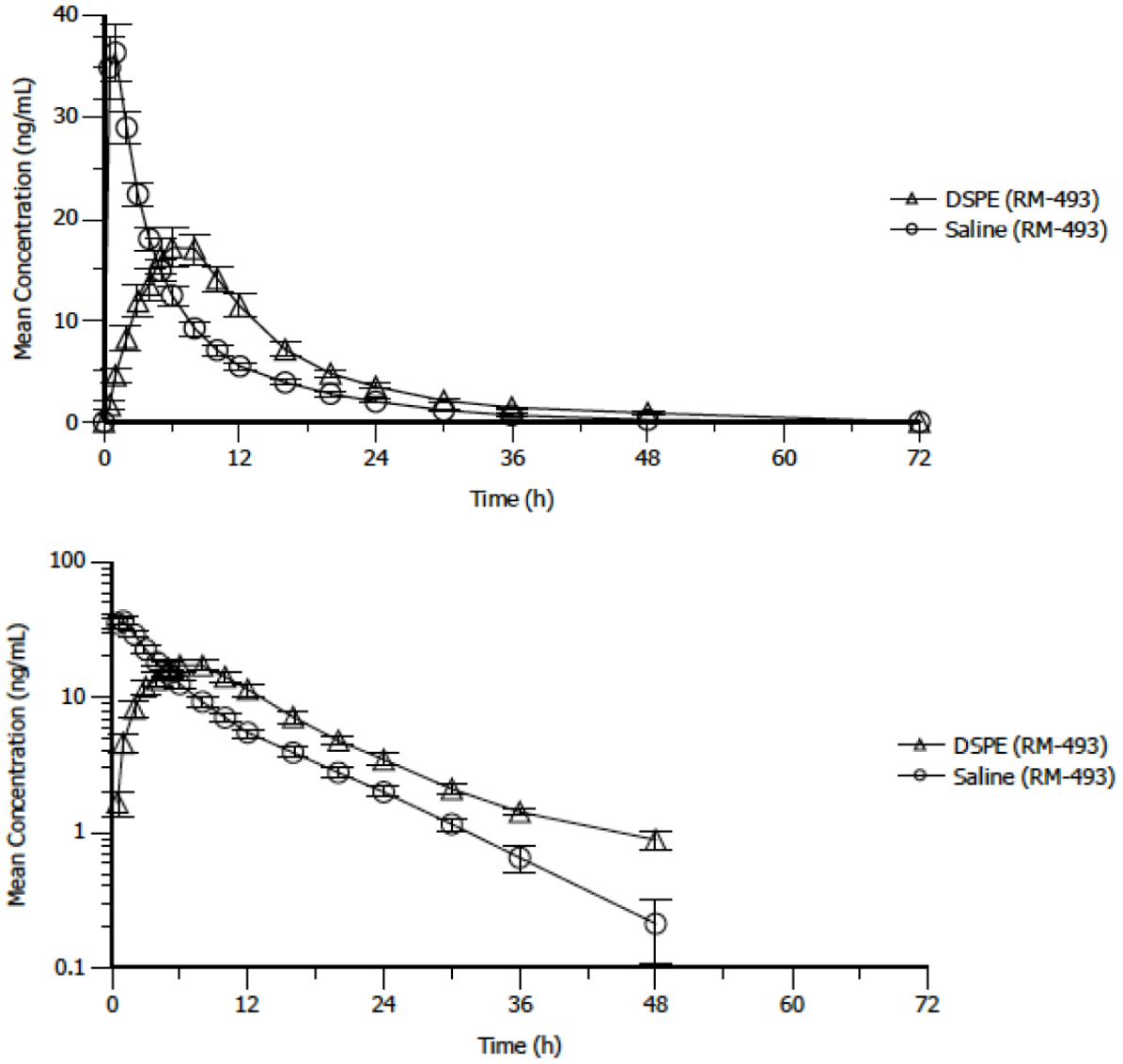
Setmelanotide-生理食塩水製剤を単回皮下投与したとき、$C_{max}$ の平均値は setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤投与時と比較して約 2.0 倍高く、$t_{max}$ の中央値は約 5 時間早かった［$C_{max}$ の平均値 ± 標準偏差（SD）（$t_{max}$ の中央値）は、それぞれ 37.6 ± 8.58 ng/mL（1.00 時間）及び 18.9 ± 4.26 ng/mL（6.00 時間）］。Setmelanotide の投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-24}$）は、setmelanotide-生理食塩水製剤と setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤で類似していた（それぞれ 227 ± 37.9 h·ng/mL 及び 231 ± 38.3 h·ng/mL）。

Setmelanotide-生理食塩水製剤及び setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の見かけのクリアランス（CL/F）及び $t_{1/2}$ の平均値は類似していた。CL/F の平均値 ± SD は setmelanotide-生理食塩水製剤及び setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤でそれぞれ 6.08 ± 1.06 L/h 及び 5.37 ± 0.80 L/h であり、$t_{1/2}$ の平均値 ± SD はそれぞれ 8.95 ± 2.28 時間及び 9.42 ± 1.19 時間であった。PK 評価用検体の採取期間終了時点（治験薬投与 72 時間後）の血漿中 setmelanotide 濃度は、すべての被験者で定量下限未満であった。Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の相対的バイオアベイラビリティは、setmelanotide-生理食塩水製剤に対して約 13%高かった。

Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤は、全体的に QD 投与を支持する PK 特性を示した。

PK の完全な結果は RM-493-008 試験 PK 報告書に示す（5.3.3.1.5 RM-493-008 CSR, Appendix 16.1.9.2）。

図 2.7.1-1　Setmelanotide-生理食塩水製剤又は setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤として setmelanotide 1.5 mg 単回皮下投与したときの血漿中 setmelanotide 濃度－時間プロファイル：線形スケール（上）及び片対数スケール（下）（RM-493-008 試験、パート 1）




Data are presented as mean (±SE)
Source: 5.3.3.1.5, Study RM-493-008, Appendix 16.1.9.2 PK Report Figure 1

表 2.7.1-5 Setmelanotide の PK パラメータの要約（RM-493-008 試験、パート 1）

| **Parameter** [a] | **Setmelanotide-Saline (N=8)** | **Setmelanotide/mPEG-DSPE(N=8)** |
|---|---|---|
| $t_{max}$ (h) | 1.00 [0.50–1.00] | 6.00 [5.00–10.00] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 37.6 (±8.58) | 18.9 (±4.26) |
| $AUC_{0-24}$ (h*ng/mL) | 227 (±37.9) | 231 (±38.3) |
| $AUC_t$ (h*ng/mL) | 245 (±43.8) | 271(±43.8) |
| $AUC_\infty$(h*ng/mL) | 253(±43.8) | 285 (±44.7) |
| $t_{½}$ (h) | 8.95 (±2.28) | 9.42 (±1.19) |
| CL/F (L/h) | 6.08 (±1.06) | 5.37 (±0.800) |
| $F_{rel}$ | NA | 113 (±9.17) |

Abbreviations: $AUC_t$=area under the plasma concentration curve from time 0 to last quantifiable concentration; $AUC_\infty$=area under the plasma concentration curve from time 0 to infinity; $C_{max}$=maximum plasma concentration; $F_{rel}$=percentage of relative bioavailability; $t_{max}$=time to maximum plasma concentration; $t_{½}$=terminal disposition half-life; NA=not applicable; N=numbers of subjects in PK analyses dataset.

[a] Values are presented as arithmetic mean (± SD) for all parameters except $t_{max}$ which is presented as median [min - max].

Source: 5.3.3.1.5, Study RM-493-008, Appendix 16.1.9.2 PK Report Table 2

## 2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と分析

Setmelanotide の臨床開発プログラムに含まれる生物薬剤学試験は 1 試験のみであることから、試験間の結果の比較は実施できなかった。

臨床開発の初期では、保存剤無添加の setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を使用した。製剤開発の進行に伴い、複数回投与用バイアル製品とするために setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤に保存剤を添加した。現在海外で市販されている製剤及び現在臨床試験で使用している製剤は、保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤であり、QD 皮下投与による複数回投与用の注射液である。また、本製剤は日本で承認を申請する製剤である。

Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤への保存剤添加の影響を評価する臨床試験は実施していないが、保存剤無添加製剤又は保存剤添加製剤（2 製剤の違いは保存剤の有無のみ）を投与した被験者での setmelanotide の PK を比較した。保存剤無添加製剤と保存剤添加製剤の比較の結果は 2.7.2.3.2 項に示す。

## 参考文献

Rhythm Pharmaceuticals. IMCIVREE (setmelanotide) United States Prescribing Information (USPI). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=213793. Accessed 15-Aug-2025.

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

# 目次

略語一覧 ..... 6
2.7.2 臨床薬理試験 ..... 9
2.7.2.1 背景及び概観 ..... 9
2.7.2.1.1 序文 ..... 9
2.7.2.1.2 生物薬剤学の概要 ..... 10
2.7.2.1.3 臨床薬理評価の概要 ..... 10
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 ..... 20
2.7.2.2.1 個々の試験での薬物動態の結果の要約 ..... 20
2.7.2.2.1.1 健康被験者又は肥満を有する健康な被験者を対象とした試験 ..... 20
2.7.2.2.1.1.1 健康被験者又は肥満を有する健康な被験者を対象とした単回投与試験 ..... 20
2.7.2.2.1.1.2 健康被験者又は肥満を有する健康な被験者を対象とした反復投与試験 ..... 22
2.7.2.2.1.2 RDO 患者を対象とした試験 ..... 29
2.7.2.2.1.2.1 HO 患者を対象とした試験 ..... 30
2.7.2.2.1.2.2 その他の RDO 患者を対象とした試験 ..... 40
2.7.2.2.1.3 内因性要因を評価する試験 ..... 62
2.7.2.2.1.3.1 腎機能障害者を対象とした試験 ..... 62
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 68
2.7.2.3.1 用量比例性 ..... 68
2.7.2.3.2 Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤の比較 ..... 72
2.7.2.3.2.1 ノンコンパートメント解析（保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤の比較） ..... 72
2.7.2.3.2.2 母集団 PK モデル解析（保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤の比較） ..... 74
2.7.2.3.3 母集団 PK 解析 ..... 74
2.7.2.3.3.1 最初の母集団 PK モデル（5.3.3.5.1 Report RPI0101F） ..... 74
2.7.2.3.3.2 母集団 PK モデルの改訂 1（5.3.3.5.2 Report RPI0103H） ..... 78
2.7.2.3.3.3 母集団 PK モデルの改訂 2（5.3.3.5.3 Report RPI0104F） ..... 79
2.7.2.3.3.4 母集団 PK モデルの改訂 3（5.3.3.5.4 Report RPI0105） ..... 90
2.7.2.3.3.5 母集団 PK モデルの改訂 4（5.3.3.5.5 Report RPI0106）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点 ..... 93
2.7.2.3.3.6 母集団 PK モデルの改訂 5（5.3.3.5.6 Report RPI0107）：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点 ..... 97
2.7.2.3.4 外因性要因の評価 ..... 109
2.7.2.3.4.1 薬物－薬物相互作用 ..... 109
2.7.2.3.5 内因性要因の評価 ..... 109
2.7.2.3.5.1 体重 ..... 109
2.7.2.3.5.2 性別 ..... 110
2.7.2.3.5.3 年齢 ..... 110

2.7.2.3.5.3.1 高齢者 ..... 110
2.7.2.3.5.3.2 小児 ..... 110
2.7.2.3.5.4 疾患状態 ..... 110
2.7.2.3.5.5 人種及び民族 ..... 111
2.7.2.3.5.6 肝機能障害 ..... 111
2.7.2.3.5.7 腎機能障害 ..... 111
2.7.2.3.6 推奨される臨床用量 ..... 111
2.7.2.3.6.1 用法及び用量 ..... 111
2.7.2.3.6.2 用法及び用量に関連する注意 ..... 112
2.7.2.3.6.2.1 用量漸増 ..... 112
2.7.2.3.6.2.2 忍容性 ..... 112
2.7.2.3.6.2.3 中等度から高度の腎機能障害患者での用量漸増 ..... 112
2.7.2.4 特別な試験 ..... 113
2.7.2.4.1 免疫原性 ..... 113
参考文献 ..... 115

## 表一覧

表 2.7.2-1 Setmelanotide の PK 又は PD を評価した臨床試験 ..... 12
表 2.7.2-2 QD 反復皮下投与時（Day 4）の setmelanotide の PK パラメータ （RM-493-008 試験、パート 2） ..... 25
表 2.7.2-3 Setmelanotide の定常状態（Day 8）での PK パラメータ（RM-493-009 試験） ..... 26
表 2.7.2-4 Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を QD 投与時の PK パラメータ （RM-493-026 試験） ..... 27
表 2.7.2-5 Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤 2 mg 又は 5 mg を QD 投与時の PK パラメータ（RM-493-026 試験） ..... 28
表 2.7.2-6 最高 7 mg を QD 投与したときの setmelanotide の PK パラメータ （RM-493-032 試験） ..... 29
表 2.7.2-7 サブスタディに参加した HO 患者での PK パラメータ（RM-493-022 試験） ..... 32
表2.7.2- 8 日本人 HO 患者での PK 評価用検体の追加採取時点（RM-493-040 試験） ..... 33
表 2.7.2-9 日本人患者での用量別及び評価時点別の PK パラメータ（RM-493-040 試験、PK パラメータ解析対象集団） ..... 36
表 2.7.2-10 用量別の PK パラメータ（RM-493-012 試験） ..... 43
表 2.7.2-11 用量別の PK パラメータ（RM-493-014 試験） ..... 45
表 2.7.2-12 用量別及び年齢層別の曝露量（RM-493-014 試験） ..... 49
表 2.7.2-13 用量別の setmelanotide の PK パラメータ（RM-493-015 試験） ..... 52
表 2.7.2-14 用量別及び評価時点別の setmelanotide のトラフ濃度（RM-493-022 試験） ..... 54

表 2.7.2-15 アルストレーム症候群患者又はバルデー・ビードル症候群患者での setmelanotide 3 mg QD 投与時の評価時点別トラフ濃度（RM-493-023 試験）.....57
表 2.7.2-16 アルストレーム症候群患者又はバルデー・ビードル症候群患者に setmelanotide 3 mg を QD 投与したときの定常状態での投与後 0～8 時間の setmelanotide の PK パラメータ（RM-493-023 試験）.....58
表 2.7.2-17 Setmelanotide 0.5 mg 投与時の被験者ごとの濃度－時間曲線から算出した Week 1 の PK パラメータ （RM-493-033 試験、PK パラメータ解析対象集団）.....60
表 2.7.2-18 平均濃度－時間曲線から算出した Week 1、8、及び 44 の PK パラメータ（RM-493-033 試験、PK パラメータ解析対象集団）.....60
表 2.7.2-19 Setmelanotide を単回皮下投与したときの腎機能（eGFR）別の PK パラメータ（RM-493-029 試験）.....63
表 2.7.2-20 用量調整した Setmelanotide の PK パラメータの腎機能程度別の統計学的な比較（RM-493-029 試験）.....64
表 2.7.2-21 POMC/PCSK1 欠損症による肥満患者に setmelanotide を皮下投与したときの定常状態での setmelanotide 濃度の用量比例性（RM-493-012 試験）.....68
表 2.7.2-22 LEPR 欠損症による肥満患者に setmelanotide を皮下投与したときの定常状態での setmelanotide 濃度の用量比例性（RM-493-015 試験）.....69
表 2.7.2-23 RDO 患者に setmelanotide を用量漸増して皮下投与したときの定常状態での setmelanotide 濃度の用量比例性（RM-493-014 試験）.....69
表 2.7.2-24 肥満を有する健康な被験者に setmelanotide を用量漸増して皮下投与したときの定常状態での setmelanotide 濃度の用量比例性（RM-493-026 試験）.....71
表 2.7.2-25 健康被験者に setmelanotide を用量漸増して皮下投与したときの定常状態での setmelanotide 濃度の用量比例性（RM-493-032 試験）.....71
表 2.7.2-26 Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤の PK パラメータの比較 （RM-493-012 試験、RM-493-014 試験及び RM-493-015 試験）.....73
表 2.7.2-27 母集団 PK 解析の最終モデルでのモデルパラメータの推定値（RPI0101F）.....76
表 2.7.2-28 最初の母集団 PK 解析の最終モデルでの共変量係数の推定値（RPI0101F）.....76
表 2.7.2-29 2 歳以上 6 歳未満の患者及び程度の異なる腎機能障害者を含めた母集団 PK 解析の最終モデルでの各パラメータの推定値（RPI0104F）.....81
表 2.7.2-30 日本人被験者を含めた母集団 PK 解析の最終モデルでのパラメータの推定値（RPI0106）.....94
表 2.7.2-31 日本人被験者を含めた母集団 PK 解析の最終モデルでのパラメータの推定値（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータで更新、RPI0107）.....99
表 2.7.2-32 成人及び小児の後天性 HO 患者に対する setmelanotide の年齢及び体重に応じた最高用量.....112
表 2.7.2-33 成人及び小児の後天性 HO 患者に対する setmelanotide の通常の推奨臨床用量.....112
表 2.7.2-34 中等度及び高度の腎機能障害を有する 12 歳以上の患者での用量漸増方法.....113

表 2.7.2-35 中等度及び高度の腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者での用量漸増方法 ....113
表 2.7.2-36 中等度及び高度の腎機能障害を有する 6 歳未満の患者での用量漸増方法....113

## 図一覧

図 2.7.2-1 安静時代謝量に対する setmelanotide の効果（RM-493-006 試験）....24
図 2.7.2-2 サブスタディに参加した HO 患者での平均（SD）血漿中 setmelanotide 濃度－時間プロファイル：線形スケール（上）及び片対数スケール（下）（RM-493-022 試験）....31
図 2.7.2-3 日本人及び非日本人患者での用量別トラフ濃度のボックスプロット....34
図 2.7.2-4 用量別の平均血漿中 setmelanotide 濃度－時間プロファイル（RM-493-014 試験）....45
図 2.7.2-5 用量別、年齢層別の平均血漿中 setmelanotide 濃度－時間プロファイル （RM-493-014 試験）....47
図 2.7.2-6 程度の異なる腎機能障害者に setmelanotide を単回皮下投与したときの血漿中 setmelanotide の $C_{max}$ と腎機能（eGFR）の関係：被験者別及び 90% CI の推定値（RM-493-029 試験）....65
図 2.7.2-7 程度の異なる腎機能障害者に setmelanotide を単回皮下投与したときの血漿中 setmelanotide の $AUC_{\infty}$と腎機能（eGFR）の関係：被験者別及び 90% CI の推定値RM-493-029 試験）....66
図 2.7.2-8 程度の異なる腎機能障害者に setmelanotide を単回皮下投与したときの血漿中 setmelanotide の CL/F と腎機能（eGFR）の関係：被験者別及び 90% CI の推定値（RM-493-029 試験）....66
図 2.7.2-9 程度の異なる腎機能障害者に setmelanotide を単回皮下投与したときの血漿中 setmelanotide の $t_{1/2}$ と腎機能（eGFR）の関係：被験者別及び 90% CI の推定値（RM-493-029 試験）....67
図 2.7.2-10 血漿中 setmelanotide の $C_{max}$ 及び AUC の用量比例性（RM-493-014 試験）....70
図 2.7.2-11 Setmelanotide のクリアランスに及ぼす共変量の影響（RPI0101F）....77
図 2.7.2-12 Setmelanotide のクリアランスに及ぼす軽度腎機能障害の影響（RPI0101F）....77
図 2.7.2-13 正常な腎機能を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と 体重の関係：成人に対する 3.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F）....82
図 2.7.2-14 軽度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 3.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F）....83

図 2.7.2-15 中等度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 3.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F） ....84
図 2.7.2-16 高度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 3.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F） ....85
図 2.7.2-17 正常な腎機能を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と 体重の関係：成人に対する 5.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F） ....87
図 2.7.2-18 軽度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 5.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F） ....88
図 2.7.2-19 中等度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 5.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F） ....89
図 2.7.2-20 高度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 3.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F） ....90
図 2.7.2-21 母集団 PK 解析の最終モデルでの setmelanotide の見かけのクリアランスに対する共変量のフォレストプロット....95
図 2.7.2-22 母集団 PK 解析の最終モデルでの setmelanotide の見かけのクリアランスに対する共変量のフォレストプロット....101
図 2.7.2-23 PK シミュレーション：正常な腎機能を有する日本人小児 HO 患者（4 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：腎機能が正常な HO 以外の RDO を有する非日本人成人患者に対する setmelanotide 3 mg 投与時との比較（曝露指標及び用量別） ....102
図 2.7.2-24 PK シミュレーション：正常な腎機能を有する日本人小児 HO 患者（6 歳以上 12 歳未満）での setmelanotide の曝露量と年齢群の関係：腎機能が正常な HO 以外の RDO を有する非日本人成人患者に対する setmelanotide 3 mg 投与時との比較（曝露指標及び用量別） ....103
図 2.7.2-25 日本人又は非日本人のベースラインの体重と年齢の関係....104
図 2.7.2-26 悪心／嘔吐モデル：setmelanotide 投与開始後 56 日以内の悪心／嘔吐による治験薬減量確率シミュレーションのフォレストプロット....107

# 略語一覧

| 略語 | 定義（英語） | 定義（日本語） |
|---|---|---|
| ADA | Anti-drug antibody | 抗薬物抗体 |
| ANOVA | Analysis of variance | 分散分析 |
| AS | Alström syndrome | アルストレーム症候群 |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-n}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to n hours, where n is equal to the timepoint measured | 投与後 0 時間から n 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（n は測定時点と一致） |
| $AUC_{\infty}$ | 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 | 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 |
| $AUC_{ss}$ | Area under the plasma concentration-time curve for a dosing interval at steady state | 定常状態における血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{tau}$ | Area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval | 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BBS | Bardet-Biedl syndrome | バルデー・ビードル症候群 |
| BCRP | Breast cancer resistance protein | 乳癌耐性タンパク |
| BID | Twice daily | 1 日 2 回 |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| $C_{24}$ | Plasma concentration observed 24 h after dosing | 投与後 24 時間の血漿中濃度 |
| $C_{avg}$ | Average plasma concentration | 平均血漿中濃度 |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use | ヒト用医薬品委員会 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| $C_{last}$ | Last quantifiable plasma concentration | 最終測定可能時点の血漿中濃度 |
| 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 |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| $C_{max,ss}$ | Maximum plasma concentration at steady state | 定常状態における最高血漿中濃度 |
| $C_{min,ss}$ | Minimum plasma concentration at steady state | 定常状態における最低血漿中濃度 |
| CSR | Clinical study report | 治験総括報告書 |
| $C_{trough}$ | Trough plasma concentration observed immediately before (or 24 h after) dosing | 投与前（又は投与 24 時間後）に観察された血漿中トラフ濃度 |
| CV | Coefficient of variation | 変動係数 |
| CYP | Cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| D2 | Duration of zero-order absorption into central compartment | 中央コンパートメントへの 0 次吸収時間 |
| DN | Dose normalized | 用量で調整した |
| ECL | Electrochemiluminescence | 電気化学発光（法） |

| 略語 | 定義（英語） | 定義（日本語） |
|---|---|---|
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate | 推算糸球体濾過量 |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | 酵素結合免疫吸着測定法 |
| EOT | End-of-treatment | 投与終了時 |
| fe | Fraction of administered drug excreted in urine | 投与した薬物の尿中排泄率 |
| GIP | Glucose-dependent insulinotropic polypeptide | グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド |
| GLP-1 | Glucagon-like peptide-1 | グルカゴン様ペプチド-1 |
| HO | Hypothalamic obesity | 視床下部性肥満 |
| ISI | Integrated summary of immunogenicity | － |
| $K_2$EDTA | Dipotassium ethylenediaminetetraacetate | 二塩基性エチレンジアミン四酢酸カリウム塩 |
| LEPR | Leptin receptor | レプチン受容体 |
| LTE | Long-term extension | 長期継続投与 |
| MATE | Multidrug and toxin extruder | 多剤排出輸送体 |
| MC4R | Melanocortin receptor type 4 | メラノコルチン 4 型受容体 |
| mPEG-DSPE | N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1, 2-distearoyl-glycerol-3-phosphoethanolamine | N-（カルボニル-メトキシポリエチレングリコール 2000）-1,2-ジステアロイルグリセロール-3-ホスホエタノールアミン |
| MSH | Melanocyte-stimulating hormone | メラノサイト刺激ホルモン |
| OAT | Organic anion transporter | 有機アニオントランスポーター |
| OATP | Organic anion transporting peptide | 有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | Organic cation transporter | 有機カチオントランスポーター |
| 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 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖タンパク質 |
| PK | Pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| POMC | Pro-opiomelanocortin | プロオピオメラノコルチン |
| PPL | POMC, PCSK1, and LEPR (collectively) | POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損（総称） |
| PWS | Prader-Willi syndrome | プラダー・ウィリー症候群 |
| QD | Once daily | 1 日 1 回 |
| QW | Once weekly | 週 1 回 |
| $R_{AC}$ | Systemic accumulation ratio | 曝露量の蓄積比 |
| RDO | Rare diseases of obesity (including genetic, syndromic, or acquired diseases) | 希少な肥満疾患（遺伝性、症候性及び後天性を含む） |
| REE | Resting energy expenditure | 安静時代謝量 |
| RM-493 | Setmelanotide | － |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| $t_{1/2}$ | Terminal disposition half-life | 終末相における消失半減期 |
| $t_{last}$ | Time of the last quantifiable concentration | 最終測定可能時点 |
| $t_{max}$ | Time to maximum concentration | 最高濃度到達時間 |
| TTE | Time-to-event | － |
| VPC | Visual predictive checks | 視覚的予測評価 |
| $V_{ss}/F$ | Apparent volume of distribution at | 定常状態における見かけの分布容積 |

| 略語 | 定義（英語） | 定義（日本語） |
|---|---|---|
| | steady state | |
| $V_z/F$ | Apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |

# 2.7.2 臨床薬理試験

## 2.7.2.1 背景及び概観

### 2.7.2.1.1 序文

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、体重減少、空腹感の軽減、エネルギー消費量の増加等が期待される。

Setmelanotide が安全かつ効果的に体重管理及び空腹感を軽減することが過去の臨床試験によって示されており、setmelanotide の 1 日 1 回（QD）投与製剤（IMCIVREE）は、米国、欧州連合を含む海外の各地域で、プロオピオメラノコルチン（POMC）、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）、又はレプチン受容体（LEPR）欠損（総称して PPL と表記する）による肥満、又はバルデー・ビードル症候群（BBS）による肥満を有する成人及び 2 歳以上の小児患者に対する使用が承認されている（IMCIVREE USPI、IMCIVREE EU SmPC）。なお、2025 年 12 月 5 日の日本での初回承認申請後、setmelanotide（IMCIVREE）の後天性視床下部性肥満（HO）患者に対する適応は、米国及び欧州連合では 4 歳以上の患者を対象として承認されている。

本モジュールでは、国内での後天性 HO を有する 4 歳以上の患者に対する setmelanotide の承認を目的として臨床薬理試験の要約を提示する。初回承認申請には、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点の RM-493-040 試験の結果を含めた。本 2.7.2 項改訂版では、RM-493-040 試験のノンコンパートメント解析、母集団薬物動態（PK）解析及び抗薬物抗体（ADA）データを 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点のデータで更新した。

提示するデータには、以下をはじめとする健康被験者又は肥満の他は健康な被験者、並びに RDO 患者を対象に setmelanotide を単回又は反復投与したときの setmelanotide の PK の結果を含む。

- 長期継続投与（LTE）試験（RM-493-022 試験）に組み入れた後天性 HO 患者での PK データ
- RM-493-040 試験に組み入れた後天性 HO 患者でのデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの PK データ
- RM-493-040 試験に組み入れた後天性 HO の日本人患者でのデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの PK データ
- 様々な程度の腎機能障害者での PK データ
- 小児患者での PK データ
- ADA データ

### 2.7.2.1.2 生物薬剤学の概要

Setmelanotide の 1 日 1 回（QD）投与での開発プログラムを支援するために、非臨床試験及び臨床試験では、生理食塩水に溶解した製剤（setmelanotide-生理食塩水製剤）と N-（カルボニル-メトキシポリエチレングリコール 2000）-1,2-ジステアロイル-グリセロ-3-フォスフォエタノールアミン（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。

肥満を有する健康な被験者を対象とした臨床開発プログラムの最初の 5 試験（RM-493-001 試験、RM-493-002 試験、RM-493-003 試験、RM-493-006 試験及び RM-493-008 試験）では、滅菌緩衝液を添加した setmelanotide-生理食塩水製剤を使用した。その後、QD 投与を可能にするため mPEG-DSPE を添加した注射用滅菌製剤を開発した。RM-493-008 試験では、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の setmelanotide-生理食塩水製剤に対する相対的バイオアベイラビリティを評価するとともに、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の PK、安全性及び忍容性を評価した。Setmelanotide の PK は setmelanotide-生理食塩水製剤と setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤で類似しており、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤は QD 投与に適した PK 特性を有することが確認された（2.7.1.2.1 項）。なお、setmelanotide-生理食塩水製剤は現在使用されていない。

当初は保存剤無添加の setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を使用したが、製品開発の進展に伴って複数回投与可能なバイアル製品にするために保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を開発した。RM-493-026 試験では、肥満を有する健康な被験者に保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を QD 反復皮下投与し、定常状態での安全性、忍容性及び PK を評価した。試験間で PK を比較した結果を 2.7.2.3.2.1 項に示す。保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤は、setmelanotide のほとんどの第 2 相試験及び第 3 相試験（本申請におけるすべての評価資料を含む）で使用しており、setmelanotide が承認を取得している各地域で市販されている製剤であるとともに、国内でも承認を申請する製剤である。

### 2.7.2.1.3 臨床薬理評価の概要

Setmelanotide の PK 特性は、複数の臨床試験で健康被験者及び患者を対象に評価してきた。後天性 HO 患者を対象とした臨床試験は、RM-493-022 試験（RM-493-030 試験に参加した患者を含む LTE 試験）及び RM-493-040 試験（第 3 相試験）の 2 試験を実施した。また、RM-493-006 試験では、エネルギー消費量の評価を通じて setmelanotide の薬力学（PD）効果を評価した。Setmelanotide の PK 又は PD を評価したすべての臨床試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

Setmelanotide の投与方法は、当初に実施した RM-493-001 試験及び RM-493-002 試験では体重によって調整した用量（mg/kg）を使用した。しかし、投与レジメンの簡素化を目的として以降の試験ではいずれも固定用量を用い、RDO 患者及び肥満の有無を問わない健康な被験者に対して、成人及び青年では 1.0～5.0 mg、小児（2 歳以上 12 歳未満）では 0.5～3.0 mg の固定用量を QD 投与した。また、RM-493-032 試験（QTc 試験）では、健康な成人被験者を対象に最高 7.0 mg までの用量を検討した。

個々の試験での結果を 2.7.2.2 項に示し、母集団 PK モデル解析を含む全試験を通しての結果の比較と解析を 2.7.2.3 項に示す。

臨床試験では、血漿中及び尿中（一部の試験のみ）の setmelanotide 濃度をバリデートされた分析法を用いて測定した。RM-493-029 試験（様々な程度の腎機能障害者を対象とした試験）を除き、RM-493-040 試験（HO 患者を対象とした第 3 相試験）より前に実施したすべての試験では、Halt®で安定化した二塩基性エチレンジアミン四酢酸カリウム塩（$K_2$EDTA）血漿を採取した。分析法及びそのバリデーション結果は、Bioanalytical report とともに各試験の治験総括報告書（CSR）に添付した。以前の分析法は新たな検査機関に移管され、RM-493-040 試験以降の試験では Halt®の使用は不要になった。RM-493-040 試験では長期間の QD 投与後の薬物曝露を評価するため、複数の試験来院時点で投与前のトラフ濃度及び可能な範囲のスパースサンプリングでの PK プロファイルを評価した。

RM-493-022 試験（Halt®で安定化した $K_2$EDTA 血漿を使用）の HO 患者及び RM-493-040 試験（Halt®で安定化していない血漿を使用）の一部の日本人 HO 患者を対象にノンコンパートメント解析を実施した。ノンコンパートメント解析の結果は 2.7.2.2.1.2.1 項に示す。

最初の母集団 PK 解析は、8 つの臨床試験から得られた血漿中 setmelanotide 濃度－時間データを用いて実施し、用量 0.5～3.0 mg を QD 皮下投与したときの母集団 PK 特性を評価した。このモデルは作成後 4 回にわたって更新され、4 回目の更新では日本人患者を含む HO 患者での 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点のデータが追加された。最新の母集団 PK モデルには、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点の日本人被験者の追加データを含めた。母集団 PK 解析の結果を 2.7.2.3.3 項に示し、日本人患者と日本人以外の被験者との比較の結果は 2.7.2.3.3.5 項に示す。

Setmelanotide の免疫原性は、HO 患者を対象とした第 3 相試験（RM-493-040 試験）を含む複数の試験で評価した。免疫原性の結果の要約は 2.7.2.4.1 項に示す。RM-493-040 試験での setmelanotide 及び α-MSH に対する免疫原性分析には、電気化学発光（ECL）法を用いた。免疫原性の分析法及びそのバリデーションを含む免疫原性データの詳細は 5.3.5.3.1 Integrated Summary of Immunogenicity (ISI) Version 3 に示す。

表 2.7.2-1　Setmelanotide の PK 又は PD を評価した臨床試験

| 試験番号、開発相、実施国、M5 番号 | 試験デザイン及び目的 | 試験対象 | 使用製剤 | 用法及び用量（目標被験者数） | 被験者数／PK 評価対象例数 | PK／PD に関する目的 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **単回投与試験** | | | | | | |
| RM-493-001<br>（参考資料）<br>第 1 相<br>US<br>5.3.3.1.1 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、単回投与、用量漸増、安全性、忍容性、PK 及び PD 評価試験 | 18～55 歳の肥満を有する健康な成人被験者 | Setmelanotide-生理食塩水製剤（保存剤無添加） | 持続皮下注入<br>並行群<br>0.01 mg/kg/24 h（3 例）又はプラセボ（1 例）<br>0.0025 mg/kg/24 h（3 例）又はプラセボ（1 例）<br>0.025 mg/kg/24 h（3 例）又はプラセボ（1 例）<br>クロスオーバー<br>0.01 mg/kg/24 h 及びプラセボ（4 例）<br>0.05 mg/kg/24 h 及びプラセボ（4 例）<br>0.02 mg/kg/24 h 及びプラセボ（4 例）<br>0.1 mg/kg/24h 及びプラセボ（4 例） | 32/28 | 24 時間持続皮下注入時の血漿中 PK、尿中 PK 及び用量比例性の評価 |
| | | | | 皮下注射<br>0.01 mg/kg 単回投与（4 例） | 4/4 | 単回皮下注射後の PK の評価 |
| RM-493-008<br>（参考資料）<br>第 1 相<br>US<br>5.3.3.1.5 | Part 1<br>非盲検、2 期、クロスオーバー、単回投与、PK 評価試験 | 18～55 歳の肥満を有する健康な成人被験者 | Setmelanotide-生理食塩水製剤、Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤無添加） | 皮下注射<br>両製剤を用いて 1.5 mg を単回投与（8 例） | 8/8 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤単回投与時の PK の評価<br>Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の setmelanotide-生理食塩水製剤に対する相対的バイオアベイラビリティの評価 |
| RM-493-029<br>（評価資料）<br>第 1 相<br>US<br>5.3.3.3.1 | 多施設共同、非盲検、単回投与、用量漸増、PK 及び忍容性に対する腎機能障害の影響評価試験 | 18～83 歳で BMI 22～40 kg/m$^2$ の腎機能が正常又は様々な程度の腎機能障害を有する被験者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加） | 皮下注射<br>軽度腎機能障害者 2.0 mg（8 例）<br>中等度腎機能障害者 2.0 mg（8 例）<br>高度腎機能障害者 0.5～2.0 mg（8 例）<br>腎機能が正常な被験者 2.0 mg（8 例） | 32/32 | 様々な程度の腎機能障害に応じた単回投与時の PK の評価<br>臨床推奨用量の検討 |

| 試験番号、開発相、実施国、M5 番号 | 試験デザイン及び目的 | 試験対象 | 使用製剤 | 用法及び用量（目標被験者数） | 被験者数／PK 評価対象例数 | PK／PD に関する目的 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **反復投与試験** | | | | | | |
| RM-493-002（参考資料）第 1 相 US 5.3.3.1.2 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、用量漸増、安全性及び忍容性、PK 及び PD 評価試験 | 肥満を有する健康な被験者又は 18～55 歳の MC4R ヘテロ接合体を有する被験者 | setmelanotide-生理食塩水製剤（保存剤無添加） | 持続皮下注入<br>0.0025 mg/kg/24 h（6 例）又はプラセボ（3 例）、14 日間<br>0.01 mg/kg/24 h（6 例）又はプラセボ（3 例）、14 日間<br>0.01 mg/kg/24 h（6 例）又はプラセボ（3 例）、28 日間<br>0.015 mg/kg/24 h（6 例）又はプラセボ（3 例）、28 日間<br>皮下注射<br>0.015 mg/kg/day（0.0075 mg BID）（6 例）又はプラセボ（3 例）、14 日間 | 57/39 | 反復投与時の血漿中及び尿中 PK |
| | | | | 持続皮下注入<br>（MC4R ヘテロ接合体を有する被験者）<br>0.01 mg/kg/24 h（6 例）又はプラセボ（3 例）28 日間 | | 単回投与時及び反復投与時の PK |
| RM-493-003（参考資料）第 2 相 US 5.3.3.1.6 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、安全性及び有効性評価試験 | 18～65 歳の肥満を有する健康な成人被験者 | Setmelanotide-生理食塩水製剤（保存剤添加） | 持続皮下注入<br>1.0 mg/24 h（35 例）又はプラセボ（35 例）、90 日間 | 74/37 | 血漿中薬物濃度の評価 |
| RM-493-006（参考資料）第 1b 相 US 5.3.4.1.1 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、クロスオーバー、代謝量評価試験 | 18～50 歳の肥満を有する健康な成人被験者 | Setmelanotide-生理食塩水製剤（保存剤添加） | 持続皮下注入<br>1.0 mg/24 h 及びプラセボ（12 例）、3 日間 | 12/8 | 期待する血漿中濃度を達成していることの確認<br>曝露と REE、TEE-C 及び REE-H の関係の評価 |

| 試験番号、開発相、実施国、M5 番号 | 試験デザイン及び目的 | 試験対象 | 使用製剤 | 用法及び用量（目標被験者数） | 被験者数／PK 評価対象例数 | PK／PD に関する目的 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RM-493-008<br>（参考資料）<br>第 1 相<br>US<br>5.3.3.1.5 | Part 2<br>無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験 | 18～55 歳の肥満を有する健康な成人被験者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤無添加） | 皮下注射<br>1.5 mg QD、4 日間（6 例）<br>1.0 mg QD、2 日間及び 2.0 mg QD、2 日間（6 例）<br>プラセボ（2 例） | 14/12 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を反復投与後の PK の評価 |
| RM-493-009<br>（参考資料）<br>第 1 相 b/2a<br>US<br>5.3.3.1.3 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、QD 又は BID 投与時の安全性及び有効性評価試験 | 18～65 歳の肥満を有する健康な成人被験者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤無添加） | 皮下注射<br>*Part A:*<br>0.75 mg BID、Day 18 に 1 mg BID に増量、Day 29～Day 84 に 2 mg QD（9 例）又はプラセボ（3 例）<br>1.5 mg QD、Day 18～Day 84 に 2 mg QD に増量（9 例）又はプラセボ（3 例） | 99/59（Total）<br>25/19 | 反復投与時の Day 8 の PK プロファイルの評価<br>投与 84 日後までのトラフ濃度の評価 |
| | | | | *Part B:*<br>1.5 mg～2 mg（10 例）又はプラセボ（6 例）QD、Day 18～84 | 17/11 | 投与 84 日後までのトラフ濃度の評価 |
| | | | | *Part C:*<br>2 mg（30 例）又はプラセボ（30 例）、QD、Day 1～84 | 57/29 | 反復投与時の Day 8 の PK プロファイルの評価<br>投与 84 日後までのトラフ濃度の評価 |

| 試験番号、開発相、実施国、M5 番号 | 試験デザイン及び目的 | 試験対象 | 使用製剤 | 用法及び用量（目標被験者数） | 被験者数／PK 評価対象例数 | PK／PD に関する目的 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RM-493-026[a]<br>（参考資料）<br>第 1 相 b<br>US<br>5.3.3.1.4 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、QD 又は QW 投与時の体重減量効果及び PK 評価試験 | 18～55 歳の肥満を有する健康な成人被験者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加） | 皮下注射<br>*QD formulation*<br>2 mg QD 1 週間、3 mg 2～12 週間（12 例）又はプラセボ（6 例）<br>2 mg QD 1 週間、3 mg 2 週間、4 mg 4 週間、5 mg 5 週間（16 例）又はプラセボ（4 例）<br>*QW formulation*<br>10 mg QW 12 週間（12 例）又はプラセボ（6 例）<br>10 mg QW 1 週間、20 mg 2～12 週間（12 例）又はプラセボ（6 例）<br>20 mg QW 12 週間（8 例）又はプラセボ（2 例）<br>20 mg QW 2 週間、30 mg 3～12 週間（8 例）又はプラセボ（2 例）<br>30 mg QW 12 週間（8 例）又はプラセボ（2 例） | 103/17[a] | QD 投与用製剤及び QW 投与用製剤の反復投与時の PK プロファイルの比較<br>QD 投与用製剤の尿中排泄 |
| RM-493-032<br>（評価資料）<br>Phase 4<br>US<br>5.3.4.1.2 | 無作為化、二重盲検、3 投与群、並行群、プラセボ及び陽性対照、QTc 間隔に及ぼす setmelanotide の影響評価試験 | 18～50 歳で BMI 18～30 kg/m$^2$ の健康な成人被験者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加） | 皮下注射<br>Day 1～7 に 2 mg QD、Day 8～10 に 3 mg、Day 11～13 に 5 mg、Day 14～16 に 7 mg（24 例）又はプラセボ（48 例）<br>経口投与を併用<br>Setmelanotide 群：Day 10 及び Day 16 にプラセボ投与（24 例）<br>プラセボ群：Day 10 にモキシフロキサシン、Day 16 にプラセボ（24 例）又は Day 10 にプラセボ、Day 16 にモキシフロキサシン（24 例） | 77/23 | 健康被験者に setmelanotide を治療用量及び治療用量より高用量で投与したときの PK の評価 |

| 試験番号、開発相、実施国、M5 番号 | 試験デザイン及び目的 | 試験対象 | 使用製剤 | 用法及び用量（目標被験者数） | 被験者数／PK 評価対象例数 | PK／PD に関する目的 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **HO 患者を対象とした試験** | | | | | | |
| RM-493-022<br>（参考資料）<br>NA<br>Global<br>5.3.5.2.2 | Setmelanotide の試験を完了した被験者を対象とした長期継続投与試験 | 2 歳以上のレプチン-メラノコルチン経路の MC4R の上流にある遺伝子異常に関連する肥満を有する患者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加） | 皮下注射<br>先行試験と同用量<br>0.5 mg ずつ用量調節（増量又は減量）<br>（目標被験者数の設定なし） | 205/204（全体）<br>14/8（HO 患者） | 全被験者を対象としたトラフ濃度の評価<br>HO 患者での PK プロファイルの評価 |
| RM-493-040<br>（評価資料）<br>第 3 相<br>CA, DE, NL, UK, US, JP<br>5.3.5.1.1-2 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、有効性及び安全性評価試験 | 4 歳以上の後天性 HO 患者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加） | 皮下注射<br>Week 1 に 0.5 mg で開始した後、治療レジメン（最大 3.0 mg）に到達するまで 0.5 又は 1.0 mg ずつ増量（80 例）又はプラセボ（40 例） | 142/88（全体）<br>12/8（日本人） | 全被験者を対象としたトラフ濃度の評価<br>日本人患者での PK プロファイルの評価 [b] |
| **HO 以外の RDO 患者を対象とした試験** | | | | | | |
| RM-493-010<br>（参考資料）<br>第 2 相<br>US<br>5.3.5.4.1 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、安全性及び有効性評価パイロット試験 | 16～65 歳の PWS 患者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤無添加） | 皮下注射<br>プラセボ QD（15 例）<br>0.5 mg QD（4 例）<br>1.5 mg QD（13 例）<br>2.5 mg QD（8 例）<br>最長 10 週間 | 40/36 | 定常状態における PK の評価 |

| 試験番号、開発相、実施国、M5 番号 | 試験デザイン及び目的 | 試験対象 | 使用製剤 | 用法及び用量（目標被験者数） | 被験者数／PK 評価対象例数 | PK／PD に関する目的 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RM-493-011<br>（参考資料）<br>第 2 相（医師主導試験）<br>DE<br>5.3.5.4.2 | 非盲検、用量漸増試験 | 18 歳以上の POMC/PCSK1、LEPR、MC4R 遺伝子変異、BBS 若しくは AS による肥満患者<br>又は、12 歳以上の POMC 若しくは LEPR 遺伝子変異による肥満患者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加及び無添加） | 皮下注射<br>Part 1 – ベースライン（2 日間）<br>Part 2 – 用量漸増（1 週間ごとに 0.5 mg ずつ）<br>0.5～2.0 mg（18 歳未満）<br>0.5～3.0 mg（成人）<br>Part 3 – 治療用量で Week 12 又は 13 まで（最大 30 例）<br>継続投与期 – 最長 5～6 年 | 13/7 | 定常状態における PK（Part 3 の最終来院時） |
| RM-493-012<br>（参考資料）<br>第 3 相<br>DE, UK, FR, US, CA, ES, BE<br>5.3.5.4.3 | 二重盲検、プラセボ対照、離脱期間を含む非盲検、有効性及び安全性評価試験 | 6 歳以上の両アレル性又は機能喪失型の POMC 又は PCSK1 遺伝子変異による肥満患者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加及び保存剤無添加） | 皮下注射<br>開始用量 0.5 mg QD（18 歳未満）又は 1.0 mg QD（18 歳以上）、2 週間ごとに 0.5 mg ずつ増量、最高用量 2.5 mg（12 歳未満）又は 3.0 mg（12 歳以上）。その後、非盲検投与期間に最高用量で 10 週間、QD 投与。次いで、二重盲検離脱期間を 8 週間（約 10 例） | 15/12<br>（両製剤投与 5 例、保存剤無添加製剤投与 1 例、保存剤添加製剤投与 6 例） | 以下の被験者での PK の評価<br>• 12 歳以上の全被験者での用量漸増期の 8 時間 PK プロファイル<br>• サブセット（12 歳以上の被験者、任意参加）での用量漸増期の 24 時間 PK プロファイル<br>• 全被験者での各来院時のトラフ濃度 |

| 試験番号、開発相、実施国、M5 番号 | 試験デザイン及び目的 | 試験対象 | 使用製剤 | 用法及び用量（目標被験者数） | 被験者数／PK 評価対象例数 | PK／PD に関する目的 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RM-493-014（参考資料）<br>第 2 相<br>US, UK, ES<br>5.3.5.4.4 | 希少な遺伝性肥満の患者を対象とした非盲検、proof-of-concept 試験（バスケット試験） | 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 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤無添加及び保存剤添加） | 皮下注射<br>開始用量 0.5 mg QD（18 歳未満）又は 1.0 mg（18 歳以上）、2 週間ごとに 0.5 mg ずつ増量、最高用量 2.5 mg（12 歳未満）又は 3.0 mg（12 歳以上）（約 235 例） | 213/208（両製剤投与 7 例、保存剤無添加製剤投与 6 例、保存剤添加製剤投与 14 例） | 以下の被験者での PK の評価<br>• 全被験者での用量漸増期の 8 時間 PK プロファイル<br>• サブセットでの用量漸増期の 24 時間 PK プロファイル<br>• 全被験者での各来院時のトラフ濃度 |
| RM-493-015（参考資料）<br>第 3 相<br>DE, UK, FR, NL, US<br>5.3.5.4.5 | 二重盲検、プラセボ対照、離脱期間を含む非盲検、有効性及び安全性評価試験 | 6 歳以上の両アレル性又は機能喪失型の LEPR 欠損症による肥満患者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加） | 皮下注射<br>開始用量 0.5 mg QD（18 歳未満）又は 1.0 mg QD（18 歳以上）、2 週間ごとに 0.5 mg ずつ増量、最高用量 2.5 mg（12 歳未満）又は 3.0 mg（12 歳以上）。その後、非盲検投与期間に最高用量で 10 週間、QD 投与。次いで、二重盲検離脱期間、8 週間（約 10 例） | 15/13 | 以下の被験者での PK の評価<br>• 12 歳以上の全被験者での用量漸増期の 8 時間 PK プロファイル<br>• サブセット（12 歳以上の被験者、任意参加）での用量漸増期の 24 時間 PK プロファイル<br>• 全被験者での各来院時のトラフ濃度 |

| 試験番号、開発相、実施国、M5 番号 | 試験デザイン及び目的 | 試験対象 | 使用製剤 | 用法及び用量（目標被験者数） | 被験者数／PK 評価対象例数 | PK／PD に関する目的 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| RM-493-023（参考資料）<br>第 3 相<br>US, CA, UK, FR, ES<br>5.3.5.4.6 | 14 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験及び 52 週間の非盲検継続投与による安全性及び有効性評価試験 | 6 歳以上の BBS 又は AS による肥満患者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加） | 皮下注射<br>開始用量 1.0 mg QD（16 歳未満）又は 2.0 mg QD（16 歳以上）、最高用量 3.0 mg（27 例）、プラセボ（25 例）続いて、非盲検で setmelanotide 継続投与（49 例） | 52/49 | 以下の被験者での PK の評価<br>• 任意参加：非盲検用量漸増期の 8 時間 PK プロファイル（Week 15 及び 17）及び Week 29<br>• 全被験者での各来院時のトラフ濃度 |
| RM-493-033（評価資料）<br>第 3 相<br>US, UK, AU, ES<br>5.3.5.4.7 | 小児患者を対象とした非盲検、1 年間投与試験 | 2 歳以上 6 歳未満の POMC/PCSK1、LEPR 又は BBS による肥満患者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加） | 皮下注射<br>開始用量 0.5 mg QD、2 週間ごとに 0.5 mg ずつ増量、最高用量は体重に応じて 0.5 mg（20 kg 未満）、1.0 mg（20 kg 以上 30 kg 未満）、1.5 mg（30 kg 以上 40 kg 未満）又は 2.0 mg（40 kg 以上）（10～15 例） | 12/12 | 2 歳以上 6 歳未満の患者での PK の評価 |
| RM-493-034（参考資料）<br>第 2 相<br>US, UK, DE, CA, FR, NL, ES, GR, IL<br>5.3.5.4.8 | 2 ステージ（16 週間の非盲検ステージ及び 24 週間の二重盲検、プラセボ対照ステージ）、安全性及び有効性評価試験 | 6～65 歳の MC4R 経路に関与する特定の遺伝子変異を有する患者 | Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加） | 皮下注射<br>12 歳以上：開始用量 2.0 mg QD を 2 週間投与し、その後 3.0 mg に増量<br>6 歳以上 12 歳未満：開始用量 1.0 mg QD を 1 週間、2.0 mg QD を 1 週間投与し、その後 3.0 mg QD に増量（ステージ 1：約 200 例、ステージ 2：約 100 例） | ステージ 1：164/84<br>ステージ 2：49/34 | 試験期間を通したトラフ濃度の評価 |

AS：アルストレーム症候群、AU：オーストラリア、BBS：バルデー・ビードル症候群、BE：ベルギー、BID：1 日 2 回、CA：カナダ、DE：ドイツ、ES：スペイン、FR：フランス、GR：ギリシア、h：時間、HO：視床下部性肥満、IL：イスラエル、LEPR：レプチン受容体、M5：モジュール 5、MC4R：メラノコルチン 4 型受容体、NA：該当なし、NL：オランダ、PCSK1：プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型、PD：薬力学、PK：薬物動態、POMC：プロオピオメラノコルチン、PPL：POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損の総称、PWS：プラダー・ウィリー症候群、QD：1 日 1 回、QTc：補正した QT 間隔、QW：週 1 回、REE：安静時代謝量、SC：皮下、SMS：スミス・マゲニス症候群、SRC1：ステロイド受容体コアクチベータ-1、UK：英国、US：米国

a 本モジュールでは QD 投与時の PK データのみを示す。

b 本試験の母集団 PK 解析 RPI0106F には 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに採取されたすべての検体のデータを含めた。しかし、最初のノンコンパートメント解析は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに採取された検体のデータを対象とした。最後の日本人被験者が最終来院を完了した時点で、すべてのデータを用いて母集団 PK 解析及びノンコンパートメント解析を更新した。最新の更新では 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点のデータを用いた。

## 2.7.2.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.2.2.1 個々の試験での薬物動態の結果の要約

Setmelanotide の臨床薬理は、HO 患者を対象とした臨床試験 2 試験（RM-493-022 試験及び RM-493-040 試験）を含む合計 19 の臨床試験で評価した。

本項では setmelanotide の PK を評価した個々の試験結果の要約を示しており、健康被験者を対象とした試験の結果を 2.7.2.2.1.1 項に、HO を含む RDO 患者を対象とした試験の結果を 2.7.2.2.1.2 項に示す。

#### 2.7.2.2.1.1 健康被験者又は肥満を有する健康な被験者を対象とした試験

Setmelanotide の製剤、投与方法（持続皮下注入及び皮下注射）、並びに最高 7 mg QD までの単回投与時又は反復投与時の PK を評価するため、健康被験者又は肥満を有する健康な被験者を対象に PK に関する評価項目を有する複数の臨床試験を実施した。健康被験者又は肥満を有する健康な被験者を対象とした臨床試験（RM-493-001 試験、RM-493-002 試験、RM-493-003 試験、RM-493-006 試験、RM-493-008 試験、RM-493-009 試験、RM-493-026 試験、RM-493-029 試験及び RM-493-032 試験）の結果を以下に要約する。

##### 2.7.2.2.1.1.1 健康被験者又は肥満を有する健康な被験者を対象とした単回投与試験

###### 2.7.2.2.1.1.1.1 RM-493-001 試験（用量漸増単回投与、setmelanotide-生理食塩水製剤）

**試験デザイン及び方法**

本試験は肥満を有する健康な成人被験者を対象に setmelanotide を単回投与した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、用量漸増、単回投与試験であった。コホート 1～3 はプラセボ対照、並行群間デザインであり、各コホートの被験者数は 4 例（setmelanotide 群 3 例、プラセボ群 1 例）であった。コホート 4～8 はプラセボ対照、2 期クロスオーバーデザインであり、各コホート 4 例に対して各投与期に setmelanotide 又はプラセボを投与した。Setmelanotide の投与は、コホート 1～7 は持続皮下注入、コホート 8 は皮下注射であった。皮下持続注入開始後最大 48 時間、皮下注射後最大 24 時間まで血漿検体を採取した。尿検体は皮下持続注入した被験者を対象に 48 時間後まで採取したが、皮下注射した被験者では採取しなかった。

**結果**

本試験には 36 例が組み入れられた。Setmelanotide の投与を受けた被験者は 36 例中 32 例であった。Setmelanotide のみの投与を受けた被験者は 9 例、プラセボのみの投与を受けた被験者は 4 例であり、23 例はクロスオーバーデザインで setmelanotide とプラセボの両方の投与を受けた。Setmelanotide の投与を受けた 32 例中 28 例（解析対象の被験者は 25 例）は、24 時間皮下持続注入にて 0.0025、0.01、0.02、0.025、0.05 及び 0.10 mg/kg の setmelanotide 投与を受け、各用量群の

被験者数は 3～7 例であった。4 例はクロスオーバーデザインにて setmelanotide 0.01 mg/kg 及びプラセボの皮下注射を受けた。

Setmelanotide 0.0025、0.01、0.02、0.025、0.05 及び 0.10 mg/kg/日を 24 時間皮下持続注入したとき、setmelanotide は速やかに吸収された。各用量群での最高血漿中濃度（$C_{max}$）の平均値は 0.187～64.8 ng/mL の範囲であり、半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 7.63～11.0 時間であった。Setmelanotide 0.01 mg/kg を皮下注射したときの $C_{max}$ の平均値は 25.4 ng/mL であり、被験者ごとの最大濃度到達時間（$t_{max}$）は 0.75～1.00 時間の範囲であった。$t_{1/2}$ の平均値は 9.25 時間であった。

Setmelanotide は未変化体として尿中に排泄された。皮下持続注入した各用量群では、投与開始後 48 時間以内の投与した薬物の尿中排泄率（fe）の平均値は 4.35%～38.2%の範囲であった。最低用量（0.0025 mg/kg/日）投与群での見かけの fe の平均値は 4.34%であり、尿中濃度が定量下限未満であることが多かったため過小評価された。最低用量群を除いた 0.01～0.05 mg/kg/日の各用量群での fe の平均値は 23.3%～38.2%の範囲であった。

完全な PK データは、RM-493-001 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.3.1.1 RM-493-001 CSR, Appendix 16.2.5.1.2 PK Report）。

### 2.7.2.2.1.1.1.2 RM-493-008 試験（パート 1、単回投与、setmelanotide-生理食塩水製剤及び setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤）

**試験デザイン及び方法**

パート 1 は、肥満を有する健康被験者を対象とした非盲検、単回投与、クロスオーバー試験であり、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤 1.5 mg を単回皮下投与したときの setmelanotide の PK を setmelanotide-生理食塩水製剤と比較した。

すべての被験者に対し、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤 1.5 mg（10 mg/mL、注射用無菌溶液）及び setmelanotide-生理食塩水製剤 1.5 mg（10 mg/mL、注射用無菌溶液）を単回皮下投与した。治験薬投与後 72 時間にわたって PK 評価用検体を採取した。

**結果**

パート 1 には 8 例を組み入れ、全例に両製剤の setmelanotide を投与した。PK 解析対象集団には、少なくとも 1 回の setmelanotide 投与を受け、PK パラメータの算出が可能な血漿中濃度データを有する被験者を含めた。

Setmelanotide-生理食塩水製剤を単回皮下投与したとき、$C_{max}$ の平均値は setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤投与時と比較して約 2.0 倍高く、$t_{max}$ の中央値は約 5 時間早かった［$C_{max}$ の平均値 ± SD（$t_{max}$ の中央値）：それぞれ 37.6 ± 8.58 ng/mL（1.00 時間）及び 18.9 ± 4.26 ng/mL（6.00 時間）］。投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中 setmelanotide 濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-24}$）は、setmelanotide-生理食塩水製剤と setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤で類似していた（平均値 ± SD：それぞれ 227 ± 37.9 ng*h/mL 及び 231 ± 38.3 ng*h/mL）。

Setmelanotide-生理食塩水製剤及び setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の見かけのクリアランス（CL/F）及び $t_{1/2}$ の平均値は類似していた。CL/F の平均値 ± SD は setmelanotide-生理食塩水製

剤及び setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤でそれぞれ 6.08 ± 1.06 L/h 及び 5.37 ± 0.80 L/h であり、$t_{1/2}$ の平均値 ± SD はそれぞれ 8.95 ± 2.28 時間及び 9.42 ± 1.19 時間であった。PK 評価用検体の採取期間終了時点（治験薬投与後 72 時間）の血漿中 setmelanotide 濃度は、すべての被験者で定量下限未満であった。Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の相対的バイオアベイラビリティは、setmelanotide-生理食塩水製剤に対して約 13%高かった。

Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤は、全体的に QD 投与を支持する PK 特性を示した。

完全な PK データは、RM-493-008 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.3.1.5 RM-493-008 CSR, Appendix 16.1.9.2 PK Report）。

## 2.7.2.2.1.1.2 健康被験者又は肥満を有する健康な被験者を対象とした反復投与試験

### 2.7.2.2.1.1.2.1 RM-493-002 試験（用量漸増反復投与、setmelanotide-生理食塩水製剤）

**試験デザイン及び方法**

本試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、反復投与試験であり、setmelanotide を最高 0.015 mg/kg/日の持続皮下注入で 14 日間若しくは 28 日間、又は最高 0.015 mg/kg/日（0.0075 mg/kg を 12 時間ごとに 2 回）の皮下注射で 14 日間投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

すべての投与コホートで血液検体を採取し、Day 1 のほか、Day 14 又は Day 28 に完全な PK プロファイルを評価した。尿検体（24 時間）は、コホート 5 を除くすべてのコホートで Day 1 のほか、Day 14 又は Day 28 に採取した。

**結果**

持続皮下注入で検討した用量（0.0025、0.01 及び 0.015 mg/kg/日）での定常状態における setmelanotide の平均 $C_{max}$ は、0.0025 mg/kg 投与時の 1.34 ng/mL から 0.015 mg/kg 投与時の 8.55 ng/mL の範囲であった。Setmelanotide の $t_{1/2}$ の平均値は、持続皮下注入した各コホートで 8～12 時間の範囲であり、皮下注射したコホートでは 5 時間であった。

持続皮下注入後の setmelanotide の AUC 及び $C_{max}$ は、用量の増加に伴って概ね用量比例的に増加した。Day 1、並びに Day 14 又は Day 28 の平均血漿中濃度（$C_{avg}$）に基づいて算出した曝露量の蓄積比（$R_{AC}$）の平均値は、持続皮下注入したコホートでは 1.30～1.80、皮下注射したコホートでは 1.25 であり、本試験の投与レジメンによる蓄積はわずかであることが示された。用量比例性の評価結果は 2.7.2.3.1 項に示す。定常状態における未変化体の fe は、最低用量コホートでは定量法の限界によって過小評価された。最低用量コホートを除くと、fe の平均値は各用量コホート（0.01～0.015 mg/kg/日）で 18.5%～36.3%の範囲であった。

完全な PK データは、RM-493-002 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.3.1.2 RM-493-002 CSR, Section 14.5 PK Report）。

### 2.7.2.2.1.1.2.2 RM-493-003 試験（90 日間静脈内投与、setmelanotide-生理食塩水製剤）

**試験デザイン及び方法**

本試験は第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、肥満を有する健康な被験者を対象に OmniPod インスリンポンプを用いて setmelanotide 1.0 mg/日又はプラセボを 90 日間持続皮下注入した。投与終了後には 90 日間の回復期間を設けた。

本試験の予定被験者数は約 70 例であり、setmelanotide を投与する群又はプラセボを投与する群のいずれかに 1：1 の比で無作為化した。PK 検体のスパースサンプリングは、Day 1、7、14、28、56 及び 90（持続注入での定常状態）に実施した。

**結果**

本試験では 74 例を setmelanotide 群又はプラセボ群に無作為化した（setmelanotide 群 37 例、プラセボ群 37 例）。データを評価した結果、37 例中 29 例で PK の目標値に達しなかったことが示された。いずれの評価時点でも体重の変化量に投与群間で差は認められなかったが、これは薬物送達の問題による可能性が高かった。

血漿中濃度は、RM-493-003 試験 CSR の Bioanalytical Report に示す（5.3.3.1.6 RM-493-003 CSR, Appendix 16.2.5 BA Report）。

### 2.7.2.2.1.1.2.3 RM-493-006 試験（エネルギー消費量、setmelanotide-生理食塩水製剤）

**試験デザイン及び方法**

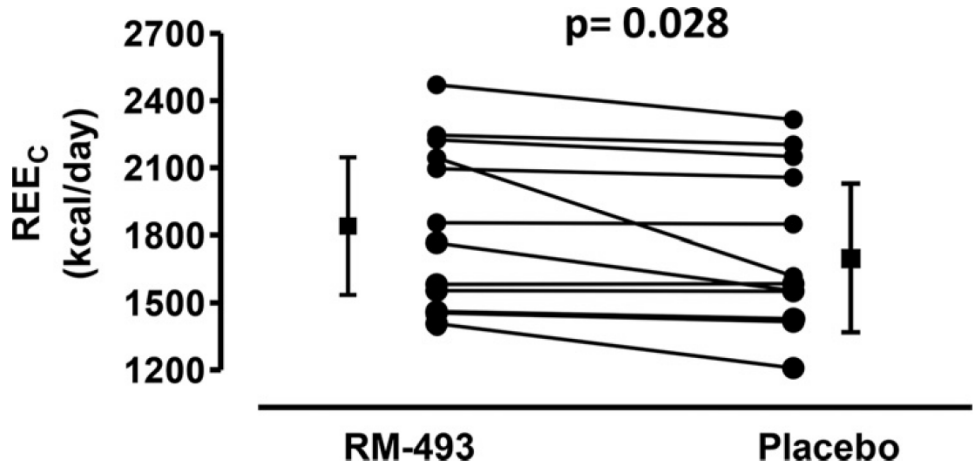
本試験は、肥満を有する健康な被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、2 期クロスオーバー試験であり、主要目的は setmelanotide の持続皮下注入中に測定した安静時代謝量（REE）に対する setmelanotide の効果を評価することであった。各投与期に、setmelanotide 1.0 mg/日又はプラセボをそれぞれ 3 日間持続皮下注入した。PK 評価用血液検体を毎日の投与前に採取し、両投与期の最終投与日に 24 時間尿を採取した。

**結果**

本試験には 12 例（男性 6 例、女性 6 例）を組み入れ、すべての被験者が試験を完了した。Setmelanotide 1.0 mg/24 時間の持続注入により、定常状態の血漿中濃度は約 4～8 ng/mL に達した。

Setmelanotide 1.0 mg/24 時間の持続注入は、プラセボ投与時と比較して REE を 6.4%増加させ［95%信頼区間（CI）：0.68%～13.02%］、増加量の平均値は 111 kcal/24 時間であった（95% CI：15～207 kcal、p=0.03）。1 日当たりの総代謝量は増加傾向を示したが、試験食摂取後の食事誘発性熱産生及び運動時代謝量には意味のある差は認められなかった。Setmelanotide 持続注入時の 23 時間の非運動時呼吸商はプラセボと比較して低値を示した（0.833 ± 0.021 対 0.848 ± 0.022、p=0.02）。REE に対する setmelanotide の効果を図 2.7.2-1 に示す。

図 2.7.2-1　安静時代謝量に対する setmelanotide の効果（RM-493-006 試験）




Abbreviations: REE=Resting energy expenditure measured by respiratory chamber
Source: 5.3.4.1.1 RM-493-006, Figure 2

低用量の Setmelanotide を短期間、持続皮下注入することによって REE が増加し、エネルギー源が脂肪にシフトした。この結果は、ヒトにおいて setmelanotide が空腹感の軽減以外に追加的な効果を有することを示すものであり、これまでは非臨床試験のみで示されていた効果でもあった。また、このことは setmelanotide の体重に対する効果が食欲の低下のみならず、REE の増加に起因する可能性を示唆した。

血漿中濃度は、RM-493-006 試験 CSR の Bioanalytical Report に示す（5.3.4.1.1 RM-493-006 CSR, Appendix 16.2.9 BA Report）。

### 2.7.2.2.1.1.2.4 RM-493-008 試験（パート 2、用量漸増反復投与、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤）

**試験デザイン及び方法**

パート 2 は 14 例を対象とした 4 日間のプラセボ対照、反復投与試験であり、被験者を setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤又はプラセボを投与する群に無作為割付けし、治験薬を 4 日間 QD 皮下投与した。Setmelanotide 群の被験者は、1.5 mg を 4 日間投与される群と 1.0 mg を 2 日間投与した後に 2.0 mg を 2 日間投与する用量漸増群のいずれかに割り付けられた。PK 評価用血液検体は、Day 1、2 及び 3 の投与前、並びに Day 4 の投与後 24 時間にわたって採取した。

**結果**

投与レジメン別の Setmelanotide の PK パラメータを表 2.7.2-2 に示す。Setmelanotide の PK パラメータの平均値（変動係数［CV］%）は、両投与レジメンで類似していた。用量漸増レジメンでの Setmelanotide の曝露量は、1.5 mg QD レジメンと比較して $C_{max}$ が約 16%、投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{tau}$）が約 23%高かった。

完全な PK データは、RM-493-008 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.3.1.5 RM-493-008 CSR, Appendix 16.1.9.2 PK Report）。

**表 2.7.2-2 QD 反復皮下投与時（Day 4）の setmelanotide の PK パラメータ（RM-493-008 試験、パート 2）**

| Treatment | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | $C_{predose}$ Day 4 (ng/mL) | $C_{24}$ Day 4 (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| RM-493-mPEG-DSPE (1.5 mg QD for 4 days) | 18.4 (11.57) | 8.00 (4.00, 9.00) | 230 (13.71) | 3.11 (28.7) | 3.20 (12.3) |
| RM-493-mPEG-DSPE (1 mg QD for 2 days followed by 2.0 mg QD for 2 days) | 21.6 (16.57) | 7.50 (7.00, 12.00) | 283 (10.27) | 3.78 (14.8) | 4.02 (19.3) |

Abbreviations: $AUC_{tau}$=the area under the plasma concentration-time curve during the doing interval; $C_{max}$=maximum plasma concentration; $C_{predose}$=plasma concentration just prior to dosing on Day 4; $t_{max}$=time to maximum plasma concentration; $C_{24}$=concentration at 24 hours observed at steady state.
Values are presented as arithmetic mean (%CV) for all parameters except $t_{max}$ which is presented as median (min, max).
Source: 5.3.3.1.5 RM-493-008 PK Report Tables A-5, A-6, A-9 and A-10

### 2.7.2.2.1.1.2.5 RM-493-009 試験（setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤）

**試験デザイン及び方法**

本試験は、肥満を有する健康な被験者を対象に setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を 12 週間皮下投与する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、3 つのステージ（A、B 及び C）で構成した。

ステージ A では、被験者を setmelanotide 1.5 mg QD、setmelanotide 0.75 mg BID 又はプラセボを皮下投与する群に無作為割付けした。本試験では 12 週間にわたって、被験者はモニタリングのもと、治験薬を皮下注射した。最初の 4 週間は治験実施施設に入院し、入院期間中に用量を 2.0 mg/日（QD 又は分割投与）に増量した。12 週間投与の残りの期間は外来訪問で 2.0 mg/日を自己投与した外来でモニタリングのもと自己投与した。Day 8 に 24 時間 PK プロファイル評価用の血液検体を採取し、すべての来院時にトラフ濃度測定用血液検体を採取した。

ステージ B では、初期用量として setmelanotide 1.5 mg QD 又はプラセボを皮下投与する群に被験者を無作為割付けした。Day 18 に setmelanotide の用量を 2.0 mg QD に増量し、12 週間投与の残りの期間は 2.0 mg/日を投与した。被験者は外来で、モニタリングのもと治験薬を自己投与した。PK 評価用血液検体は、トラフ濃度測定のため投与前に採取した。

ステージ C はステージ B と同様のデザインであったが、コホートの規模が大きく、2 施設で被験者を募集し、外来訪問でのモニタリングレベルを緩和した環境で実施した。ステージ C では、setmelanotide 2.0 mg 又はプラセボを約 12 週間、自己投与によって QD 皮下注射した。サブスタディとして Day 8 に 24 時間 PK プロファイル評価用の血液検体を採取し、すべての来院時に投与前の血液検体を採取した。

**結果**

本試験には 99 例（実薬群 59 例／プラセボ群 40 例）を組み入れた。定常状態（Day 8）での PK パラメータを表 2.7.2-3 に示す。ステージ A 及び C のいずれでも、setmelanotide を QD 投与

したときの投与後 24 時間の血漿中濃度（$C_{24}$）の平均値は、BID 投与時と比較して低値であった。

表 2.7.2-3 Setmelanotide の定常状態（Day 8）での PK パラメータ（RM-493-009 試験）

| Treatment | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{24}$ (ng*h/mL) | $C_{24}$ (ng/mL) | $t_{1/2}$ (h) | Fluctuation (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Stage A** | | | | | | |
| 0.75 mg BID (N=9) | 14.2 (32.5) | 4.50 (0.00, 8.50) | 243 (40.4) | 5.74 (47.3) | 5.91 (23.9) | 78.0 (24.8) |
| 1.5 mg QD (N=9) | 23.0 (15.0) | 6.52 (4.50, 10.5) | 271 (14.5) | 3.58 (25.1) | 7.55 (19.7) | 174 (14.2) |
| **Stage C** | | | | | | |
| 2.0 mg QD (N=12) | 27.5 (24.9) | 6.17 (4.17, 10.2) | 347 (23.2) | 4.74 (34.9) | 7.73 (17.9) | 158 (17.6) |

Abbreviations: $AUC_{24}$=the area under the plasma concentration-time curve during the 24-hour dosing interval; $C_{24}$=concentration at 24 hours; $C_{max}$=maximum plasma concentration; $t_{max}$=time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$=terminal half-life; Fluctuation%=the change in plasma concentration between maximum and minimum concentrations as a percent of the average concentration; N=number of subjects in the PK analysis dataset.
Values are presented as arithmetic mean (%CV) for all parameters except $t_{max}$ which is presented as median (min, max).
Source: 5.3.3.1.3 RM-493-009 PK Report Table 4, Table 5 and Table 6

ステージ B では外来訪問での投与期間中のトラフ濃度を測定したが、大多数の被験者の多くの評価時点の検体で治験薬の曝露を示す明確な証拠がほとんど認められず、その他の検体では setmelanotide 濃度に極めて大きなばらつきが認められた。治験実施施設と連携して詳細な調査を行ったが明確な原因は特定できず、外来訪問での治験薬の投与及び遵守に課題があった可能性が示唆された。

完全な PK データは、RM-493-009 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.3.1.3 RM-493-009 CSR, Appendix 16.2.6 PK Report）。

### 2.7.2.2.1.1.2.6 RM-493-026 試験（setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤）

**試験デザイン及び方法**

本試験は肥満を有する健康な被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、週 1 回（QW）投与用の setmelanotide 製剤又はプラセボ、及び QD 投与用の setmelanotide 製剤又はプラセボを投与した。本モジュールでは QD 製剤に関するデータのみを示す。QD 製剤は以下に示す 2 つのコホートで使用した。

コホート 3 では、すべての被験者を性別及びベースラインでの体格指数（BMI）によって層別化し、setmelanotide 又はプラセボを皮下投与する群に 2：1 の比で無作為割付けした。Setmelanotide 群の被験者には 2 mg を 1 週間 QD 投与した後、3 mg を 11 週間 QD 投与した。24 時間 PK プロファイル評価用の血液検体を Week 1 の Day 1 及び Week 12 に採取した。Week 1 ではトラフ濃度測定用の血液検体を毎日採取し、Week 2～12 ではトラフ濃度測定用の血液検体を各週の投与前に採取した。24 時間尿検体は、Week 1 の Day 1 及び Week 12 に採取した。

コホート 7 では、被験者を setmelanotide 又はプラセボを皮下投与する群に 4：1 の比で無作為割付けし、setmelanotide 群の被験者には 2 mg を 1 週間 QD 投与した後、3 mg を 2 週間 QD 投

与、4 mg を 4 週間 QD 投与、5 mg を 5 週間 QD 投与した（合計 12 週間）。24 時間 PK プロファイル評価用の血液検体を Week 1 の Day 1 及び Week 12 に採取した。Week 1 ではトラフ濃度測定用の血液検体を毎日採取し、Week 2～12 ではトラフ濃度測用の血液検体を各週の投与前に採取した。

**結果**

コホート 3 で setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の QD 投与を受け、コホート 3 を完了した 6 例（全員女性）の PK パラメータを表 2.7.2-4 に示す。

**表 2.7.2-4 Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を QD 投与時の PK パラメータ（RM-493-026 試験）**

| Dose | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | $C_{trough}$ (ng/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| 2.0 mg Day 1 of Week 1 (n=6) | 19.7 (14.2) | 8.50 (6.00 – 10.0) | 253 (14.0) | 6.18 (9.92) | 3.89 (28.0) |
| 3.0 mg Week 12 (n=6) | 37.9 (14.0) | 8.00 (3.00-9.00) | 495 (16.8) | 7.11 (14.1) | 6.71 (27.9) |

Abbreviations: $AUC_{tau}$=area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; $C_{trough}$=plasma trough concentration; $C_{max}$=maximum plasma concentration; $t_{max}$=time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$=terminal half- life; note the apparent $t_{1/2}$ was reported for informational purposes only since a 24-hour sample collection interval was not expected to capture the actual elimination rate of setmelanotide; n=number of subjects in PK analyses dataset
Values are presented as arithmetic mean (%CV) for all parameters except $t_{max}$ which is presented as median (min, max). The terminal $t_{1/2}$ was estimated from PK sampling over 24 hours
Source: 5.3.3.1.4 RM-493-026 PK Report Table 1 and Appendix Table 2; Completers population reported.

Week 12 での $C_{max}$ の平均値（37.9 ng/mL）は Week 1（3.0 mg 換算で 29.6 ng/mL）と比較して高く、12 週間にわたる QD 投与によって一定の蓄積が生じたことを示した。Week 12 での $AUC_{tau}$ の平均値（495 ng*h/mL）は Week 1（3.0 mg 換算で 379 ng*h/mL）と比較して高く、同様に増加が認められた。蓄積比の平均値は、$C_{max}$ で 1.29、$AUC_{tau}$ で 1.31 であった。

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 6.21 L/h、見かけの分布容積（$V_{ss}/F$）の平均値は 62.7 L であり、定常状態における未変化体の fe は 39.1%であった。

定常状態での尿中の setmelanotide 及び 4 種類の代謝物（ラットの ADME 試験［RM-493-PK-008 CRL 232503］で同定された主要代謝物）を評価した。4 種類の代謝物のうち、M19 は in vitro で MC1R、MC3R、MC4R 及び MC5R に対する活性を示したが、その活性は setmelanotide の約 10 分の 1 であった。定常状態でのヒト尿中では 4 種類の代謝物のうち 2 種類（M19 及び M7）が確認された。M19 は C 末端アミド基の加水分解によってカルボン酸に変換された代謝物であり、M7 はアルギニン－トリプトファン結合の切断とそれに続くトリプトファンの消失によって生成された代謝物である。被験者数は少数（6 例）であり、データにはばらつきがあったが、投与量（3.0 mg）に対する割合は、M19 は約 2%、M7 は 1%未満、setmelanotide の未変化体は 30%以上と推定された。

コホート 7 で setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の QD 投与を受け、コホート 7 を完了した 8 例での PK パラメータを表 2.7.2-5 に示す。

**表 2.7.2-5 Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤 2 mg 又は 5 mg を QD 投与時の PK パラメータ（RM-493-026 試験）**

| Dose | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|
| 2.0 mg<br>Day 1 of Week 1 (N=8) | 18.9 ± 3.08 | 8.00 (5.00 – 8.15) | 230 ± 38.9 | 6.07 ± 0.785 |
| 5.0 mg<br>Day 1 of Week 12 (N=8) | 51.5 ± 11.6 | 8.50 (6.00-10.00) | 684 ± 167 | 7.81 ± 2.87 |

Abbreviations: $AUC_{tau}$=the area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval (24 hours); $C_{max}$=maximum plasma concentration; N=number of subjects in PK analyses dataset; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life (note the $t_{1/2}$ was reported for informational purposes only since a 24-hour sample collection interval was not expected to capture the actual elimination rate of setmelanotide); $t_{max}$=time to maximum plasma concentration.
Note: Values are presented as mean ± standard deviation except $t_{max}$, which is presented as median (min, max).
Note: Data from the 2-mg dose is after the first dose of once daily dosing. Data from the 5-mg dose is steady-state data after 4 weeks of 5 mg once daily dosing.
Note: The terminal $t_{1/2}$ was estimated from PK sampling over 24 hours.
Source: 5.3.3.1.4 RM-493-026 PK Report (Cohort 7, March 2021) In-Text Table 1.

最高用量 5 mg QD の反復投与時に AUC のわずかな増加が認められた。Week 1 の Day 1 での用量で換算した $AUC_{tau}$ の平均値は 575 ng*h/mL であり、5 mg を 4 週間 QD 投与後の Week 12 では 684 ng*h/mL であった。蓄積比の平均値は、$C_{max}$ で 1.09、$AUC_{tau}$ で 1.18 であった。定常状態での $CL_{ss}/F$ の平均値は 7.68 L/h、見かけの分布容積（$V_Z/F$）の平均値は 86.3 L であった。

完全な PK データは、RM-493-026 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.3.1.4 RM-493-026 PK Report）。

### 2.7.2.2.1.1.2.7 RM-493-032 試験（QTc 評価、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤）

**試験デザイン及び方法**

本試験は、肥満を有する健康な被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、3 群、並行群間試験であり、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を QD 皮下投与したときの治療濃度及び治療濃度より高い setmelanotide 濃度が QTcF 間隔に及ぼす影響をプラセボ及び陽性対照と比較して評価した。

約 72 例の健康成人被験者を以下の 3 つの治療群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付けした。

- Day 1～16 に setmelanotide を皮下投与（Day 1～7 は 2 mg QD、Day 8～10 は 3 mg QD、Day 11～13 は 5 mg QD、Day 14～16 は 7 mg QD）、Day 10 及び 16 にプラセボを経口投与
- Day 1～16 にプラセボを皮下投与、Day 10 にモキシフロキサシンを経口投与、Day 16 にプラセボを経口投与
- Day 1～16 にプラセボを皮下投与、Day 10 にプラセボを経口投与、Day 16 にモキシフロキサシンを経口投与

Setmelanotide 及び moxifloxacin 濃度測定用の血液検体は、Day 10 及び Day 16 の投与前及び投与後 24 時間にわたって採取した。

**結果**

Setmelanotide を QD 皮下投与した 23 例での PK パラメータを表 2.7.2-6 に示す。Day 10 及び Day 16 での投与後 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（$AUC_{last}$）は、$AUC_{tau}$ と高度に類似していた。用量調整した（DN）$C_{max}$、DN $AUC_{last}$ 及び DN $AUC_{tau}$ は、いずれも Day 10 及び Day 16 で同程度であった。$t_{max}$ の中央値は Day 10 及び Day 16 ともに 7.0 時間であった。

CL/F の平均値（CV%）は、Day 10 で 5.395 L/h（17.8%）、Day 16 で 4.972 L/h（18.2%）と同程度であった。同様に $V_Z$/F の平均値（CV%）も、Day 10 で 53.03 L（19.8%）、Day 16 で 55.05 L（18.8%）と同程度であった。

表 2.7.2-6　最高 7 mg を QD 投与したときの setmelanotide の PK パラメータ
（RM-493-032 試験）

| **$C_{max}$ (ng/mL)** | **DN $C_{max}$ (ng/mL)** | **$t_{max}$ (h)** | **$AUC_{tau}$ (ng*h/mL)** | **DN $AUC_{tau}$ (ng*h/mL)** | **$AUC_{last}$ (ng*h/mL)** | **DN $AUC_{last}$ (ng*h/mL)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Day 10 (3.0 mg, n=23)** | | | | | | |
| 45.18 (29.6) | 15.06 (29.6) | 7.02 (4.05, 11.99) | 575.6 (19.9) | 191.9 (19.9) | 573.9 (20.0) | 191.3 (20.0) |
| **Day 16 (7.0 mg, n=21)** | | | | | | |
| | | | | | | |
| 109.1 (28.4) | 15.59 (28.4) | 7.03 (4.03, 10.00) | 1456 (20.0) | 208.0 (20.0) | 1454 (19.9) | 207.7 (19.9) |

Abbreviations: $AUC_{last}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; $AUC_{tau}$=area under the plasma concentration-time curve during the doing interval; $C_{max}$=maximum plasma concentration; DN=dose normalized; n=number of observations with non-missing values; $t_{max}$=time to maximum plasma concentration
Values are presented as arithmetic mean (%CV) for all parameters except $t_{max}$ which is presented as median (min, max).
Note: subjects received SC setmelanotide 2 mg from Days 1 to 7; 3 mg from Days 8 to 10; 5 mg from Days 11 to 13; and 7 mg from Days 14 to 16.
Source: 5.3.4.1.2 RM-493-032 Table 14.2.3.3

完全な PK データは、RM-493-032 試験 CSR に示す（5.3.4.1.2 RM-493-032 CSR）。

## 2.7.2.2.1.2 RDO 患者を対象とした試験

RDO 患者を対象とした 10 試験（RM-493-010 試験、RM-493-011 試験、RM-493-012 試験、RM-493-014 試験、RM-493-015 試験、RM-493-022 試験、RM-493-023 試験、RM-493-033 試験、RM-493-034 試験及び RM-493-040 試験）で PK を評価しており、その結果を以下に要約する。これらの試験では setmelanotide を 0.5～3.0 mg/日の範囲で投与し、2 歳以上の幅広い年齢層の患者での PK を評価した。

### 2.7.2.2.1.2.1 HO 患者を対象とした試験

HO 患者を対象とした臨床試験では被験薬として setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（保存剤添加）を QD 皮下注射で投与した。

#### 2.7.2.2.1.2.1.1 RM-493-022 試験（長期継続投与試験、HO 患者）

**試験デザイン及び方法**

本試験は最長 5 年間の LTE 試験であり、レプチン-メラノコルチン経路の MC4R の上流の遺伝子異常及びその他の異常による稀な遺伝性、症候性又は後天性の肥満疾患を有する被験者を対象とした先行試験を完了した被験者を対象に、setmelanotide 投与を継続したときの安全性及び忍容性を評価することを目的とした。

本試験は先行試験での投与を完了し、setmelanotide 投与の継続を希望する被験者を組入れ対象とした。本試験の Visit 1 は先行試験の最終来院を兼ねており、原則として先行試験から本試験への移行時に投与の中断は生じなかった。

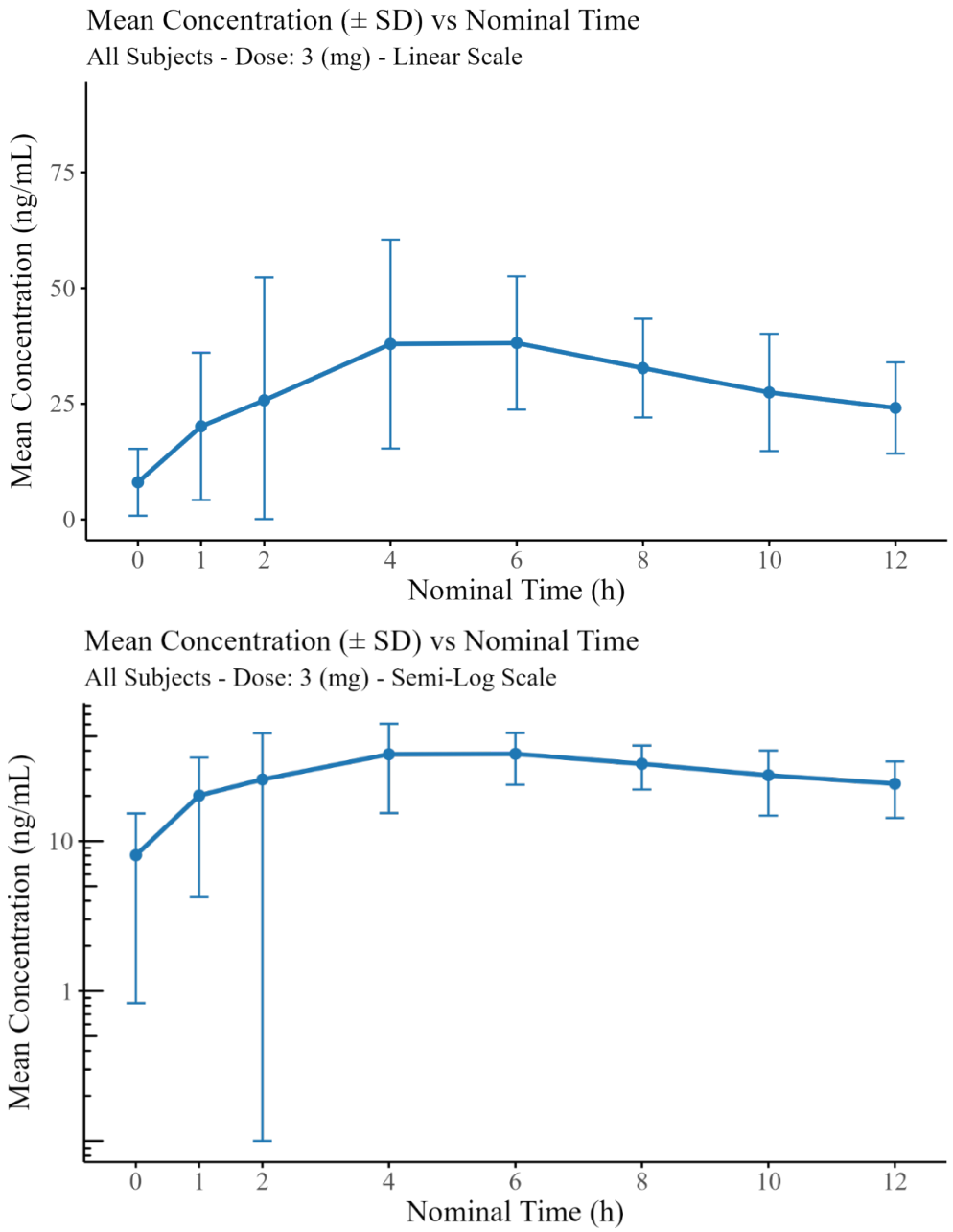
Setmelanotide の安定用量（連続して 4 週間、同一用量を投与）を維持していた HO 患者のサブセットを対象として、追加の PK 評価用血液検体を投与前、並びに投与後 1、2、4、6、8、10 及び 12 時間（少なくとも投与後 1、2、4、6 及び 12 時間後）に採取した。

**結果**

本項では HO 患者での PK の結果を要約し、全被験者でのトラフ濃度（$C_{trough}$）は 2.7.2.2.1.2.2.6 項に示す。

サブスタディに参加した HO 患者での血漿中 setmelanotide 濃度の平均値（± SD）－時間プロファイルを線形スケール及び片対数スケールを用いて図 2.7.2-2 に示す。

図 2.7.2-2　サブスタディに参加した HO 患者での平均（SD）血漿中 setmelanotide 濃度－時間プロファイル：線形スケール（上）及び片対数スケール（下）（RM-493-022 試験）




Source: 5.3.5.2.2 RM-493-022 PK Report Figure 7.3.3

安定用量として 3 mg を投与されている HO 患者のサブセットでの PK パラメータは良好に特徴づけられた（表 2.7.2-7）。血漿中 setmelanotide 濃度の $t_{max}$ の中央値は投与後 5 時間であり、最終測定可能時点（$t_{last}$）の中央値は投与後 12 時間であった。$AUC_{last}$、$AUC_{\infty}$、$C_{max}$、及び最終測定可能時点の濃度（$C_{last}$）の幾何平均値は、それぞれ 340 ng*h/mL、448 ng*h/mL、35.7 ng/mL 及び 19.3 ng/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は 6.47 時間であった。

表 2.7.2-7 サブスタディに参加した HO 患者での PK パラメータ（RM-493-022 試験）

| Statistic | $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | $AUC_{\infty}$ (ng*h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $C_{last}$ (ng/mL) | $t_{last}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 7 [a] | 3 [b] | 8 | 8 | 8 | 8 | 3 [b] |
| Mean | 365 | 534 | 42.9 | 5.25 | 22.2 | 10.8 | 6.47 |
| SD | 129 | 316 | 23.7 | 2.82 | 10.6 | 3.54 | 2.54 |
| CV% | 35.4 | 59.2 | 55.4 | 53.6 | 47.5 | 32.9 | 39.3 |
| Min | 146 | 181 | 9.01 | 2.00 | 6.25 | 2.00 | 3.87 |
| Median | 398 | 631 | 45.4 | 5.00 | 22.4 | 12.0 | 6.58 |
| Max | 549 | 790 | 85.8 | 10.0 | 38.3 | 12.0 | 8.95 |
| Geometric Mean | 340 | 448 | 35.7 | NC | 19.3 | NC | 6.11 |

Abbreviations: $AUC_{\infty}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity; $AUC_{last}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; $C_{max}$=maximum plasma concentration; CV%=Coefficient of Variation; HO=Hypothalamic obesity Min=Minimum, Max=Maximum; N=Number of observations; NC=Not calculated SD=Standard Deviation ;$t_{1/2}$=terminal elimination half-life; $t_{last}$=time of the last quantifiable concentration; $t_{max}$=time to maximum plasma concentration

a $AUC_{last}$ was excluded from descriptive statistics for Subject 44-001 since only 0 to 2 hours samples were available

b If $\lambda_z$ could not be measured (e.g.: fewer than 3 non-zero concentrations in the terminal elimination phase or Rsq adjusted <0.8), the PK parameters derived from $\lambda_z$ were not included in the summary statistics and half-life was not calculated.

Source: 5.3.5.2.2 RM-493-022 PK Report Table 7.1.4

完全な PK データは、RM-493-022 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.2.2 RM-493-022 CSR, Appendix 16.2.5 PK Report）。

### 2.7.2.2.1.2.1.2 RM-493-040 試験（日本人を含む HO 患者、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）

**試験デザイン及び方法**

本試験は 4 歳以上の後天性 HO 患者を対象とした第 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り、被験者を setmelanotide 又はプラセボを投与する群に 2：1 の比で無作為割付けし、setmelanotide の有効性及び安全性を評価した。本試験は、北米、欧州及び日本の最大 35 施設で約 120 例（日本の施設から少なくとも 12 例）を組み入れる予定であった。

本試験は、最長 8 週間のスクリーニング期間、最長 60 週間の投与期間、及び投与終了時（EOT）来院から約 2 週間後の安全性追跡調査来院で構成され、被験者ごとの試験期間は最長 70 週間であった。最長 60 週間の投与期間中、試験に参加した被験者は約 4 週間ごとに外来訪問又は在宅での遠隔診療によって有効性及び安全性の評価を受けた。

すべての被験者に対して開始用量として setmelanotide 0.5 mg 又はプラセボを QD 投与した。投与開始後は被験者の年齢及び体重に基づいて規定した投与方法に従って、被験者ごとの治療用量に到達するまで約 1 週間ごとに 0.5 mg 又は 1 mg ずつ漸増した。体重が 20 kg 未満の被験者は最短 2 週間で治療用量に到達可能であり、大半の被験者は 4 週間～最長 8 週間で治療用量に到達した。用量の漸増間隔は忍容性に応じて 2 週間ごとに延長可能であった。

EOT 来院は、計画された 52 週間（治験薬投与の最終週）の治療レジメンを終了後に実施した。52 週間の治療レジメンを終了して EOT 来院時評価を完了した被験者は、非盲検の LTE 試験に移行又は LTE 試験が開始されていない場合は非盲検で setmelanotide を投与するブリッジング来院に参加することが可能であった。

血漿中 setmelanotide の PK については、すべての被験者を対象に、Day 1、Week 12、Week 24 及び EOT 来院時（治療用量で 52 週間投与後）の治験薬投与前又は投与中止時に血液検体を採取し、トラフ濃度を評価した。

日本人 HO 患者に対しては、24 時間 PK プロファイル評価のため、Week 1 及び治療用量で 4 週間以上投与後の投与前後（表 2.7.2-8 に示す時点）に追加の血液検体採取を行った。2 回目（すなわち、治療用量で 4 週間以上投与後）の 24 時間 PK プロファイル評価用の検体採取時期は治験担当医師が決定した。

**表 2.7.2-8　日本人 HO 患者での PK 評価用検体の追加採取時点（RM-493-040 試験）**

| Time | Age (years) | Pre-dose | 1 hr | 2 hr | 4 hr | 6 hr | 8 hr | 10 hr | 12 hr | 24 hr |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Day 1 (Week 1) | ≥12 | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| | <12 | X | | | | X | | X | | X |
| +4 Weeks on Therapeutic Dose | ≥12 | X | X | X | X | X | X | X | X | |
| | <12 | X | | | | X | | X | | |

$C_{trough}$ 及び DN $C_{trough}$ は、すべての被験者を対象に各来院時に測定した。

PK 評価用検体を広範に採取した日本人 HO 患者では、データが許す限り、$AUC_{last}$、$C_{last}$、$t_{last}$、$C_{max}$、$t_{max}$、$C_{trough}$、DN $AUC_{last}$、DN $C_{max}$ 及び DN $C_{last}$ を算出した。

**結果（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点）**

本項で示すノンコンパートメント解析は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに得られたデータを用いて実施した。ノンコンパートメント解析は、日本人患者の EOT 来院が完了した時点で全データを用いて更新した。

非日本人患者では、いずれの年齢群でも Visit 1（0.5 mg 投与）での $C_{trough}$ の平均値は一貫して定量下限未満であった。最大 3 mg への増量に伴って、$C_{trough}$ は来院ごとに段階的に上昇した。

- 12 歳未満：$C_{trough}$ の個別値は Visit 4 で 1.59～17.1 ng/mL、Visit 7 で 0.00～64.8 ng/mL、EOT で 1.00～67.9 ng/mL
- 12 歳以上 18 歳未満：$C_{trough}$ の個別値は Visit 4 で 0.00～27.6 ng/mL、Visit 7 で 0.00～64.9 ng/mL、EOT で 1.23～25.3 ng/mL
- 18 歳以上：$C_{trough}$ の個別値は Visit 4 で 0.00～47.0 ng/mL、Visit 7 で 0.00～55.2 ng/mL、EOT で 0.00～108 ng/mL
- 年齢依存的な傾向は認められず、いずれの用量でも $C_{trough}$ は概ね同程度であった。用量別の $C_{trough}$ の平均値は、0.5 mg 投与では Visit 4 の 1.32 ng/mL から Visit 7 で 1.98 ng/mL、EOT で 12.2 ng/mL に増加した。1 mg 投与では Visit 4 の 1.45 ng/mL から Visit 7 で 6.65 ng/mL、EOT で 13.9 ng/mL に増加した。1.5 mg 投与では Visit 4 での $C_{trough}$ の平均値は 8.43 ng/mL であった。2 mg 投与では Visit 4 の 4.70 ng/mL から Visit 7 で 9.55 ng/mL に増加した。2.5 mg 投与では Visit 4 の 3.82 ng/mL から Visit 7 で 12.6 ng/mL に増加した。3 mg 投与では Visit 4 の 8.52 ng/mL から Visit 7 で 10.9 ng/mL、EOT で 20.0 ng/mL に増加した。
- いずれの年齢群でも、非日本人患者の Visit 1 での DN $C_{trough}$ の平均値は定量下限未満であ

り、Visit 4 では 0.18～28.6 ng/mL/mg、Visit 7 では 0.58～22.1 ng/mL/mg、EOT では 0.20～215 ng/mL/mg の範囲であった。

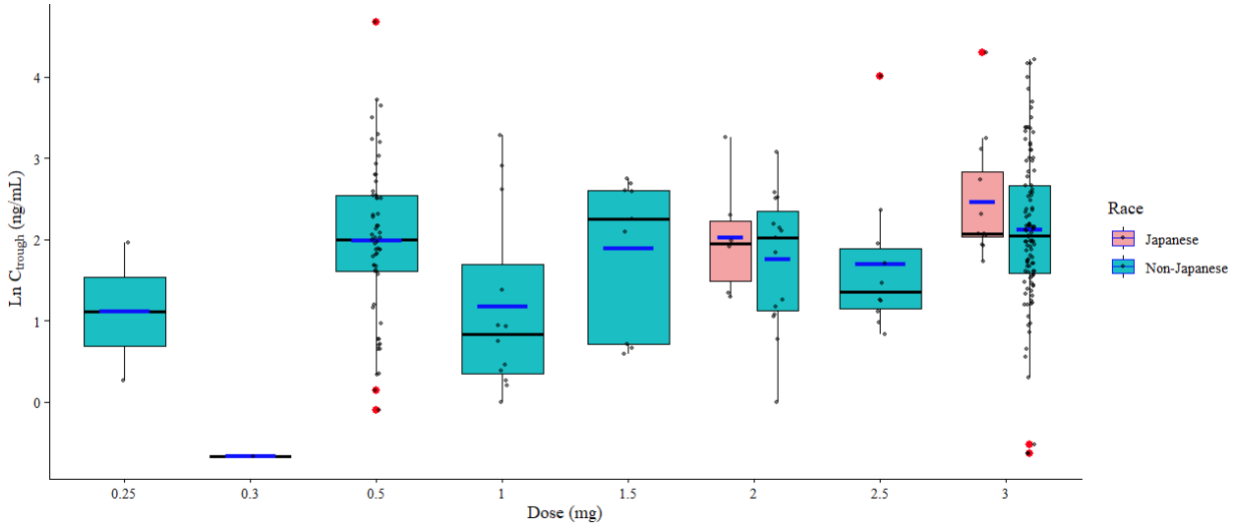
- 一部のデータでばらつきは認められたものの、$C_{trough}$ は年齢群間で概ね一貫していた。Visit 4 では用量比を下回り、Visit 7 では概ね用量比例的な増加が示されたが、EOT ではデータが限られており変動が大きかったため、明確な判断は困難であった。

すべての年齢群（12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）で Visit 4 から Visit 7 に $C_{trough}$ の緩やかな増加が認められ、setmelanotide の反復投与によるわずかな蓄積が示唆された。Visit 7 以降に $C_{trough}$ の更なる増加は認められず、Visit 7 までに定常状態がほぼ達成されたことが示された。EOT での $C_{trough}$ の解釈は、用量調整による交絡のため、蓄積が継続していることを示す根拠とはならなかった。

18 歳以上の日本人患者では、0.25 mg から 3.0 mg への用量増加に伴い $C_{trough}$ 値は上昇した。Visit 4、Visit 7 及び EOT での $C_{trough}$ の平均値はそれぞれ定量下限未満～15.5 ng/mL、0.50～26.0 ng/mL 及び 5.60～74.0 ng/mL の範囲であった。いずれの用量でも年齢依存的な傾向は認められず、$C_{trough}$ は概ね同程度であった。用量別の $C_{trough}$ の平均値は、2.0 mg 投与では Visit 4 の 4.94 ng/mL から Visit 7 で 16.4 ng/mL に、3 mg 投与では Visit 4 の 9.57 ng/mL から Visit 7 で 11.8 ng/mL、EOT で 28.4 ng/mL に増加した。日本人患者の DN $C_{trough}$ の平均値は Visit 4 で 2.52 ng/mL/mg、Visit 7 で 4.83 ng/mL/mg、EOT で 8.56 ng/mL/mg であった。全体として、2 mg 及び 3 mg 投与では来院ごとに $C_{trough}$ の平均値が増加し、薬物蓄積と一致する結果であった。用量レベル内での来院間の曝露量は概ね同程度であり、EOT でより高い $C_{trough}$ の平均値が認められたが、症例数が限られており、記述的な解析であることに留意が必要である。

日本人及び非日本人患者での用量別トラフ濃度のボックスプロットを図 2.7.2-3 に示す。用量別の $C_{trough}$ は、日本人と非日本人で概ね類似していた。ばらつきはあるものの、曝露量に一貫した又は顕著な差異は認められなかった。

**図 2.7.2-3　日本人及び非日本人患者での用量別トラフ濃度のボックスプロット**




All Visits were pooled by dose level, End of Treatment (EOT) and Early Treatment Termination (ETT) Visits were excluded

for the purpose of box plot presentation. Median and mean values are presented by red and blue lines, respectively. The box represents the interquartile range (IQR), spanning from the first quartile (Q1) to the third quartile (Q3). Red circles beyond the whiskers indicate statistical outliers.

PK 評価用血液検体を広範に採取した日本人部分集団での PK パラメータは、検討したすべての用量（0.3～3.0 mg）で良好に特徴付けられた（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR, Final PK report, Listing 7.2.3）。日本人患者での用量別及び評価時点別の PK パラメータを表 2.7.2-9 に示す。

表 2.7.2-9　日本人患者での用量別及び評価時点別の PK パラメータ（RM-493-040 試験、PK パラメータ解析対象集団）

| Race | Treatment | Dose (mg) | Age Group | Visit (Week) | Statistics | $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $C_{last}$ (ng/mL) | $t_{last}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Japanese | Setmelanotide QD | 0.30 | ≥ 18 Years | 6 | N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | | | Mean | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | SD | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | CV% | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Min | 36.8 | 3.73 | 2.00 | 2.07 | 12.0 |
| | | | | | Median | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Max | 36.8 | 3.73 | 2.00 | 2.07 | 12.0 |
| | | | | | Geo. Mean | NC | NC | NC | NC | NC |
| Japanese | Setmelanotide QD | 0.50 | ≥ 18 Years | 1 | N | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | | | | | Mean | 71.0 | 6.80 | 6.00 | 1.57 | 18.8 |
| | | | | | SD | 18.8 | 1.49 | 2.39 | 0.603 | 5.60 |
| | | | | | CV% | 26.5 | 22.0 | 39.8 | 38.5 | 29.9 |
| | | | | | Min | 39.8 | 5.06 | 2.00 | 1.05 | 12.0 |
| | | | | | Median | 73.6 | 6.87 | 6.00 | 1.29 | 22.5 |
| | | | | | Max | 94.2 | 9.58 | 10.0 | 2.56 | 23.0 |
| | | | | | Geo. Mean | 68.5 | 6.66 | 5.49 | 1.47 | 17.9 |
| Japanese | Setmelanotide QD | 2.00 | ≥ 18 Years | 6 | N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | | | Mean | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | SD | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | CV% | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Min | 247 | 32.3 | 4.00 | 9.51 | 12.0 |
| | | | | | Median | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Max | 247 | 32.3 | 4.00 | 9.51 | 12.0 |
| | | | | | Geo. Mean | NC | NC | NC | NC | NC |

| Race | Treatment | Dose (mg) | Age Group | Visit (Week) | Statistics | $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $C_{last}$ (ng/mL) | $t_{last}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Japanese | Setmelanotide QD | 2.00 | ≥ 18 Years | 12 | N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | | | Mean | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | SD | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | CV% | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Min | 441 | 51.1 | 6.00 | 29.9 | 12.0 |
| | | | | | Median | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Max | 441 | 51.1 | 6.00 | 29.9 | 12.0 |
| | | | | | Geo. Mean | NC | NC | NC | NC | NC |
| Japanese | Setmelanotide QD | 3.00 | ≥ 18 Years | 4 | N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | | | Mean | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | SD | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | CV% | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Min | 363 | 48.3 | 7.00 | 22.0 | 11.0 |
| | | | | | Median | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Max | 363 | 48.3 | 7.00 | 22.0 | 11.0 |
| | | | | | Geo. Mean | NC | NC | NC | NC | NC |
| Japanese | Setmelanotide QD | 3.00 | ≥ 18 Years | 5 | N | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | | | | | Mean | 343 | 41.5 | 7.00 | 26.6 | 11.5 |
| | | | | | SD | 3.56 | 3.01 | 1.41 | 5.18 | 0.707 |
| | | | | | CV% | 1.04 | 7.26 | 20.2 | 19.5 | 6.15 |
| | | | | | Min | 341 | 39.4 | 6.00 | 22.9 | 11.0 |
| | | | | | Median | 343 | 41.5 | 7.00 | 26.6 | 11.5 |
| | | | | | Max | 346 | 43.6 | 8.00 | 30.2 | 12.0 |
| | | | | | Geo. Mean | 343 | 41.4 | 6.93 | 26.3 | 11.5 |
| Japanese | Setmelanotide QD | 3.00 | ≥ 18 Years | 6 | N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | | | Mean | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | SD | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | CV% | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Min | 552 | 56.2 | 6.00 | 29.1 | 13.0 |
| | | | | | Median | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Max | 552 | 56.2 | 6.00 | 29.1 | 13.0 |
| | | | | | Geo. Mean | NC | NC | NC | NC | NC |

| Race | Treatment | Dose (mg) | Age Group | Visit (Week) | Statistics | $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $t_{max}$ (h) | $C_{last}$ (ng/mL) | $t_{last}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Japanese | Setmelanotide QD | 3.00 | ≥ 18 Years | 12 | N | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | | | | | Mean | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | SD | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | CV% | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Min | 492 | 53.9 | 8.00 | 27.0 | 12.0 |
| | | | | | Median | NC | NC | NC | NC | NC |
| | | | | | Max | 492 | 53.9 | 8.00 | 27.0 | 12.0 |
| | | | | | Geo. Mean | NC | NC | NC | NC | NC |

N = Number of observations, SD = Standard deviation, CV = Coefficient of variation, Geo. = Geometric, NC = Not calculated, QD = Once daily
NC = Not calculated; QD = Once daily
For discussion of PK parameters where N=1 the individual value will be used in place of the mean value.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 PK Noncompartmental Analysis through 20-Feb-2026; Table 7.1.4

全用量範囲及び来院を通じて、$t_{max}$ の個別値は 2.00～10.0 時間、$t_{last}$ の個別値は 11.0～23.0 時間の範囲であった。

全身曝露量は、評価した用量範囲全体にわたり、概ね用量比例的に増加した。$AUC_{last}$ は、0.3 mg 投与時（Visit 6）の 36.8 h*ng/mL から 0.5 mg 投与時（Visit 1）の幾何平均値 68.5 h*ng/mL、2.0 mg 投与時（Visit 6）の 247 h*ng/mL に増加した。また、$C_{max}$ は 0.3 mg 投与時の 3.73 ng/mL から 0.5 mg 投与時の幾何平均値 6.66 ng/mL、2.0 mg 投与時の 32.3 ng/mL に増加した。3.0 mg 投与時（Visit 4）の曝露量はこの傾向と一貫しており、$AUC_{last}$ は 363 h*ng/mL、$C_{max}$ は 48.3 ng/mL で、曝露量は概ね用量比例的に増加した。

反復投与により、$AUC_{last}$ の平均値は Visit 6 の 247 h*ng/mL から Visit 12 の 441 h*ng/mL に増加し（蓄積比：約 1.8）、$C_{max}$（32.3～51.1 ng/mL）及び $C_{last}$（9.51～29.9 ng/mL）の平均値も同様に増加した。この増加は 2.0 mg 投与で最も顕著であった。一方、3.0 mg 投与では、$AUC_{last}$（343～552 h*ng/mL）、$C_{max}$（41.5～56.2 ng/mL）、及び $C_{last}$（22.0～29.1 ng/mL）の平均値は Visit 4、5、6、及び 12 を通じて同程度であり、推定蓄積比は約 1.0～1.2 であったことから、最高用量での更なる蓄積は限定的であることが示唆された。

Setmelanotide の各用量レベルにわたり、年齢とトラフ濃度との関連は認められず、回帰分析での傾きは 0 に近く、調整済み決定係数はいずれも低いか負の値であり、統計学的に有意な相関は認められなかった（いずれも $p>0.05$）。BMI は、ほとんどの用量レベル及び全体解析で、トラフ濃度との統計学的に有意な相関は認められず、調整済み決定係数は概ね低く、傾きは 0 に近かった。1.0 mg 投与時では、BMI とトラフ濃度の間に統計学的に有意な逆相関が認められたが（傾き= -0.13、調整済み決定係数=0.46、$p=0.0096$）、この結果は他の用量レベルでは認められなかった。以上より、回帰分析の結果、トラフ濃度の個体間変動は年齢又は BMI によるものではなく、また 1.0 mg 投与時のみで認められた所見は、一貫した共変量の影響を示すものではなく限られた症例数が影響している可能性が高いと考えられた。

用量で標準化したトラフ濃度は、被験者の性別及び人種の共変量間で概ね同程度であり、性別及び人種が曝露量に及ぼす影響は認められなかった。

以上より、各用量レベルにわたり、曝露量と年齢及び BMI の共変量との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。1.0 mg 投与時に BMI と曝露量の間に注目すべき負の相関が認められたが、この所見は他の用量レベルでは認められなかった。また、$C_{trough}$ は性別及び人種の部分集団間で同程度であり、用量で標準化したトラフ濃度に意味のある差異は認められなかった。全体として、これらの所見は、setmelanotide の PK プロファイルが人口統計学的部分集団にわたって概ね予測可能であることを支持するものであった。

したがって、これらのデータから、setmelanotide が用量、来院、年齢群及び民族にわたって予測可能かつ十分に特徴付けられた PK を示したことが示唆された。曝露量は、用量の増加及び時間の経過とともに増加し、概ね用量比例的な PK を示し、定常状態で予測される蓄積と一貫していた。また、日本人被験者と非日本人被験者の間及び年齢群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。これらの結果より、年齢又は人種に基づく用量調整を必要としない、統一した投与ストラテジーが支持された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの完全な PK データは、RM-493-040 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.1.1-1 RM-493-040 CSR, Appendix 16.2.5 PK Report）。

### 2.7.2.2.1.2.2 その他の RDO 患者を対象とした試験

Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤は QD 皮下注射で投与する製剤であり、以下に示す RDO 患者を対象に実施したすべての臨床試験で使用した。保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤の PK 比較の結果は 2.7.2.3.2 項に示す。

#### 2.7.2.2.1.2.2.1 RM-493-010 試験（プラダー・ウィリー症候群）

**試験デザイン及び方法**

本試験は、BMI が 27 kg/m$^2$ 以上のプラダー・ウィリー症候群（PWS）を有する被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。本試験は連続した 4 期で構成された。Period 1 は、2 週間の単盲検、プラセボ投与のベースライン期間であった。Period 2 は、4 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間期（主要解析の評価期間）であり、被験者をプラセボ又は 2 用量の setmelanotide のいずれかを投与する群に 2：1：3 の比で無作為割付けした。Period 3 は、2 週間の無作為化、二重盲検、離脱期間であり、2 用量の setmelanotide 群のそれぞれ半数は同用量の setmelanotide 投与を継続し、残りの半数はプラセボ投与に切り替えた。また、プラセボ群の半数は、対応する用量／容量の setmelanotide 投与に切り替えた。Period 4 は任意参加の 2 週間の非盲検、延長期間であり、最初の 3 期を完了した被験者は setmelanotide 投与を受けることが可能であった。Setmelanotide の用量は、0.5 mg、1.5 mg 及び 2.5 mg の 3 用量を評価した。

トラフ濃度測定用の血液検体を Day 1、Day 42 及び Day 70 の投与前に採取し、サブスタディとして実施した任意の PK 試験に参加した被験者では Day 63 から Day 69 のいずれかの日に 24 時間の血液検体採取を実施した。また、免疫原性評価用の血液検体を投与前、Day 56 及びフォローアップ時に採取した。

**結果**

Setmelanotide 群の 20 例から Day 42（setmelanotide を 4 週間 QD 皮下投与後）のトラフ濃度が得られた。トラフ濃度は概ね用量に比例しており、用量別の平均値は 0.5 mg で 0.85 ng/mL（3 例）、1.5 mg で 3.02 ng/mL（10 例）、2.5 mg で 5.81 ng/mL（7 例）であった。

サブスタディでは 8 例から setmelanotide 投与時の定常状態における PK パラメータが得られ、用量別の被験者数は 1.5 mg QD が 1 例、2.5 mg QD が 7 例であった。1.5 mg 投与の被験者数が少ないため、本項では 2.5 mg のデータのみを示す。皮下投与後の血漿中 setmelanotide 濃度は徐々に上昇し、$C_{max}$ の平均値は 39.1 ng/mL（CV：31.3%）に達した。$t_{max}$ の中央値は 6 時間（範囲：5.95～10.15 時間）、$AUC_{tau}$ の平均値は 569.4 ng*h/mL（5 例）であった。血漿中濃度の $t_{1/2}$ の平均値は 8.29 時間であり、$t_{1/2}$ に基づいて推定した $R_{AC}$ は 1.17（5 例）であった。

完全な PK データは、RM-493-010 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.4.1 RM-493-010 CSR, Appendix 16.1.9.2 PK Report）。

### 2.7.2.2.1.2.2.2 RM-493-011 試験（医師主導試験）

**試験デザイン及び方法**

本試験はドイツ連邦医薬品医療機器庁（Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte：BfArM）の承認のもと、ドイツで実施した医師主導、第 2 相、非無作為化、非盲検、非対照試験であり、長期安全性を調査する延長期間も設けた。本試験は第 1 期～第 3 期とその後に最長 2 年間の延長期間で構成された。第 1 期は 2 日間のベースライン期、第 2 期は約 2～4 週間の用量漸増期であり、0.5 mg から投与を開始して最高至適用量である 2.0 mg（小児）又は 3.0 mg（成人）まで約 1 週間ごとに 0.5 mg ずつ増量した。第 3 期は維持用量期であり、至適用量を投与した。投与期間は用量漸増期を含めて約 12～13 週間であった。

**結果**

POMC 欠損症 2 例、LEPR 欠損症 3 例及び POMC 遺伝子座でのエピジェネティック異常 2 例の合計 7 例を対象に 2 用量（1.5 mg：6 例、2.0 mg：3 例）での PK パラメータを算出した。

$t_{max}$ の中央値は 2 用量で 3.5～4.1 時間であった。血漿中 setmelanotide の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の平均値は、1.5 mg 投与後でそれぞれ 24.8 ng/mL 及び 111 ng*h/mL、2.0 mg 投与後でそれぞれ 28.1 ng/mL 及び 153 ng*h/mL であり、1.5 mg 投与後と比較して 2.0 mg 投与後はやや高値であった。$C_{trough}$ の平均値は、1.5 mg 及び 2.0 mg のいずれも同一の 4.38 ng/mL であった。2 用量の $C_{trough}$ が一致した原因は、データのばらつきの大きさ（CV はそれぞれ 104%及び 86.8%）と症例数の少なさ（それぞれ 6 例及び 3 例）に起因する可能性が考えられた。

完全な PK データは、RM-493-011 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.4.2 RM-493-011 CSR, Appendix 16.1.9 PK Report）。

### 2.7.2.2.1.2.2.3 RM-493-012 試験（POMC/PCSK1）

**試験デザイン及び方法**

本試験は、POMC 欠損症による肥満を有する患者を対象とした第 3 相、非盲検、ピボタル試験であり、setmelanotide 長期投与（約 1 年間）の有効性を評価した。本試験には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 POMC 欠損肥満と診断された 6 歳以上の男女の患者を組み入れた。

本試験は非盲検の用量漸増期間とそれに続く非盲検投与期間で構成した。用量漸増期間では被験者ごとの治療用量を設定した。Setmelanotide の開始用量は、成人では 1.0 mg、青年では 0.5 mg であり、至適治療用量又は承認された最大用量に到達するまで 2 週間ごとに 0.5 mg ずつ増量した。承認された最大用量は、米国、英国及びオランダでは 3.0 mg、ドイツ及びフランスでは 2.5 mg であった。Setmelanotide を至適治療用量又は最大用量で合計 12 週間投与する非盲検投与期間と、それに続く 8 週間の二重盲検離脱期間、並びに至適治療用量又は最大用量を 32 週

間投与する非盲検投与期間を設定した。離脱期間にはプラセボ又は setmelanotide のいずれかを 4 週間投与した後、他方の治験薬を 4 週間投与した。その後、至適治療用量又は最大用量の setmelanotide を 32 週間追加投与した。

本試験では血漿中トラフ濃度を測定するために血液検体を採取した。また、すべての被験者を対象に 8 時間 PK プロファイル評価用の血液検体を採取し、一部の被験者を対象に 24 時間 PK プロファイル評価用の血液検体を採取した。

**結果**

PK データを 12 例（青年 4 例、成人 4 例及び小児 4 例）から取得し、全例で 1 つ以上の 8 時間 PK プロファイルが得られた。2 例では 4 回の来院時に 24 時間 PK プロファイルが得られた。1 例では Visit 3 から Visit 13 まで期間に継続して 2.0 mg 投与時の 10 倍に相当する異常に高い setmelanotide 濃度が認められ、調査を行ったが原因はわからなかった。明確性を保つため、すべての結果はこの異常値を除外して示す。異常値を含むデータの一覧は PK 報告書（5.3.5.4.3 RM-493-012 CSR, Appendix 16.1.9 PK Report）に示す。

用量別の PK パラメータを表 2.7.2-10 に示す。

すべての被験者で setmelanotide の曝露量は 0.5～2.0 mg の用量範囲で増加した。$C_{max}$ 及び $AUC_{0-8}$ の増加は 0.5～2.5 mg の用量増加と比較してやや低く、0.5 mg から 2.5 mg への 5 倍の用量増加に対して、$C_{max}$ は 3.77 倍、$AUC_{0-8}$ は 3.61 倍の増加であった。Setmelanotide の $C_{trough}$ の平均値の増加は 0.5～2.5 mg の範囲で用量増加と比較して高かった。用量比例性の結果は 2.7.2.3.1 項に示す。

小児（10～11 歳）での setmelanotide の曝露量は、青年（15～17 歳）及び成人と比較して高値であった。これは小児の体重（57.5～99.3 kg）が青年（103.5～139.8 kg）及び成人（114.8～186.2 kg）と比較して低いことに起因すると考えられた。青年での $C_{max}$ 及び AUC は、成人と比較してそれぞれ約 21%～27%高かった。

成人、小児及び青年での setmelanotide の $C_{trough}$ は、1.0 mg 投与時及び 1.5 mg 投与時のいずれでも概ね同程度であった。小児での 2.0 mg 投与時の $C_{trough}$ の平均値は成人と比較して低かったが、全用量を通して年齢が $C_{trough}$ に及ぼす変化に一貫した傾向は認められなかった。

本試験で認められた製剤への保存剤添加の影響を PK 報告書に示し、試験を通して認められた保存剤添加の影響を 2.7.2.3.2 項に示す。

完全な PK データは、RM-493-012 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.4.3 RM-493-012 CSR, Appendix 16.1.9 PK Report）。

表 2.7.2-10　用量別の PK パラメータ（RM-493-012 試験）

| | Dose (mg) | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.500 | | | 1.00 | | | 1.50 | | | 2.00 | | | 2.50 | | |
| **Parameter** | **n** | **Mean** | **CV%** | **n** | **Mean** | **CV%** | **n** | **Mean** | **CV%** | **n** | **Mean** | **CV%** | **n** | **Mean** | **CV%** |
| $t_{max}$ (h) | 4 | 6.07 (5.98-7.92) | | 10 | 5.99 (3.95-8.00) | | 20 | 4.01 (1.00-8.02) | | 6 | 5.38 (1.00-7.00) | | 3 | 7.03 (5.80-8.00) | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4 | 6.47 | 45.7 | 10 | 11.5 | 40.4 | 20 | 22.4 | 22.0 | 6 | 24.5 | 46.2 | 3 | 24.4 | 50.4 |
| $C_{trough}$ (ng/mL) | 6 | 0.715 | 115 | 15 | 1.83 | 84.3 | 61 | 3.10 | 76.5 | 6 | 5.40 | 138 | 7 | 7.26 | 75.0 |
| $AUC_{0-8}$ (ng*h/mL) | 4 | 38.3 | 47.3 | 10 | 66.7 | 41.6 | 20 | 130 | 24.9 | 6 | 143 | 49.4 | 3 | 138 | 52.3 |
| $AUC_{0-24}$ (ng*h/mL) | 0 | NC | NC | 2 | 86.1 | 8.85 | 4 | 185 | 18.5 | 1 | 167 | NC | 1 | 228 | NC |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 4 | 38.3 | 47.3 | 10 | 74.2 | 36.1 | 20 | 147 | 23.3 | 6 | 159 | 38.9 | 3 | 180 | 43.2 |

Abbreviations: AUC=Area under the concentration – time curve from hour 0 to hour 8 (for $AUC_{0-8}$), hour 24 (for $AUC_{0-24}$) and last measured concentration ($AUC_{last}$); $C_{max}$=maximum plasma concentration; $C_{trough}$=trough concentrations; NC=Not calculated; $t_{max}$=time to maximum plasma concentration.
Values are presented as arithmetic mean %CV for all parameters except $t_{max}$ which is presented as median (min, max).
Note: Mean (SD) values for 2.5 mg dose exclude aberrant values for Subject 001-005; mean values for $AUC_{last}$ derived from mostly $AUC_8$ values with a small number of $AUC_{0-24}$ values. For $C_{trough}$, dose represents prior dose.
Source: 5.3.5.4.3 RM-493-012 PK Report Appendix Tables 5 and 9

### 2.7.2.2.1.2.2.4 RM-493-014 試験（RDO 患者を対象としたバスケット試験）

**試験デザイン及び方法**

本試験は、第 2 相、非盲検、非対照、proof-of-concept 試験であり、多数の遺伝性 RDO 疾患のそれぞれに対する setmelanotide の効果を評価した。本試験はバスケットスタディ（basket study）としてデザインされており、早期発症の肥満と重度の肥満及び過食という類似した表現型を有する異なった遺伝的背景の集団での治療効果を同一の手順を用いて評価した。

スクリーニング後、適格と判断された被験者を対象に初期用量 0.5 mg（青年）又は 1.0 mg（成人）から開始し、2 週間ごとに初期には 0.5 mg ずつ、後期には 1.0 mg ずつ増量して、最大用量である 3.0 mg（全被験者）まで漸増した。試験後期では初期用量を 1.0 mg（16 歳未満）又は 2.0 mg（16 歳以上）に変更した。Week 16 まで 3.0 mg の用量で投与を継続した。被験者はその後、setmelanotide の投与を中止するか、非盲検で setmelanotide を投与する LTE 試験（RM-493-022 試験）に参加すること可能であり、実施施設で長期継続 LTE 試験が開始されていない場合は、本試験内でブリッジング来院を通じて最長 1 年間にわたって setmelanotide の継続投与を受けることが可能であった。

治験実施計画書 Amendment 9（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以前は、すべての被験者を対象に 8 時間 PK プロファイル評価のために用量漸増日の投与前及び投与後 1、2、4、6、7 及び 8 時間に血液検体を採取した。また、一部の被験者では投与後 9、10、12 及び 24 時間に追加採取を行い、24 時間 PK プロファイルを評価した。さらに、用量漸増終了から 4、8 及び 12 週間後の投与前に血液検体を採取して血漿中トラフ濃度を測定した。24 時間 PK プロファイルを評価した被験者については、用量漸増終了から 12 週間後にも同様の検体採取を行った。

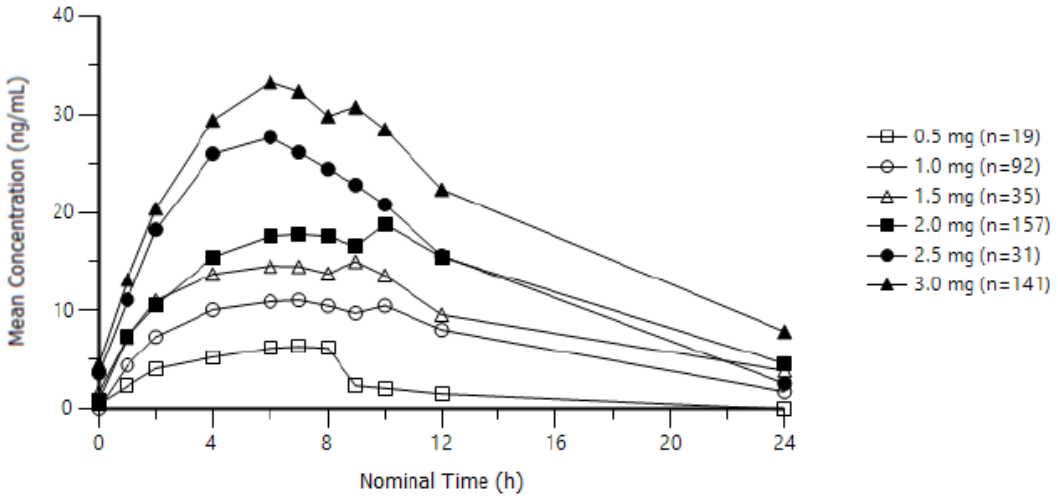
治験実施計画書 Amendment 9 以降は、8 時間 PK プロファイル評価のために Day 1 及び Day 1 から 4 週間後（Week 4）の投与前及び投与後 1、2、4、6、7、8 時間に血液検体を採取した。また、Week 8、Week 12 及び Week 16 の投与前に血液検体を採取して血漿中トラフ濃度を測定した。ブリッジング来院に組み入れた被験者では、12 週間ごとに血液検体を採取して血漿中トラフ濃度を測定した。

**結果**

本試験では 213 例に setmelanotide を投与し、その大多数（86%）は治験実施計画書 Amendment 9 以降に組み入れられた。

用量別の平均血漿中 setmelanotide 濃度－時間プロファイルを図 2.7.2-4 に示す。血漿中 setmelanotide 濃度の平均値は用量増加に伴って上昇した。

図 2.7.2-4　用量別の平均血漿中 setmelanotide 濃度－時間プロファイル（RM-493-014 試験）




Source: 5.3.5.4.4 RM-493-014 PK Report Figure 1

用量別の PK パラメータの要約を表 2.7.2-11 に示す。用量別の $C_{max}$ の平均値は、0.5 mg 投与後の 6.91 ng/mL（$t_{max}$ の中央値：7.00 時間）から 3 mg 投与後の 36.8 ng/mL（$t_{max}$ の中央値：6.20 時間）の範囲であった。$AUC_{0-8}$ の平均値は、0.5 mg 投与後の 43.0 ng*h/mL から 3 mg 投与後の 196 ng*h/mL の範囲であった。$AUC_{last}$ の平均値は、0.5 mg 投与後の 38.3 ng*h/mL から 3 mg 投与後の 206 ng*h/mL の範囲であった。$C_{trough}$ は用量増加に伴って増加し、0.5 mg 投与後の 1.08 ng/mL から 3 mg 投与後の 7.20 ng/mL の範囲であった。

$CL_{SS}/F$ の平均値は、1 mg 投与時の 6.71 L/h から 3 mg 投与時の 13.6 L/h の範囲であり、$V_Z/F$ の平均値は、0.5 mg 投与時の 53.5 L から 1.5 mg 投与時の 124 L の範囲であった。

表 2.7.2-11　用量別の PK パラメータ（RM-493-014 試験）

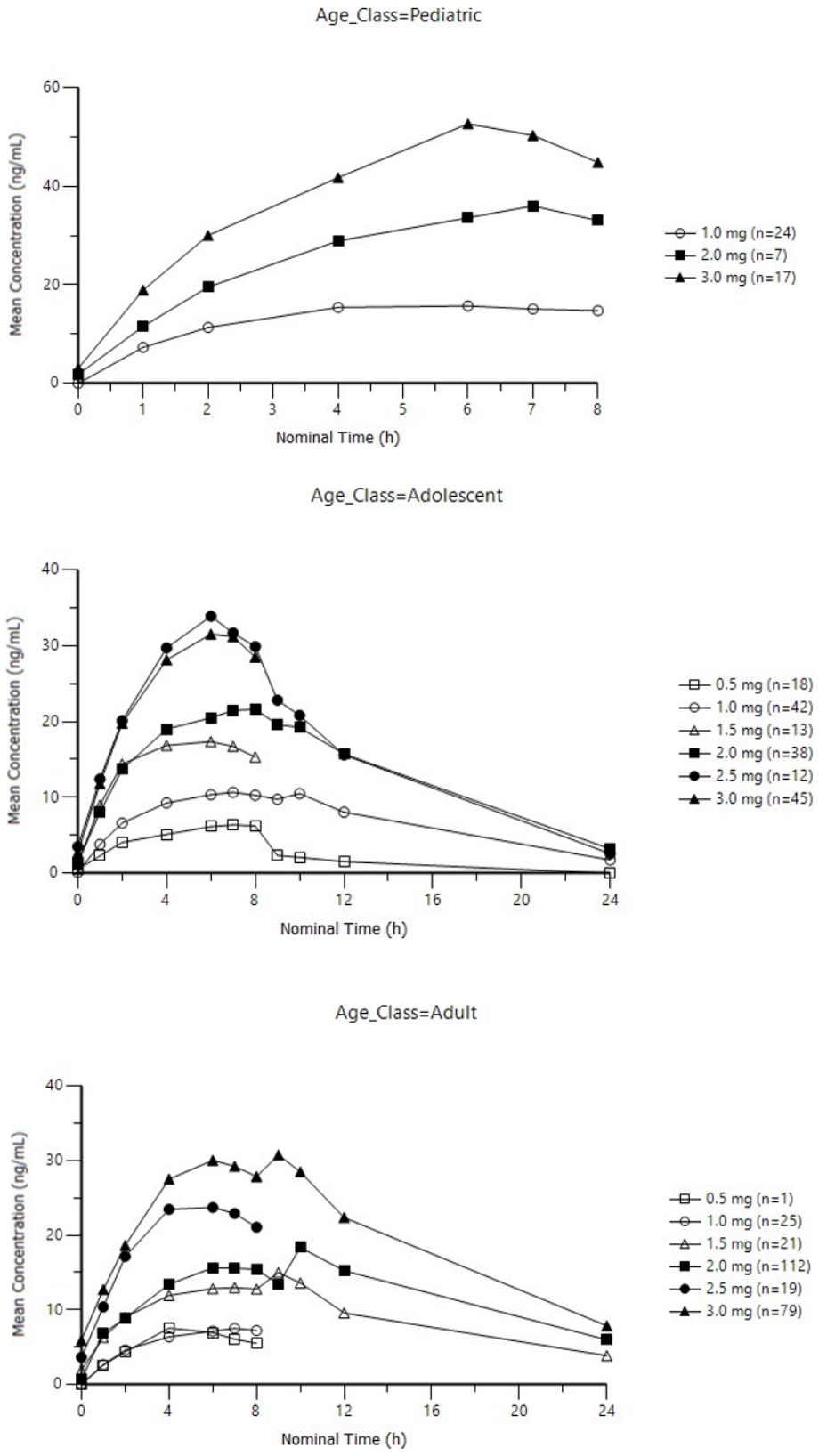
| Dose (mg) | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.50 | | | | 1.00 | | | | 1.50 | | | |
| **Parameter** | **n** | **Mean** | **SD** | **CV%** | **n** | **Mean** | **SD** | **CV%** | **n** | **Mean** | **SD** | **CV%** |
| $t_{max}$ (h) | 19 | 7.00 (3.90-8.10) | | | 91 | 6.10 (2.00-10.9) | | | 35 | 5.90 (1.90-8.10) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 19 | 6.91 | 3.32 | 48.0 | 91 | 12.3 | 5.35 | 43.5 | 35 | 16.3 | 6.04 | 37.1 |
| $AUC_{0-8}$ (ng*h/mL) | 12 | 43.0 | 23.8 | 55.5 | 47 | 69.0 | 31.1 | 45.1 | 20 | 102 | 44.2 | 43.2 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 19 | 38.3 | 20.3 | 53.2 | 91 | 67.3 | 31.8 | 47.3 | 35 | 95.2 | 44.3 | 46.5 |
| $t_{last}$ (h) | 19 | 8.19 | 0.905 | 11.0 | 91 | 7.89 | 1.88 | 23.8 | 35 | 7.98 | 0.856 | 10.7 |
| $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | 4 | 69.3 | 22.4 | 32.3 | 17 | 165 | 53.2 | 32.2 | 11 | 204 | 125 | 61.2 |
| CLss/F (L/h) | 4 | 7.97 | 3.18 | 39.9 | 17 | 6.71 | 2.35 | 35.0 | 11 | 10.6 | 6.61 | 62.2 |
| Vz/F (L) | 4 | 53.5 | 19.6 | 36.6 | 16 | 104 | 95.0 | 91.4 | 11 | 124 | 102 | 82.4 |
| $C_{trough}$ (ng/mL) | 18 | 1.08 | 2.06 | 191 | 80 | 2.04 | 1.37 | 67.0 | 33 | 2.58 | 1.46 | 56.5 |

| Dose (mg) | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2.00 | | | | 2.50 | | | | 3.00 | | | |
| Parameter | n | Mean | SD | CV% | n | Mean | SD | CV% | n | Mean | SD | CV% |
| $t_{max}$ (h) | 156 | 6.90 (1.00-10.0) | | | 31 | 6.00 (2.00-8.20) | | | 141 | 6.20 (0.00-8.20) | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 156 | 21.3 | 14.3 | 67.3 | 31 | 30.0 | 12.0 | 40.0 | 141 | 36.8 | 14.1 | 38.3 |
| $AUC_{0-8}$ (ng*h/mL) | 104 | 106 | 51.9 | 48.8 | 17 | 182 | 78.2 | 42.9 | 98 | 196 | 78.2 | 39.8 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 156 | 110 | 55.8 | 50.9 | 31 | 173 | 73.2 | 42.3 | 141 | 206 | 92.6 | 44.9 |
| $t_{last}$ (h) | 156 | 8.10 | 1.88 | 23.2 | 31 | 8.37 | 2.95 | 35.2 | 141 | 8.25 | 2.04 | 24.7 |
| $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | 30 | 260 | 121 | 46.4 | 9 | 386 | 178 | 46.2 | 26 | 402 | 164 | 40.7 |
| CLss/F (L/h) | 30 | 11.1 | 9.81 | 88.0 | 9 | 10.7 | 13.1 | 122 | 26 | 13.6 | 21.8 | 160 |
| Vz/F (L) | 30 | 107 | 78.4 | 73.6 | 9 | 81.5 | 67.2 | 82.5 | 26 | 104 | 204 | 196 |
| $C_{trough}$ (ng/mL) | 117 | 4.88 | 4.05 | 82.9 | 21 | 4.18 | 2.27 | 54.4 | 4 | 7.20 | 3.06 | 42.6 |

Abbreviations: $AUC_{0-8}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 8 hours; $AUC_{last}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; $AUC_{tau}$=area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; CLss/F=apparent clearance at steady-state; $C_{max}$=maximum drug concentration; $C_{trough}$=trough plasma concentration; CV%=Coefficient of Variation; SD=Standard Deviation; $t_{last}$=time of the last quantifiable concentration; $t_{max}$=time to maximum concentration; Vz/F=apparent volume of distribution
Note: $t_{max}$ reported as median (min-max). $C_{trough}$=the concentration at the end of the QD dosing interval for a given dose level.
Source: 5.3.5.4.4 RM-493-014 PK Report In-Text Table 2

本試験では、被験者を小児（6～11 歳）、青年（12～18 歳）、成人（18 歳超）の 3 つの年齢群に分類し、年齢群別に PK データを評価した。用量別、年齢層別の平均血漿中 setmelanotide 濃度ー時間プロファイルを図 2.7.2-5 に示す。血漿中 setmelanotide 濃度の平均値はいずれの年齢群でも用量増加に伴って上昇し、同一用量では青年及び成人よりも小児で血漿中濃度が高かった。

図 2.7.2-5　用量別、年齢層別の平均血漿中 setmelanotide 濃度－時間プロファイル
（RM-493-014 試験）




Source: 5.3.5.4.4 RM-493-014 PK Report In-Text Figure 5, In-Text Figure 3, and In-Text Figure 4

用量別及び年齢層別の曝露量を表 2.7.2-12 に示す。$C_{max}$、$AUC_{0-8}$ 及び $AUC_{last}$ の平均値はいずれの用量でも成人と青年で同程度であり、小児では成人及び青年より高かった。

表 2.7.2-12　用量別及び年齢層別の曝露量（RM-493-014 試験）

| Parameter Statistic | Pediatric Patients (6-11 years) | | | Adolescent Patients (12-18 years) | | | Adult Patients (>18 years) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **1.0 mg** | **2.0 mg** | **3.0 mg** | **1.0 mg** | **2.0 mg** | **3.0 mg** | **1.0 mg** | **2.0 mg** | **3.0 mg** |
| **$C_{max}$,** n | 24 | 7 | 17 | 43 | 38 | 45 | 24 | 111 | 79 |
| Mean (%CV) | 17.4 (23.1) | 37.0 (23.8) | 56.9 (25.6) | 11.5 (40.3) | 23.8 (29.6) | 36.2 (36.3) | 8.53 (42.2) | 19.4 (80.9) | 32.8 (32.3) |
| **$AUC_{0-8}$,** n | 15 | 3 | 8 | 19 | 24 | 33 | 13 | 77 | 57 |
| Mean (%CV) | 97.9 (28.9) | 241 (11.7) | 287 (22.4) | 59.5 (39.5) | 136 (33.5) | 189 (40.9) | 49.5 (38.0) | 91.8 (46.2) | 188 (39.1) |
| **$AUC_{last}$,** n | 24 | 7 | 17 | 43 | 38 | 45 | 24 | 111 | 79 |
| Mean (%CV) | 98.3 (24.2) | 195 (32.5) | 285 (21.9) | 62.5 (45.0) | 135 (47.6) | 190 (38.9) | 44.9 (44.0) | 95.4 (45.4) | 198 (50.3) |

Abbreviations: $AUC_{0-8}$=area under the plasma concentration curve from time 0 to 8 hours; $AUC_{last}$= area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; CV%=Coefficient of Variation; $C_{max}$=maximum plasma concentration; n=number of observations.
Source: 5.3.5.4.4 RM-493-014 PK Report In-Text Table 7, In-Text Table 5, and In-Text Table 6

保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤の両方の投与を受けた被験者は 7 例であった。保存剤添加の影響は 2.7.2.3.2 項に示す。

完全な PK データは、RM-493-014 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.4.4 RM-493-014 PK Report）。

### 2.7.2.2.1.2.2.5 RM-493-015 試験（レプチン受容体）

**試験デザイン及び方法**

本試験は、LEPR 欠損症による肥満を有する患者を対象とした第 3 相、非盲検、ピボタル試験であり、setmelanotide 長期投与（約 1 年間）の有効性を評価した。本試験には、両アレル性、又は機能喪失型のホモ接合性又は複合ヘテロ接合性の機能喪失型 LEPR 遺伝子変異による LEPR 欠損性肥満と診断された 6 歳以上の男女の患者を組み入れた。

本試験は非盲検の用量漸増期間とそれに続く非盲検投与期間で構成した。用量漸増期間では被験者ごとの治療用量を設定した。Setmelanotide の開始用量は、成人では 1.0 mg、青年では 0.5 mg であり、至適治療用量又は承認された最大用量に到達するまで 2 週間ごとに 0.5 mg ずつ増量した。承認された最大用量は、米国、英国及びオランダでは 3.0 mg、ドイツ及びフランスでは 2.5 mg であった。Setmelanotide を至適治療用量又は最大用量で合計 12 週間投与する非盲検投与期間と、それに続く 8 週間の二重盲検離脱期間、並びに至適治療用量又は最大用量を 32 週間投与する非盲検投与期間を設定した。離脱期間にはプラセボ又は setmelanotide のいずれかを 4 週間投与した後、他方の治験薬を 4 週間投与した。その後、至適治療用量又は最大用量の setmelanotide を 32 週間追加投与した。

本試験では血漿中トラフ濃度を測定するために血液検体を採取した。また、すべての被験者を対象に 8 時間 PK プロファイル評価用の血液検体を採取し、一部の被験者を対象に 24 時間 y PK プロファイル評価用の血液検体を採取した。

**結果**

PK パラメータを 13 例（青年 4 例及び成人 9 例）で評価した。ただし、同一施設（Site 003）の 3 例は、同じ日に異常に高い setmelanotide 濃度を示したため解析から除外した。これらの異常値を含むデータの一覧を PK 報告書（5.3.5.4.5 RM-493-015 CSR, Appendix 16.1.9 PK Report）に示す。

用量で調整したパラメータを用いた用量比例性の評価結果は 2.7.2.3.1 項に示す。

用量別の setmelanotide の PK パラメータを表 2.7.2-13 に示す。

すべての被験者で setmelanotide の曝露量は 0.5～3.0 mg の用量範囲で増加した。$C_{max}$ の平均値は、0.5 mg 投与後の 7.21 ng/mL（4 例）から 3.0 mg 投与後の 38.9 ng/mL（3 例）の範囲であった。$t_{max}$ の中央値は、3.0 mg 投与後の 4.00 時間（範囲：4.00～6.00 時間）から 1.0 mg 投与後の 6.92 時間（範囲：5.83～9.00 時間）の範囲であった。なお、大多数の被験者では PK 評価用検体採取が限定的であったことから、$C_{max}$ 及び $t_{max}$ は過小評価されている可能性がある。$t_{1/2}$ は検体採取期間が限定的であったため、正確に推定できなかった。$AUC_{0-8}$ の平均値は、0.5 mg 投与後の 41.2 ng*h/mL（4 例）から 3.0 mg 投与後の 231 ng*h/mL（3 例）の範囲であった。QD での投

与間隔の $AUC_{0-24}$ の推定値は、0.5 mg 投与後の 88.5 ng*h/mL（1 例）から 3.0 mg 投与後の 421 ng*h/mL（2 例）の範囲であった。

Setmelanotide の PK パラメータは、成人と比較して青年で高値を示した。1.0～2.5 mg の用量範囲では、青年での $C_{max}$ の平均値は、1.0 mg 投与後の 13.4 ng/mL から 2.5 mg 投与後の 45.3 ng/mL の範囲であり、成人では 1.0 mg 投与後の 9.11 ng/mL から 2.5 mg 投与後の 25.1 ng/mL の範囲であった。青年での $AUC_{0-8}$ の平均値は、成人と比較して 49%～69%高かった。$t_{max}$ の中央値は両年齢群で類似しており、6.00～7.02 時間の範囲であった。

成人及び青年でのトラフ濃度は 0.5～1.5 mg の用量範囲で概ね同程度であったが、RM-493-012 試験とは対照的に、高用量投与時には青年でのトラフ濃度は成人と比較して高かった。青年での $C_{trough}$ の平均値は、2.0 mg 及び 2.5 mg 投与時でそれぞれ 6.75 ng/mL 及び 6.20 ng/mL であり、成人では 2.0 mg、2.5 mg 及び 3.0 mg 投与時でそれぞれ 4.25 ng/mL、4.62 ng/mL 及び 5.85 ng/mL であった。2.0 mg 及び 2.5 mg 投与時の $C_{trough}$ の平均値は、成人と比較して青年でそれぞれ 59% 及び 34%高かった。

男性と女性の間で血漿中濃度の平均値は類似しており、性差に関連する一貫した傾向は認められなかった。男性及び女性での曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-8}$）の平均値は、0.5～2.0 mg の用量範囲で類似していた。$C_{max}$ の平均値は、女性では 7.36 ng/mL（2 例、CV：0.961%）から 2.7 ng/mL（10 例、CV：36.0%）の範囲であり、男性では 7.06 ng/mL（2 例、CV：7.12%）から 26.2 ng/mL（5 例、CV：35.2%）の範囲であった。$AUC_{0-8}$ の平均値は、女性では 40.2 ng*h/mL（2 例、CV：2.09%）から 126 ng*h/mL（10 例、CV：34.7%）、男性では 42.2 ng*h/mL（2 例、CV：3.06%）から 147 ng*h/mL（5 例、CV：39.2%）の範囲であった。$t_{max}$ の中央値は、女性では 6.00～7.00 時間、男性では 5.00～6.92 時間の範囲であり、男性と女性で類似していた。なお、3.0 mg の用量は女性のみに投与されており、当該用量での男女間の比較はできなかった。

完全な PK データは、RM-493-015 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.4.5 RM-493-015 CSR, Appendix 16.1.9 PK Report）。

表 2.7.2-13　用量別の setmelanotide の PK パラメータ（RM-493-015 試験）

| Parameter | Dose (mg) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0.500 | | | 1.00 | | | 1.50 | | |
| | n | Mean | CV% | n | Mean | CV% | n | Mean | CV% |
| $t_{max}$ (h) | 4 | 6.00 (4.00-7.00) | | 13 | 6.92 (5.83-9.00) | | 12 | 6.48 (2.00-8.00) | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 4 | 7.21 | 4.74 | 13 | 10.4 | 30.8 | 12 | 17.0 | 38.4 |
| $C_{trough}$ (ng/mL) | 4 | 0.544 | 68.7 | 11 | 1.35 | 44.3 | 16 | 2.49 | 35.8 |
| $AUC_{0-8}$ (ng*h/mL) | 4 | 41.2 | 3.65 | 13 | 53.0 | 35.8 | 12 | 91.8 | 38.0 |
| $AUC_{0-24}$ (ng*h/mL) | 1 | 88.5 | NC | 4 | 148 | 32.1 | 4 | 218 | 16.0 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 4 | 56.2 | 39.2 | 13 | 79.1 | 70.1 | 12 | 130 | 55.0 |
| **Parameter** | **Dose (mg)** | | | | | | | | |
| | **2.00** | | | **2.50** | | | **3.00** | | |
| | **n** | **Mean** | **CV%** | **n** | **Mean** | **CV%** | **n** | **Mean** | **CV%** |
| $t_{max}$ (h) | 15 | 6.00 (3.90-8.02) | | 10 | 6.03 (3.97-9.05) | | 3 | 4.00 (4.00-6.00) | |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 15 | 23.9 | 35.1 | 10 | 31.1 | 41.3 | 3 | 38.9 | 6.72 |
| $C_{trough}$ (ng/mL) | 32 | 4.80 | 53.4 | 32 | 4.87 | 55.6 | 11 | 5.85 | 24.7 |
| $AUC_{0-8}$ (ng*h/mL) | 15 | 133 | 35.9 | 10 | 166 | 33.7 | 3 | 231 | 5.16 |
| $AUC_{0-24}$ (ng*h/mL) | 4 | 316 | 22.5 | 4 | 418 | 11.6 | 2 | 421 | 14.9 |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 15 | 178 | 56.6 | 10 | 260 | 56.3 | 3 | 383 | 21.0 |

Abbreviations: $AUC_{0-8}$=area under the plasma concentration curve from time 0 to 8 hours; $AUC_{0-24}$=area under the plasma concentration curve from time 0 to 24 hours; $AUC_{last}$= area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; $C_{max}$=maximum plasma concentration; $t_{max}$=time to maximum plasma concentration.
Note: Values for 2.0 mg dose exclude aberrant value for 1 subject; Values for 2.5 and 3.0 mg doses exclude aberrant values for 3 subjects; For $C_{trough}$, dose represents concentration prior to dose. Values are presented as arithmetic mean (%CV) for all parameters except $t_{max}$ which is presented as median (min, max).
Source: 5.3.5.4.5 RM-493-015 PK Report -Table 20

## 2.7.2.2.1.2.2.6 RM-493-022 試験（長期継続投与試験）

**試験デザイン及び方法**

本試験は最長 5 年間 LTE 試験であり、レプチン-メラノコルチン経路の MC4R の上流の遺伝子異常及びその他の異常による稀な遺伝性、症候性又は後天性の肥満疾患を有する被験者を対象とした先行試験を完了した被験者を対象に、setmelanotide 投与を継続したときの安全性及び忍容性を評価することを目的とした。

本試験は先行試験での投与を完了し、setmelanotide 投与の継続を希望する被験者を組入れ対象とした。本試験の Visit 1 は先行試験の最終来院を兼ねており、原則として先行試験から本試験への移行時に投与の中断は生じなかった。

すべての被験者を対象として、実施施設での setmelanotide 投与前に血液検体を採取し、血漿中 setmelanotide のトラフ濃度を評価した。

**結果**

本項ではすべての被験者から得られたトラフ濃度のデータを示す。HO 患者での PK の結果は 2.7.2.2.1.2.1.1 項に示す。

本試験には 205 例を組み入れ、全例に setmelanotide を投与した。PK 解析対象集団は 204 例であった。用量別及び評価時点別の $C_{trough}$ の平均値（CV%）を表 2.7.2-14 に示す。

多くの評価時点で被験者数が 3 例未満と少なかったため、0.5 mg 及び 1.0 mg 投与時のデータの結果の解釈には注意が必要である。0.5～3.0 mg 投与時の $C_{trough}$ は、評価時点に関わらずばらつきが大きく、外れ値も認められた。$C_{trough}$ に差異が認められたが、ばらつきの結果である可能性が高い。

用量で調整した $C_{trough}$ はいずれの評価時点でも用量間で概ね類似しており、用量比例性を示唆した。

いずれかの用量で被験者の年齢が $C_{trough}$ に統計学的に有意な影響を及ぼした可能性があるが、実際の年齢に応じた $C_{trough}$ の変化はわずかであり、年齢と $C_{trough}$ の間に意味のある関連性はないことが示唆された。

完全な PK データは、RM-493-022 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.2.2 RM-493-022 CSR, Appendix 16.2.5 PK Report）。

表 2.7.2-14　用量別及び評価時点別の setmelanotide のトラフ濃度（RM-493-022 試験）

| Study Week | Statistic | 0.5 mg | 1.0 mg | 1.5 mg | 2.0 mg | 2.5 mg | 3.0 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Week 1 | n | No data | 5 | 3 | 9 | 8 | 30 |
| | Mean (%CV) | | 0.796 (138) | 1.64 (116) | 19.6 (172) | 6.11 (65.8) | 9.27 (169) |
| Week 13 | n | 2 | 6 | 8 | 12 | 12 | 122 |
| | Mean (%CV) | 0.800 (141) | 1.69 (73.2) | 4.17 (40.4) | 12.5 (142) | 12.3 (152) | 11.1 (128) |
| Week 25 | n | 1 | 8 | 14 | 14 | 13 | 114 |
| | Mean (%CV) | 1.73 (NC) | 1.86 (94.3) | 4.02 (69.1) | 14.1 (112) | 11.7 (105) | 14.2 (133) |
| Week 37 | n | 1 | 5 | 7 | 12 | 10 | 119 |
| | Mean (%CV) | 1.11 (NC) | 2.29 (66.6) | 4.86 (62.7) | 6.85 (75.8) | 9.11 (71.4) | 14.3 (241) |
| Week 53 | n | 3 | 4 | 8 | 13 | 11 | 116 |
| | Mean (%CV) | 0.656 (93.2) | 1.31 (105) | 3.78 (60.4) | 3.39 (99.6) | 12.4 (111) | 10.8 (148) |
| Week 65 | n | No data | 4 | 5 | 12 | 10 | 100 |
| | Mean (%CV) | | 3.23 (61.1) | 5.58 (44.4) | 3.56 (87.5) | 7.95 (81.5) | 12.0 (144) |
| Week 77 | n | No data | 2 | 3 | 13 | 9 | 94 |
| | Mean (%CV) | | 2.19 (77.7) | 5.13 (26.3) | 7.09 (54.3) | 5.12 (128) | 11.7 (130) |
| Week 89 | n | No data | 2 | 3 | 11 | 8 | 79 |
| | Mean (%CV) | | 1.34 (55.8) | 5.81 (22.8) | 4.81 (67.0) | 6.46 (90.9) | 10.4 (136) |
| Week 104 | n | No data | 2 | 2 | 6 | 6 | 75 |
| | Mean (%CV) | | 1.67 (97.6) | 4.07 (33.4) | 5.63 (32.6) | 1.72 (155) | 11.5 (144) |
| Week 116 | n | 1 | 1 | 3 | 6 | 5 | 57 |
| | Mean (%CV) | 0.849 (NC) | 0.00 (NC) | 3.77 (24.7) | 7.85 (92.2) | 5.08 (131) | 10.1 (152) |
| Week 128 | n | 1 | 1 | 4 | 4 | 4 | 40 |
| | Mean (%CV) | 2.03 (NC) | 0.859 (NC) | 4.64 (36.0) | 6.57 (110) | 6.55 (144) | 9.36 (98.7) |
| Week 140 | n | 1 | 2 | 3 | 4 | 6 | 30 |
| | Mean (%CV) | 2.32 (NC) | 2.22 (103) | 4.19 (36.7) | 3.43 (74.7) | 3.74 (80.6) | 12.7 (119) |
| Week 156 | n | No data | 3 | 3 | 1 | 6 | 15 |
| | Mean (%CV) | | 1.80 (48.3) | 2.98 (19.4) | 8.18 (NC) | 4.00 (80.0) | 8.20 (57.5) |
| Week 168 | n | 1 | 2 | 2 | 2 | 3 | 13 |
| | Mean (%CV) | 1.93 (NC) | 1.24 (72.6) | 4.82 (26.0) | 2.44 (57.8) | 5.79 (42.8) | 9.16 (46.1) |
| Week 180 | n | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 7 |
| | Mean (%CV) | 0.00 (NC) | 1.78 (NC) | 2.99 (57.7) | 3.22 (4.39) | 9.21 (21.3) | 8.51 (47.8) |
| Week 192 | n | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | Mean (%CV) | 1.59 (17.8) | 1.80 (NC) | 4.88 (NC) | 6.21 (71.0) | 11.9 (74.1) | 11.7 (70.3) |

| Study Week | Statistic | 0.5 mg | 1.0 mg | 1.5 mg | 2.0 mg | 2.5 mg | 3.0 mg |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Week 208 | n | 1 | No data | No data | 1 | 3 | 2 |
| | Mean (%CV) | 1.23 (NC) | | | 3.64 (NC) | 8.05 (37.4) | 9.06 (47.5) |
| Week 220 | n | 1 | No data | No data | 1 | 2 | No data |
| | Mean (%CV) | 1.31 (NC) | | | 4.59 (NC) | 6.34 (30.3) | |
| Week 232 | n | 1 | No data | No data | 1 | 1 | No data |
| | Mean (%CV) | 1.36 (NC) | | | 3.70 (NC) | 5.88 (NC) | |
| Week 244 | n | No data | No data | No data | 1 | 1 | No data |
| | Mean (%CV) | | | | 2.73 (NC) | 7.02 (NC) | |

Abbreviations: %CV=coefficient of variation; n=number of observations; NC=not calculated
Note: If the sample size (n) is 1, the result is the observed value; $C_{trough}$ plasma concentrations are in ng/mL.
Source: 5.3.5.2.2 RM-493-022 PK Report Table 7.1.2

### 2.7.2.2.1.2.2.7 RM-493-023 試験（バルデー・ビードル症候群又はアルストレーム症候群）

**試験デザイン及び方法**

本試験は、BBS 又はアルストレーム症候群（AS）の被験者を対象とした 14 週間の第 3 相、ピボタル、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、setmelanotide を長期投与（約 1 年間）したときの有効性、安全性及び PK を評価する 52 週間の非盲検継続投与期を含めて実施した。

16 歳以上の被験者は setmelanotide 2 mg 又はプラセボから投与を開始し、Week 3 開始時に 3 mg 又はプラセボに増量した。16 歳未満の被験者は Week 1 に setmelanotide 1 mg 又はプラセボから投与を開始し、Week 2 開始時に 2 mg 又はプラセボに増量し、Week 3 開始時に 3 mg 又はプラセボに増量した。

血漿中 setmelanotide のトラフ濃度を測定するため、Week 3、7、11、15、17、23、29、35、41、47、53、60 及び 66 の治験薬投与前に血液検体を採取した。また、任意で同意した一部の被験者（6 例）を対象として 8 時間 PK プロファイル評価用の血液検体を Week 15、17 及び 29 に採取した。8 時間 PK プロファイル評価用の採血時間は、投与前並びに投与後 1、2、4、6、7 及び 8 時間であった。

**結果**

本試験には 52 例を組み入れ、血漿中トラフ濃度データは 49 例から得られた。被験者の内訳は、12 歳未満の小児 10 例、12～18 歳の青年 16 例、18 歳超の成人 23 例であった。

Setmelanotide 3 mg を QD 投与したときの年齢群（小児、青年、成人）別のトラフ濃度を評価時点別に表 2.7.2-15 に示す。本試験では、ほとんどの血液検体が 3 mg 投与後に採取されたため、本項では 3 mg 投与後のトラフ濃度のみを示す。3 mg より低用量を投与したときのトラフ濃度は、RM-493-023 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.4.6 RM-493-023 PK Report）。

表 2.7.2-15　アルストレーム症候群患者又はバルデー・ビードル症候群患者での setmelanotide 3 mg QD 投与時の評価時点別トラフ濃度（RM-493-023 試験）

| Study Visit | Study Week | Mean ± SD Setmelanotide Concentration, ng/mL (Number of PK Samples) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Children (age 6 to <12 years) | Adolescents (age 12 to 18 years) | Adults (age >18 years) |
| 3 | 3 | Not available | 2.55 (1) | 0.00; 5.89 (2) |
| 4 | 7 | 6.66 ± 4.56 (3) | 6.06 ± 3.80 (9) | 4.51 ± 3.25 (11) |
| 5 | 11 | 11.8 ± 9.60 (3) | 4.30 ± 2.81 (9) | 3.93 ± 3.74 (11) |
| 6 | 15 | 16.6 ± 9.66 (4) | 7.44 ± 5.42 (7) | 5.98 ± 4.73 (9) |
| 7 | 17 | 33.0 (1) | 2.22 (1) | Not available |
| 8 | 23 | 18.6 ± 21.8 (7) | 12.4 ± 15.4 (13) | 4.69 ± 3.18 (14) |
| 9 | 29 | 28.3 ± 25.8 (5) | 9.91 ± 8.98 (8) | 6.49 ± 4.25 (11) |
| 10 | 35 | 28.6 ± 24.7 (4) | 10.8 ± 13.0 (5) | 10.5 ± 12.3 (4) |
| 11 | 41 | 28.8 ± 26.7 (3) | 7.58 ± 2.49 (5) | 8.82 ± 6.98 (4) |
| 12 | 47 | 11.9 ± 8.65 (4) | 7.26 ± 3.86 (5) | 7.97 ± 3.31 (6) |
| 13 | 53 | 4.35 ± 2.46 (3) | 17.5 ± 18.6 (12) | 7.19 ± 4.26 (10) |
| 14 | 60 | 2.55; 17.9 (2) | 13.7 ± 20.0 (4) | 10.3 ± 4.14 (6) |
| 15 | 66 | 28.9 ± 25.1 (9) | 10.3 ± 6.95 (9) | 6.27 ± 4.13 (16) |

Abbreviations: PK=pharmacokinetic; SD=standard deviation.
Note: Values are presented as arithmetic mean ± SD with the exception of when a Group had only 1 or 2 patients with data and the individual values are presented.
Source: 5.3.5.4.6 RM-493-023 PK Report Table 2.

小児でのトラフ濃度は、成人及び青年と比較して高く、ばらつきが大きい傾向が認められた。この原因の一つとして、小児の体重が成人及び青年と比較して低く、固定用量（mg 単位）で投与したために体重あたりの setmelanotide の用量（mg/kg）が多くなり、結果として小児での曝露量がやや高くなった可能性がある。しかし、曝露量にかかわらず、すべての年齢群で setmelanotide の忍容性が良好であったことは重要である。安全性評価の結果はモジュール 2.7.4 に示す。

8 時間 PK プロファイル評価に同意した 6 例での Week 17 での PK パラメータを表 2.7.2-16 に示す。6 例全例から setmelanotide 3 mg QD 投与後のデータが得られているため、本項では Week 17 のデータを示す。他の 2 時点での PK プロファイルの完全なデータは、RM-493-023 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.4.6 RM-493-023 PK Report）。

表 2.7.2-16 アルストレーム症候群患者又はバルデー・ビードル症候群患者に setmelanotide 3 mg を QD 投与したときの定常状態での投与後 0～8 時間の setmelanotide の PK パラメータ（RM-493-023 試験）

| Patient Age Category | Patient Number | $t_{max}$ (h)[a] | $C_{max}$ (ng/mL)[a] | $AUC_{0-8}$ (ng*h/mL) |
|---|---|---|---|---|
| <12 years | RM-493-023-[redacted] | 6.13 | 96.5 | 605 |
| 12 to 18 years | RM-493-023-[redacted] | 6.98 | 44.8 | 260 |
| | RM-493-023-[redacted] | 6.00 | 46.0 | 252 |
| | RM-493-023-[redacted] | 7.00 | 49.9 | 275 |
| >18 years | RM-493-023-[redacted] | 3.83 | 2.28 | 13.1 |
| | RM-493-023-[redacted] | 8.00 | 32.9 | 170 |

Abbreviations: $AUC_{0-8}$=area under the plasma concentration curve from time 0 to 8 hours; $C_{max}$=maximum observed concentration; $t_{max}$=time to maximum plasma concentration.

[a] Note: median $t_{max}$ for setmelanotide is generally around 8 hours; however, as PK profiles were obtained through 8 hours postdose, the reported $t_{max}$ from this study may be truncated as it is affected by the PK sampling duration of 8 h postdose and does not allow for a later time. The $C_{max}$ estimate may also be lower than actual due to the truncated 8-hour PK sampling.

Source: 5.3.5.4.6 RM-493-023 PK Report Table 3.

Setmelanotide の曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-8}$）は、最年少の被験者で最も高かった。前述のとおり、年少被験者で曝露量が高いのは、低い体重にもかかわらず固定用量（mg 単位）で投与したため、年長の青年及び成人被験者と比較して mg/kg 換算での setmelanotide の用量が高くなったことが一因である可能性がある。表 2.7.2-16 に示す 12 歳未満の被験者のベースライン体重は 49.3 kg であり、本試験の全被験者で 3 番目に低い体重であった。当該被験者での曝露量は、3 mg QD 投与後の Week 17 と Week 29 で一貫していた。

一方、成人の 1 例で曝露量が期待される値よりも著しく低かった原因は不明である。当該被験者は、試験期間を通じて他の被験者と比較して一貫して低いトラフ濃度を示し、Week 15 及び Week 29 での 8 時間 PK プロファイルでも一貫して曝露量が低かった。しかし、低い曝露量にもかかわらず、プラセボ期間終了後に setmelanotide 3 mg QD 投与に切り替えた時点から、当該被験者では臨床的に有意な体重減少がみられた。

完全な PK データは、RM-493-023 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.4.6 RM-493-023 PK Report）。

### 2.7.2.2.1.2.2.8 RM-493-033 試験（2 歳以上 6 歳未満の小児患者）

**試験デザイン及び方法**

本試験は、希少な遺伝性肥満疾患を有する 2 歳以上 6 歳未満の小児を対象とした第 3 相、多施設共同、非盲検試験であり、setmelanotide を 52 週間にわたって投与したときの安全性及び忍容性、並びに体重関連パラメータに対する有効性を評価した。

本試験は POMC、PCSK1 又は LEPR 遺伝子の両アレル性変異（総称して PPL）及び BBS を有する小児を組み入れた。すべての被験者に対して setmelanotide 0.5 mg/日で投与を開始し、2 週間ごとに 0.5 mg ずつ増量した。最大用量は、成人における 2.0～3.0 mg 投与時に類似した曝露量を得ることを目的として、2 歳以上 6 歳未満の被験者の体重に基づいて、体重 20 kg 未満、20～30 kg 未満、30～40 kg 未満及び 40 kg 以上の被験者に対してそれぞれ 0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg 及び

2.0 mg とした。試験期間中に被験者の体重が 15 kg 未満に減少した場合は、治験担当医師と治験依頼者が被験者の状況を協議し、投与継続、減量又は一時的若しくは恒久的な投与中止のいずれかの対応を決定した。体重減少が著しい場合や忍容性に懸念がある場合は、0.25 mg への減量を検討した。これらの用量調整は、小児被験者が正常な成長速度で身長を伸ばし、適切な体重を達成及び維持することを支援するために適切と判断された。

血漿中 setmelanotide のトラフ濃度を測定するため、Week 2、4、6、8、12、16、20、28、36、44 及び 52 の治験薬投与前に血液検体を採取した。本試験では被験者の年齢を考慮してスパースサンプリングを採用し、可能な限り Week 1 の Day 1、Week 8 及び Week 44 の治験薬投与前、投与後 4 時間（Week 1 のみ）、6 時間及び 10～12 時間に血液検体を採取した。なお、投与後 10～12 時間の採血が困難な場合は、投与後 8 時間での採血も許容した。

Setmelanotide 及び α-MSH に対する抗薬物抗体を評価するため、スクリーニング時（投与開始前）、Week 8、12、16、20、28、36 及び 44 に血液検体を採取した。

**結果**

本試験には 12 例（BBS：5 例、PPL：7 例）を組み入れ、血漿中トラフ濃度データは 12 例全例から得られた。また、複数時点での PK データは 9 例から得られ、$AUC_{last}$、$C_{last}$、$t_{last}$、$C_{max}$ 及び $t_{max}$ を算出した。

症例数が少なく（得られたデータ数が大半の評価時点で 3 未満）、外れ値が認められたため、記述統計量ではなく個別の $C_{trough}$ を評価した。0.5、1.0 及び 1.5 mg 投与時の $C_{trough}$ は、ばらつきが大きく外れ値も認められたが、時間経過に伴う増加又は減少の傾向は認められなかった。2.0 mg 投与時の $C_{trough}$ は、時間経過に伴って増加する傾向が認められた。

Setmelanotide 0.5 mg を投与した Week 1 の被験者ごとの濃度－時間曲線から算出した PK パラメータを表 2.7.2-17 に示し、平均濃度－時間曲線から算出した PK パラメータを表 2.7.2-18 に示す。これらを比較した結果、$C_{max}$、$C_{last}$ 及び $t_{max}$ は類似していたが、$AUC_{last}$ は被験者ごとの濃度－時間曲線から算出したパラメータは平均濃度－時間曲線から算出したパラメータと比較してやや低値であった（それぞれ 82.0 ng*h/mL 及び 123 ng*h/mL）。被験者ごとの実際の採血時刻に基づいて算出した $t_{last}$ の中央値は 7.80 時間であった（表 2.7.2-17）。

平均濃度－時間曲線に基づく解析では、曝露量は用量の増加に伴って増加する傾向が認められたが、データのばらつきが大きく、検体数が少ないことから、用量比例性についての結論を導くことはできなかった（表 2.7.2-18）。

想定したとおり、0.5 mg 投与時に曝露量と被験者の共変量（年齢及び体重）との間に統計学的に有意な相関が認められ、年齢及び体重の増加に伴って血漿中 setmelanotide 濃度が低下する傾向が示された。一方、1.0、1.5 及び 2.0 mg 投与時では、評価時点にかかわらず、対数変換した濃度と年齢及び体重との間に明らかな相関は認められなかった。

完全な PK データは、RM-493-033 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.4.7 RM-493-033 CSR, Appendix 16.2.5 PK Report）。

表 2.7.2-17　Setmelanotide 0.5 mg 投与時の被験者ごとの濃度－時間曲線から算出した Week 1 の PK パラメータ

（RM-493-033 試験、PK パラメータ解析対象集団）

| Statistic | $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | DN $AUC_{last}$ (ng*h/mL/mg) | $C_{last}$ (ng/mL) | DN $C_{last}$ (ng/mL/mg) | $t_{last}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | DN $C_{max}$ (ng/mL/mg) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Mean | 82.0 | 164 | 13.1 | 26.2 | 7.11 | 17.5 | 35.1 | 4.90 |
| Geometric Mean | 72.2 | 144 | 11.8 | 23.5 | NC | 16.6 | 33.3. | NC |
| SD | 41.6 | 83.1 | 6.53 | 13.1 | 1.42 | 6.19 | 12.4 | 1.37 |
| CV% | 50.7 | 50.7 | 49.8 | 49.8 | 20.0 | 35.3 | 35.3 | 27.9 |
| Min | 26.2 | 52.3 | 4.73 | 9.46 | 4.08 | 11.0 | 22.0 | 3.85 |
| Median | 68.6 | 137 | 12.8 | 25.6 | 7.80 | 16.7 | 33.4 | 4.18 |
| Max | 154 | 308 | 27.7 | 55.5 | 8.00 | 27.7 | 55.5 | 7.80 |

Abbreviations: $AUC_{last}$=AUC from time zero to the last quantifiable concentration; $C_{last}$=last quantifiable concentration; $C_{max}$=maximum drug concentration; CV%=Coefficient of Variation; DN=Dose normalized as PK parameter/Dose; Max=Maximum; Min=Minimum, NC=Not calculated; SD=Standard Deviation; $t_{last}$=time of the last quantifiable concentration; $t_{max}$=time to the maximum concentration

Source: 5.3.5.4.7 RM-493-033 PK Report Table 5.6-1

表 2.7.2-18　平均濃度－時間曲線から算出した Week 1、8、及び 44 の PK パラメータ（RM-493-033 試験、PK パラメータ解析対象集団）

| Week | Dose | $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | DN $AUC_{last}$ (ng*h/mL/mg) | $C_{last}$ (ng/mL) | DN $C_{last}$ (ng/mL/mg) | $t_{last}$ (h) | $C_{max}$ (ng/mL) | DN $C_{max}$ (ng/mL/mg) | $t_{max}$ (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.5 | 123 | 245 | 12.8 | 25.6 | 10.0 | 17.2 | 34.3 | 4.00 |
| 8 | 0.5 | 172 | 345 | 19.8 | 39.6 | 10.0 | 25.4 | 50.9 | 6.00 |
| | 1.0 | 224 | 224 | 22.6 | 22.6 | 10.0 | 34.5 | 34.5 | 6.00 |
| | 1.5 | 407 | 271 | 53.3 | 35.6 | 10.0 | 57.2 | 38.2 | 6.00 |
| | 2.0 | 379 | 189 | 56.1 | 28.0 | 10.0 | 56.1 | 28.0 | 10.00 |
| 44 | 0.5 | 156 | 312 | 15.7 | 31.4 | 10.0 | 21.6 | 43.2 | 6.00 |
| | 1.0 | 276 | 276 | 28.0 | 28.0 | 10.0 | 43.1 | 43.1 | 6.00 |
| | 1.5 | 710 | 473 | 93.2 | 62.1 | 10.0 | 93.2 | 62.1 | 10.00 |
| | 2.0 | 464 | 232 | 51.7 | 25.9 | 10.0 | 57.9 | 28.9 | 6.00 |

$AUC_{last}$=AUC from time zero to the last quantifiable concentration; $C_{last}$=last quantifiable concentration; $C_{max}$=maximum drug concentration; DN=Dose normalized as PK parameter/Dose; $t_{last}$=time of the last quantifiable concentration; $t_{max}$=time to the maximum concentration

Source: 5.3.5.4.7 RM-493-033 PK Report Table 5.6-2

## 2.7.2.2.1.2.2.9 RM-493-034 試験（MC4R 経路に関連する遺伝子変異による RDO）

**試験デザイン及び方法**

本試験は、MC4R 経路に特定遺伝子変異を有する肥満症の被験者を対象とした 2 ステージ（16 週間の非盲検ステージの後、24 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照ステージ）から構成される第 2 相試験であった。ステージ 2 組入れの適格条件は、ステージ 1 終了時に 18 歳以上の被験者では BMI のベースラインからの変化率が 3%以上、18 歳未満の被験者ではベースラインからの BMI の変化率が 3%以上又は BMI Z スコアの変化量が 0.05 以上低下していることであった。ステージ 2 の開始来院時に、適格な被験者を setmelanotide 継続群又はプラセボ群に 2：1 の比で無作為割付けした。12 歳以上の被験者は setmelanotide 2 mg の QD 皮下投与から開始し、約 2 週間後に 3 mg QD に増量した。6 歳以上 12 歳未満の被験者は 1 mg QD から開始し、約 1 週間後に 2 mg QD に増量し、更に約 1 週間後に 3 mg QD に増量した。

ステージ 1 では、血漿中 setmelanotide のトラフ濃度を測定するため、Day 1 及び Week 16 の治験薬投与前に血液検体を採取した。なお、試験の途中から Week 8 での採血を追加したが、採取された検体数は少数であった。ステージ 2 では、開始来院時（ステージ 1 の Week 16 と同一）、Week 24、32 及び 40 の治験薬投与前に血液検体を採取した。曝露量（$C_{trough}$）は用量別及び年齢群別（6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上）に要約した。

**結果**

ステージ 1 には 164 例を組入れ、ステージ 2 に移行した被験者は 49 例（setmelanotide 群：35 例）であった。ただし、いずれのステージでも、定量可能な血漿中濃度データが得られた被験者は一部であった。

検体数が少なかったため（一部の評価時点ではデータ数が 3 未満）、結果の解釈には注意が必要である。1.0、2.0 及び 2.5 mg 投与時の $C_{trough}$ は低く、ばらつきがあり、外れ値も認められたが、時間経過に伴う増減傾向は認められなかった。3.0 mg 投与時の $C_{trough}$ は時間経過に伴って増加する傾向が認められ、ステージ 2 での $C_{trough}$ の平均値は投与 300 日後に最高値（約 20 ng/mL）であった。この傾向は年齢群に依存しなかった。

平均濃度－時間曲線に基づく解析では、曝露量は用量に伴って増加する傾向が認められたが、データのばらつきが大きく、検体数が少ないことから、用量比例性について結論を導くことはできなかった。

3.0 mg 投与時及び全用量で曝露量と被験者の共変量（年齢及び体重）との間に統計学的に有意な相関が認められ、体重の増加に伴って血漿中 setmelanotide 濃度が低下する傾向が示された。一方、1.0 及び 2.0 mg 投与時には、対数変換した濃度と共変量との間に明らかな相関は認められなかった。

完全な PK データは、RM-493-034 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.5.4.8 RM-493-034 CSR, Appendix 16.2.5 PK Report）。

## 2.7.2.2.1.3 内因性要因を評価する試験

### 2.7.2.2.1.3.1 腎機能障害者を対象とした試験

#### 2.7.2.2.1.3.1.1 RM-493-029 試験（成人での setmelanotide の PK に及ぼす腎機能障害の影響）

**試験デザイン及び方法**

本試験は、第 1 相、多施設共同、非盲検、単回投与試験であり、腎機能障害の程度の違いが setmelanotide の PK に及ぼす影響を評価した。腎機能に応じた 4 コホートに 32 例を組み入れた。腎機能障害者の 3 コホートは軽度障害者 8 例、中等度障害者 9 例、高度障害者 8 例であり、正常な腎機能を有する健康対照者コホートは 7 例であった。健康対照者コホートは腎機能障害者コホートの組入れ完了後に組み入れを行い、健康対照者コホートの各被験者の年齢及び BMI は、腎機能障害者コホート全体の年齢及び BMI の中央値のそれぞれ± 20%の範囲内であった。

Setmelanotide は腹部に単回皮下投与した。軽度及び中等度の腎機能障害者コホートには setmelanotide 2 mg を計画通り並行して投与した。これら 2 コホートでの忍容性及び安全性を評価した後に、高度腎機能障害者コホートへの投与を行った。軽度及び中等度の腎機能障害者コホートで報告された悪心／嘔吐の発現割合から、高度腎機能障害者での悪心及び嘔吐による脱水の可能性及び腎機能悪化の懸念が生じたため、高度腎機能障害者コホートには setmelanotide 1 mg を投与した。ただし、高度腎機能障害者コホートの最初の被験者には誤って setmelanotide 2 mg が投与された。続く 2 例には 1 mg が投与されたが、1 mg を投与した 2 例目の被験者に治療が必要な悪心／嘔吐が発現したため、高度腎機能障害者コホートの残りの 5 例には setmelanotide 0.5 mg を投与することとした。健康対照者コホートには setmelanotide 2 mg を投与した。

血漿中 setmelanotide の PK 解析のため、投与前及び投与後最長 96 時間までの期間に血液検体を採取した。また、setmelanotide の血漿蛋白結合率を測定するため、投与後 5、6 及び 48 時間に追加の血液検体を採取した。

**結果**

PK パラメータは 32 例から得られた。腎機能別の setmelanotide の PK パラメータを表 2.7.2-19 に示す。なお、高度腎機能障害者のデータは、腎機能間の比較を可能とするために 2 mg の用量で調整したデータと、投与量にかかわらず用量で調整しない非変換データの両方の要約を示す。

表 2.7.2-19　Setmelanotide を単回皮下投与したときの腎機能（eGFR）別の PK パラメータ（RM-493-029 試験）

| Parameter | Control Subjects: Normal Renal Function (N=7) | Mild Renal Impairment (N=8) | Moderate Renal Impairment (N=9) | Severe Renal Impairment: Dose-Normalized to a 2 mg Dose (N=8) [c] | Severe Renal Impairment: Non-transformed Data (N=8) |
|---|---|---|---|---|---|
| eGFR (mL/min/1.73 $m^2$) [a] | 100.00 (82.7–128.6) | 70.15 (65.1–77.0) | 48.20 (38.4–57.7) | 20.80 (15.0–27.5) | 20.80 (15.0–27.5) |
| $t_{max}$ (h) [a] | 6.00 (2.98–8.00) | 7.00 (5.02–8.00) | 6.00 (3.00–12.0) | 5.50 (3.98–7.93) | 5.50 (3.98–7.93) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 26.0 ± 3.90 (15.0) | 27.8 ± 7.67 (27.6) | 25.9 ± 7.26 (28.0) | 29.8 ± 7.28 (24.4) | 12.0 ± 7.85 (65.4) |
| $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | 360 ± 33.8 (9.40) | 420 ± 92.1 (21.9) | 501 ± 133 (26.5) | 673 ± 96.9 (14.4) | 272 ± 178 (65.5) |
| $AUC_{\infty}$ (ng*h/mL) | 379 ± 34.1 (8.97) | 439 ± 94.5 (21.5) | 524 ± 134 (25.7) | 751 ± 129 (17.2) | 297 ± 180 (60.5) |
| CL/F (L/h) | 5.31 ± 0.473 (8.91) | 4.78 ± 1.18 (24.7) | 4.07 ± 1.16 (28.4) | 2.72 ± 0.390 (14.3) | 2.72 ± 0.390 (14.3) |
| $V_z$/F (L) | 96.9 ± 12.5 (12.9) | 96.5 ± 23.5 (24.4) | 113 ± 26.6 (23.6) | 89.6 ± 19.5 (21.8) | 89.6 ± 19.5 (21.8) |
| $t_{1/2}$ (h) | 12.8 ± 2.15 (16.9) | 14.6 ± 4.76 (32.5) | 19.6 ± 2.91 (14.9) | 23.5 ± 7.25 (30.9) | 23.5 ± 7.25 (30.9) |
| Unbound fraction [b] | 0.206 ± 0.0177 (8.57) | 0.216 ± 0.0184 (8.55) | 0.212 ± 0.0200 (9.44) | 0.192 ± 0.0371 (19.4) | 0.192 ± 0.0371 (19.4) |

Abbreviations: $AUC_{\infty}$=AUC from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{last}$= area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; CL/F=clearance; $C_{max}$=maximum plasma concentration; eGFR=estimated glomerular filtration rate; F=bioavailability; N=number of subjects in PK analysis dataset; PK=pharmacokinetic; $t_{½}$=apparent terminal elimination half-life; $t_{max}$=time to maximum plasma concentration; $V_z$/F=volume of distribution.

[a] eGFR and $t_{max}$ are presented as the median (range) of values.

[b] Unbound fraction is the average of the data obtained at 5 and 6 hours postdose.

[c] PK parameters for subjects with severe renal impairment who received 0.5 or 1.0 mg were dose-normalized to a 2.0-mg dose (4 x 0.5-mg dose; 2 x 1.0-mg dose).

Note: Data are presented as mean ± standard deviation (SD) (%CV).

Source: 5.3.3.3.1 RM-493-029 CSR Table 10-2 and Table 11-1.

腎機能別の 2.0 mg の用量で調整した PK パラメータの分散分析（ANOVA）を用いた統計学的解析の結果を表 2.7.2-20 に示す。統計学的な有意水準は事前に定義した $p<0.05$ とし、健康対照コホートと比較した各腎機能障害者コホートでの setmelanotide の $C_{max}$、$AUC_{last}$、$AUC_{\infty}$及び CL/F の幾何平均値の比（試験群／対照群）とその 90% CI を算出した。

**表 2.7.2-20　用量調整した Setmelanotide の PK パラメータの腎機能程度別の統計学的な比較（RM-493-029 試験）**

| Cohort Comparison | Dependent Variable | Ratio (%) [b] (Test/Ref) | 90% CI [c] Lower | 90% CI [c] Upper | ANOVA CV% | ANOVA p-value [d] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Mild versus Normal | $C_{max}$ | 103.94 | 83.30 | 129.71 | 25.55 | 0.7685 |
| | $AUC_{last}$ | 114.67 | 95.67 | 137.44 | 20.80 | 0.2093 |
| | $AUC_{\infty}$ | 113.49 | 94.66 | 136.06 | 20.82 | 0.2453 |
| | CL/F | 88.12 | 73.50 | 105.64 | 20.82 | 0.2453 |
| Moderate versus Normal | $C_{max}$ | 96.96 | 78.15 | 120.29 | 25.55 | 0.8090 |
| | $AUC_{last}$ | 135.27 | 113.40 | 161.37 | 20.80 | 0.0069 |
| | $AUC_{\infty}$ | 134.31 | 112.57 | 160.25 | 20.82 | 0.0083 |
| | CL/F | 74.45 | 62.40 | 88.84 | 20.82 | 0.0083 |
| Severe [a] versus Normal | $C_{max}$ | 113.07 | 90.61 | 141.10 | 25.55 | 0.3533 |
| | $AUC_{last}$ | 186.19 | 155.34 | 223.17 | 20.80 | <0.0001 |
| | $AUC_{\infty}$ | 196.33 | 163.76 | 235.37 | 20.82 | <0.0001 |
| | CL/F | 50.94 | 42.49 | 61.06 | 20.82 | <0.0001 |

Abbreviations: ANOVA=analysis of variance; $AUC_{\infty}$=AUC from time 0 extrapolated to infinity; $AUC_{last}$= area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; CL/F=clearance; $C_{max}$=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetic; Ref=reference group (normal renal function).

[a] PK parameters for subjects with severe renal impairment receiving 0.5 or 1.0 mg were dose-adjusted to a 2.0-mg dose (4 x 0.5-mg dose; 2 x 1.0-mg dose) prior to statistical analysis; PK parameters for the subject with severe renal impairment receiving 2.0 mg were not adjusted. All subjects with mild or moderate renal impairment and healthy subjects received a 2.0-mg dose.

[b] Ratio(%)=Geometric Mean (Test) / Geometric Mean (Ref).

[c] 90% Confidence Interval of Ratio (%).

[d] p-value for the difference between Test Treatment and Ref Treatment; Significant difference defined a priori as $p<0.05$.

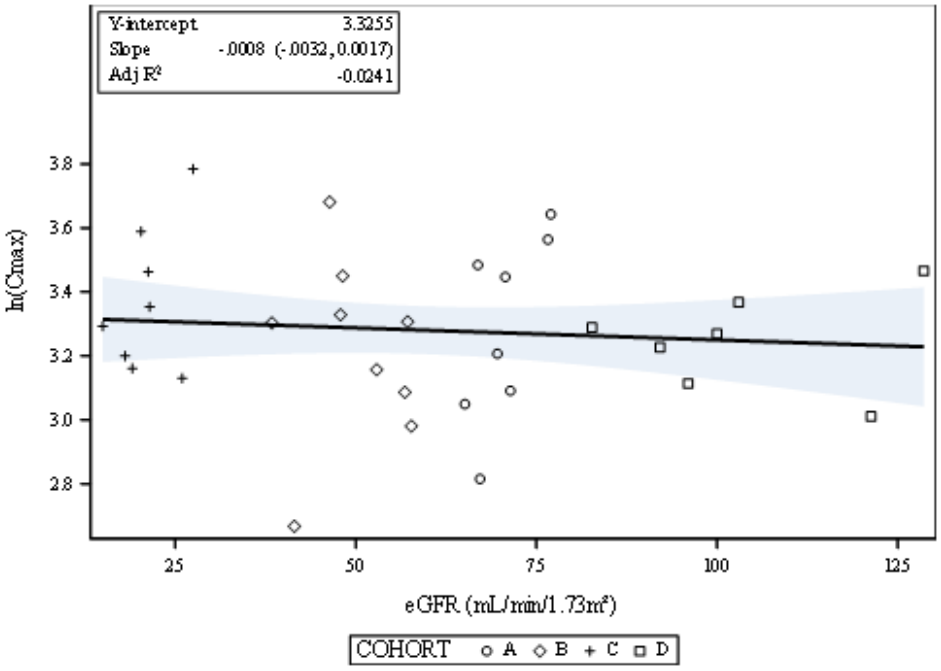
Source: 5.3.3.3.1 RM-493-029 CSR Table 11-2.

血漿中 setmelanotide の $t_{max}$ は腎機能に関係なく同程度であった。ノンパラメトリック解析の結果、各コホート間の $t_{max}$ の中央値に統計学的な有意差はなかった。

コホート別の PK パラメータ（表 2.7.2-19）及び統計学的な解析結果（表 2.7.2-20）の評価より、$C_{max}$、$t_{max}$ 及び $V_Z/F$ に腎機能障害の程度による影響は認められなかった。腎機能［推算糸球体濾過量（eGFR)］の低下に伴って AUC は高く、クリアランスは低く、半減期は長くなる傾向が認められた。軽度腎機能障害者での PK パラメータは、腎機能が正常な被験者と比較して AUC は約 15%高く、CL/F は約 12%低かったが、大きな差は認められなかった。中等度腎機能障害者では、腎機能が正常な被験者と比較して AUC は約 35%高く、CL/F は約 26%低かった。高度腎機能障害者では、腎機能が正常な被験者と比較して用量で調整した AUC は約 96%高く、CL/F は約 49%低かった。血漿蛋白非結合率は約 20%であり、血漿蛋白結合率及び非結合の setmelanotide の PK パラメータは腎機能障害の程度にかかわらず同程度であった。

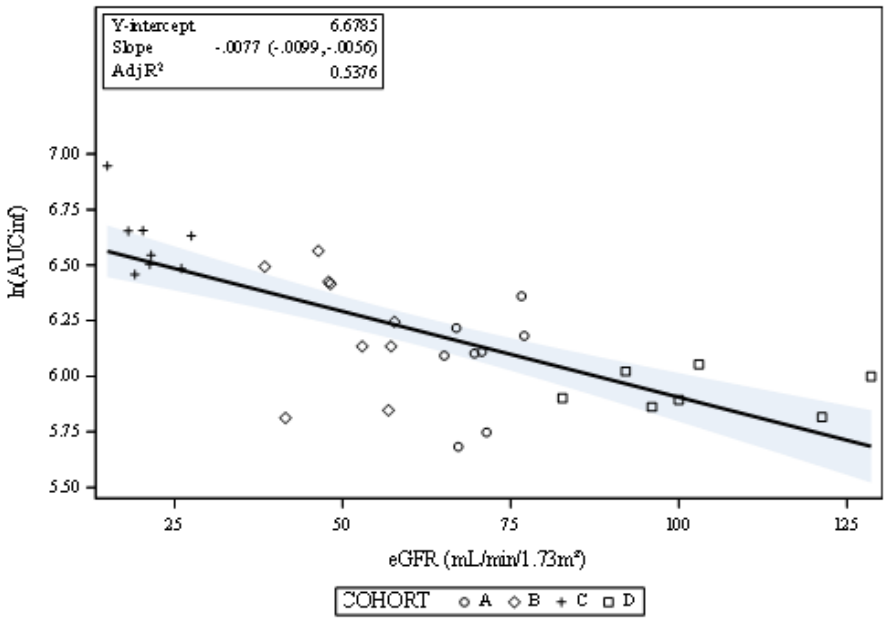
$C_{max}$、$AUC_{\infty}$、CL/F 及び $t_{1/2}$ と eGFR との関係を被験者別の自然対数変換した PK パラメータと eGFR のプロットでそれぞれ図 2.7.2-6、図 2.7.2-7、図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-9 示す。各図には、自然対数変換した PK パラメータの線形回帰及び 90% CI を併せて示した。

図 2.7.2-6 程度の異なる腎機能障害者に setmelanotide を単回皮下投与したときの血漿中 setmelanotide の $C_{max}$ と腎機能（eGFR）の関係：被験者別及び 90% CI の推定値
（RM-493-029 試験）



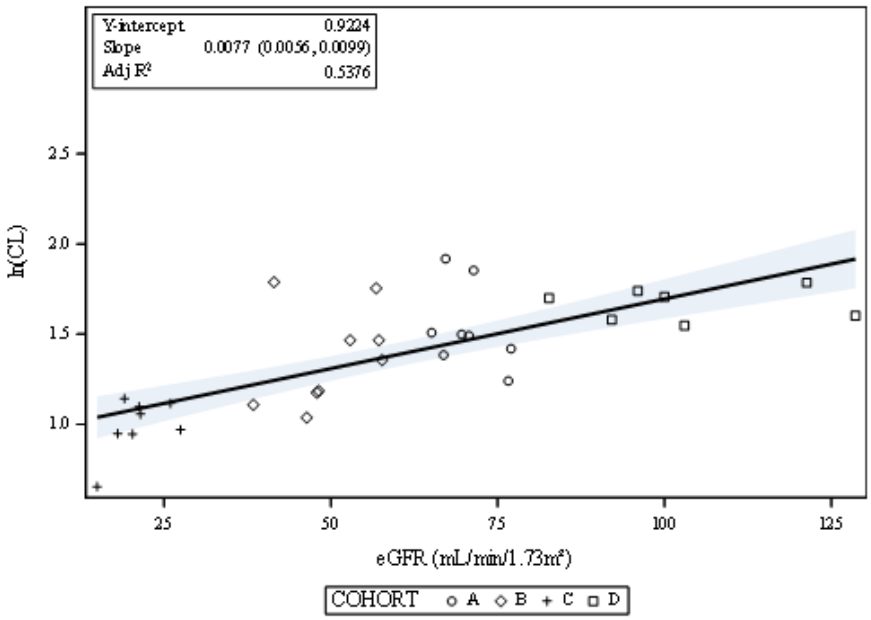

Abbreviations: $C_{max}$=maximum plasma concentration; Cohort A=Mild renal impairment group; Cohort B=Moderate renal impairment group; Cohort C=Severe renal impairment group; Cohort D=Normal renal function; eGFR=estimated glomerular filtration rate.
Note: Data for Cohort C was dose-normalized to a 2.0 mg dose prior to the regression analysis.
Source: 5.3.3.3.1 RM-493-029 CSR Figure 11-2.

図 2.7.2-7　程度の異なる腎機能障害者に setmelanotide を単回皮下投与したときの血漿中 setmelanotide の $AUC_{\infty}$と腎機能（eGFR）の関係：被験者別及び 90% CI の推定値
（RM-493-029 試験）



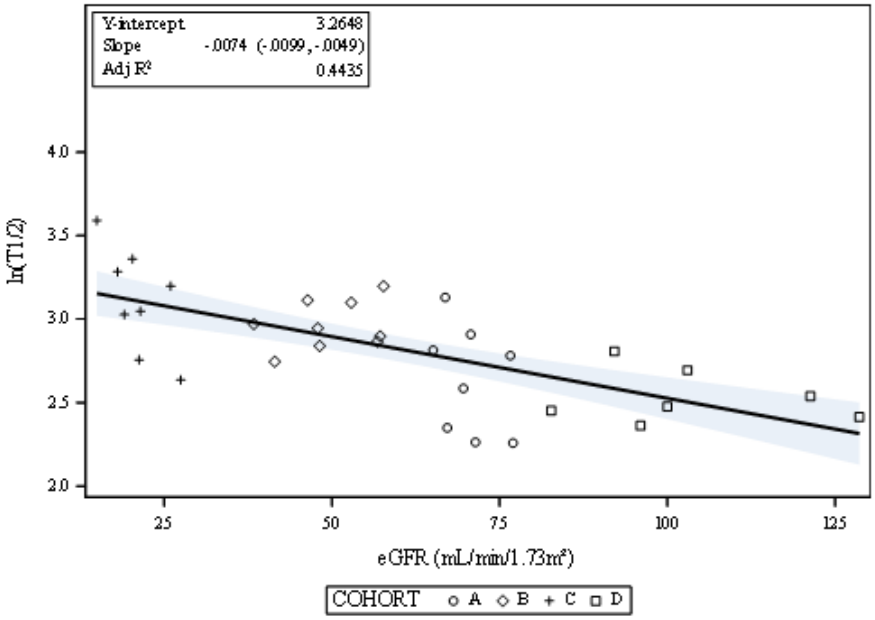

Abbreviations: $AUC_{\infty}$ or AUCinf=AUC from time 0 extrapolated to infinity; Cohort A=Mild renal impairment group; Cohort B=Moderate renal impairment group; Cohort C=Severe renal impairment group; Cohort D=Normal renal function group; eGFR=estimated glomerular filtration rate.
Note: Data for Cohort C was dose-normalized to a 2.0 mg dose prior to the regression analysis.
Source: 5.3.3.3.1 RM-493-029 CSR Figure 11-3.

図 2.7.2-8　程度の異なる腎機能障害者に setmelanotide を単回皮下投与したときの血漿中 setmelanotide の CL/F と腎機能（eGFR）の関係：被験者別及び 90% CI の推定値
（RM-493-029 試験）




Abbreviations: CL or CL/F=clearance; Cohort A=Mild renal impairment group; Cohort B=Moderate renal impairment group; Cohort C=Severe renal impairment group; Cohort D=Normal renal function group; eGFR=estimated glomerular filtration rate.
Source: 5.3.3.3.1 RM-493-029 CSR Figure 11-4.

図 2.7.2-9　程度の異なる腎機能障害者に setmelanotide を単回皮下投与したときの血漿中 setmelanotide の $t_{1/2}$ と腎機能（eGFR）の関係：被験者別及び 90% CI の推定値
（RM-493-029 試験）




Abbreviations: Cohort A=Mild renal impairment group; Cohort B=Moderate renal impairment group; Cohort C=Severe renal impairment group; Cohort D=Normal renal function group; eGFR=estimated glomerular filtration rate; T1/2=apparent terminal elimination half-life.
Source: 5.3.3.3.1 RM-493-029 CSR Figure 11-5.

Setmelanotide 単回皮下投与後の $C_{max}$、$t_{max}$、$V_Z/F$ 及び血漿蛋白結合率は、腎機能の程度にかかわらず類似していた。用量で調整した AUC は、腎機能の低下に伴って高くなり、クリアランスは低下し、半減期は延長した。腎機能障害者での用量で調整した AUC は、腎機能が正常な被験者と比較して、軽度、中等度及び高度の腎機能障害者でそれぞれ約 15%、約 35%、約 96%高かった。Setmelanotide のクリアランスは、腎機能が正常な被験者と比較して、軽度、中等度及び高度の腎機能障害者でそれぞれ約 12%、約 26%、約 49%低かった。

腎機能が正常な被験者、及び軽度又は中等度の腎機能障害者には、setmelanotide 2.0 mg を単回皮下投与し、高度腎機能障害者には、悪心及び嘔吐による脱水の可能性並びに腎機能悪化の懸念から、ほとんどの被験者に対して低用量（1.0 mg 又は 0.5 mg）を投与した。過去に実施した PK 試験では、setmelanotide の曝露量は用量に比例して増加することが示されているため、2.0 mg 未満を投与した被験者での PK パラメータを用量に比例して調整することは妥当であると判断した。程度の異なる腎機能障害者間で比較を行うためには、用量で調整した PK パラメータが必要であった。

高度腎機能障害者で setmelanotide のクリアランスが著しく低下（約 50%）し、半減期が約 50%延長したことは重要であり、高度腎機能障害者では用量の調整を推奨する（2.7.2.3.6.2.3 項）。

完全な PK データは、RM-493-029 試験 CSR の PK 報告書に示す（5.3.3.3.1 RM-493-029 PK Report）。

## 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

### 2.7.2.3.1 用量比例性

Setmelanotide を 1.0～3.0 mg の範囲で QD 反復皮下投与したとき、血漿中 setmelanotide の $C_{max}$ 及び AUC は用量に比例して増加した（RM-493-012 試験、RM-493-015 試験及び RM-493-014 試験）。更なる用量比例性の評価（RM-493-026 試験及び RM-493-032 試験）では、ノンコンパートメント解析によって 0.5 mg から 7.0 mg までの用量範囲で setmelanotide が用量比例性を示すことが確認された。

RM-493-012 試験及び RM-493-015 試験での被験者ごとの用量で調整した PK パラメータ（$C_{max}$ 及び AUC）を用量別に記述統計量を用いて要約した。

RM-493-012 試験での setmelanotide 濃度の用量比例性の結果を表 2.7.2-21 に示す。POMC/PCSK1 欠損症による肥満患者に setmelanotide 0.5～2.5 mg を QD 皮下投与したときの用量間の曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-8}$）の比は、用量比をわずかに下回った。用量間の曝露量の比は、0.5 mg から 2.5 mg への 5 倍の用量増加に対して、$C_{max}$ の増加は 3.8 倍、$AUC_{0-8}$ の増加は 3.6 倍であった。

**表 2.7.2-21 POMC/PCSK1 欠損症による肥満患者に setmelanotide を皮下投与したときの定常状態での setmelanotide 濃度の用量比例性（RM-493-012 試験）**

| Dose (mg) | Dose Ratio | $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{max}$ Ratio | $AUC_{0-8}$ (ng*h/mL) | $AUC_{0-8}$ Ratio |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.5 | 2 | 6.47 | 1.78 | 38.3 | 1.74 |
| 1.0 | | 11.5 | | 66.7 | |
| 1.0 | 1.5 | 11.5 | 1.95 | 66.7 | 1.95 |
| 1.50 | | 22.4 | | 130 | |
| 1.50 | 1.33 | 22.4 | 1.09 | 130 | 1.10 |
| 2.0 | | 24.5 | | 143 | |
| 2.0 | 1.25 | 24.5 | 0.998 | 143 | 0.966 |
| 2.5 | | 24.4 | | 138 | |

Abbreviations: $AUC_{0-8}$=area under the concentration–time curve from hour 0 to 8 hours postdose; $C_{max}$=maximum plasma concentration.
Note: One subject was excluded due to aberrant high values in Visits 3 through 13. Values are presented as arithmetic mean.
Source: 5.3.5.4.3 RM-493-012 PK Report Table 3

RM-493-015 試験での setmelanotide 濃度の用量比例性の結果を表 2.7.2-22 に示す。LEPR 欠損症による肥満患者に setmelanotide 0.5～3.0 mg を QD 皮下投与したときの曝露量は、概ね用量に比例して増加した。

表 2.7.2-22 LEPR 欠損症による肥満患者に setmelanotide を皮下投与したときの定常状態での setmelanotide 濃度の用量比例性（RM-493-015 試験）

| Dose (mg) | Dose Normalized $C_{max}$ (ng/mL/mg) | Dose Normalized $AUC_{last}$ (ng*h/mL/mg) |
|---|---|---|
| 0.5 | 14.4 (4.74) | 112 (39.2) |
| 1.00 | 10.4 (30.8) | 79.1 (70.1) |
| 1.50 | 11.3 (38.4) | 87.0 (55.0) |
| 2.00 | 11.9 (35.1) | 89.0 (56.6) |
| 2.50 | 12.5 (41.3) | 104 (56.3) |
| 3.00 | 13.0 (6.72) | 128 (21.0) |

Abbreviations: $AUC_{last}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentrationt; $C_{max}$=maximum plasma concentration
Note: aberrant values excluded; adults and adolescents combined
Values are presented as arithmetic mean (CV%).
Source: 5.3.5.4.5 RM-493-015 PK Report Table 10

RM-493-014 試験での setmelanotide 濃度の用量比例性の結果を表 2.7.2-23 に示す。RDO 患者に setmelanotide を 0.5 mg から 3 mg まで用量を漸増して投与したとき、$C_{max}$ 及び AUC の平均値の増加は、概ね用量に比例して増加した。Setmelanotide 0.5 mg から 3 mg への 6 倍の用量増加に対して、$C_{max}$ の平均値の増加は 5.33 倍、$AUC_{0-8}$ の平均値の増加は 4.56 倍、$AUC_{last}$ の平均値の増加は 5.39 倍であった。$C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ と用量との間には線形関係が認められた（図 2.7.2-10）。

パワーモデルによる評価（自然対数変換した $C_{max}$ 及び AUC と自然対数変換した用量との関係）では、傾き（β1）の推定値は概ね 1 に近く、用量比例性を示した。傾きの推定値は 0.8935～0.9780 の範囲であった。

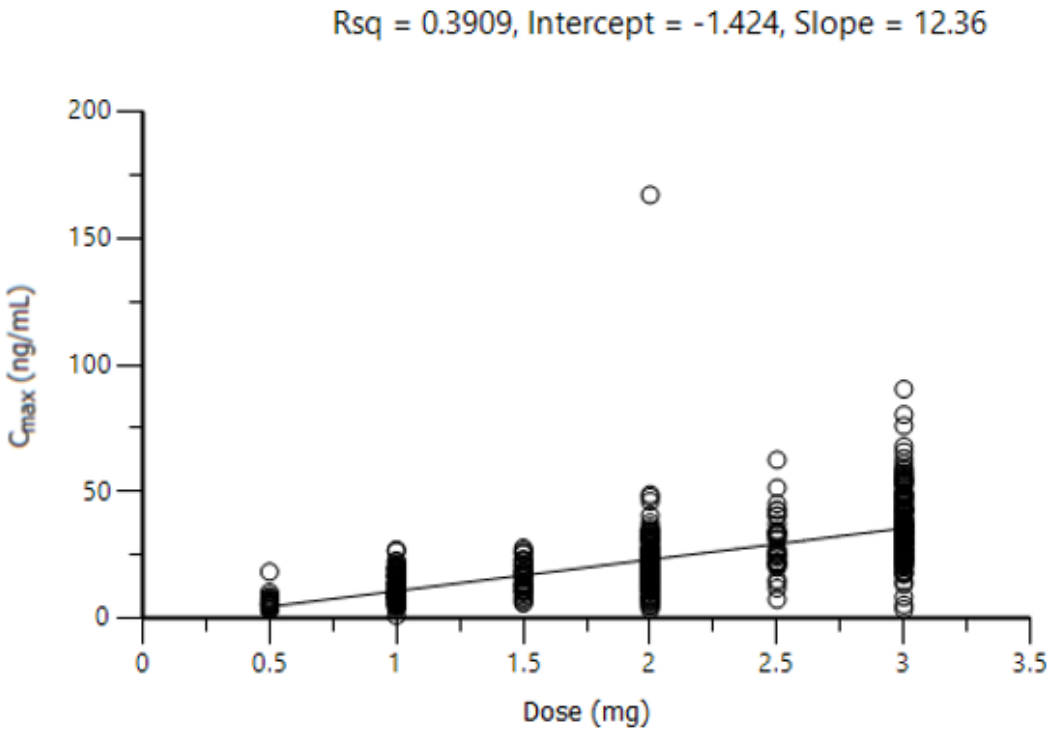
表 2.7.2-23 RDO 患者に setmelanotide を用量漸増して皮下投与したときの定常状態での setmelanotide 濃度の用量比例性（RM-493-014 試験）

| Dose (mg) | Dose Ratio | Mean $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{max}$ Ratio | Mean $AUC_{0-8}$ (ng*h/mL) | $AUC_{0-8}$ Ratio | Mean $AUC_{last}$ (ng*h/mL) | $AUC_{last}$ Ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0.5 | 2.00 | 6.91 | 1.78 | 43.0 | 1.60 | 38.3 | 1.76 |
| 1.0 | | 12.3 | | 69.0 | | 67.3 | |
| 1.0 | 1.50 | 12.3 | 1.32 | 69.0 | 1.48 | 67.3 | 1.41 |
| 1.5 | | 16.3 | | 102 | | 95.2 | |
| 1.5 | 1.33 | 16.3 | 1.31 | 102 | 1.04 | 95.2 | 1.15 |
| 2.0 | | 21.3 | | 106 | | 110 | |
| 2.0 | 1.25 | 21.3 | 1.41 | 106 | 1.72 | 110 | 1.58 |
| 2.5 | | 30.0 | | 182 | | 173 | |
| 2.5 | 1.20 | 30.0 | 1.23 | 182 | 1.08 | 173 | 1.19 |
| 3.0 | | 36.8 | | 196 | | 206 | |
| 0.5 | 6.00 | 6.91 | 5.33 | 43.0 | 4.56 | 38.3 | 5.39 |
| 3.0 | | 36.8 | | 196 | | 206 | |

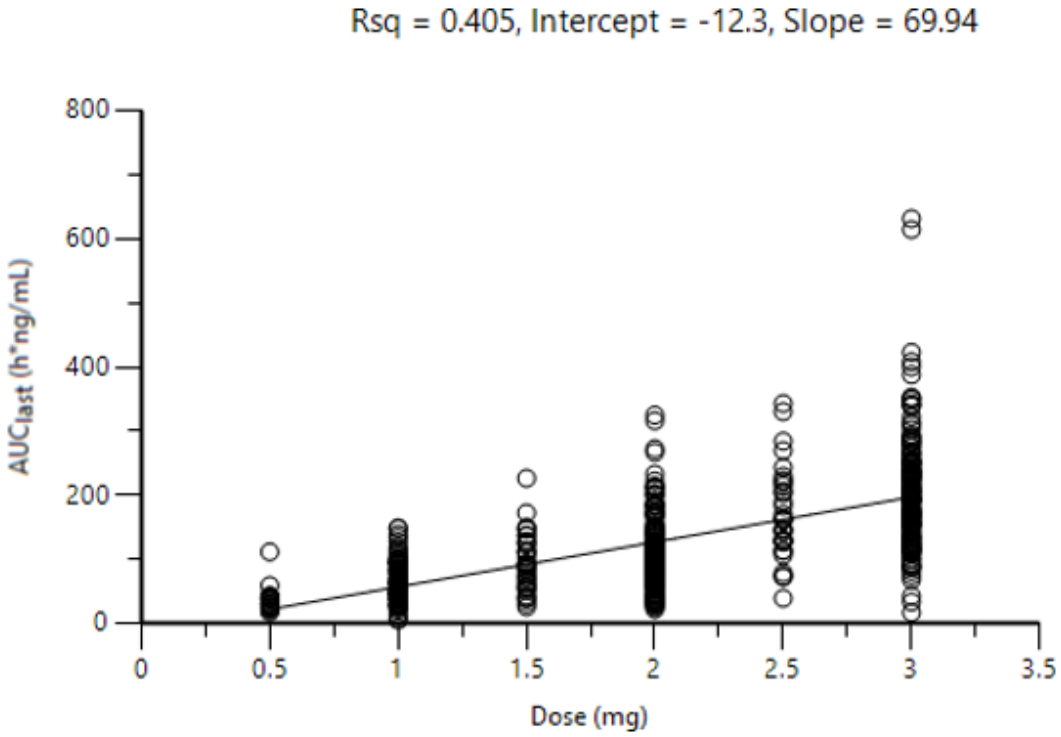
Abbreviations: $AUC_{0-8}$=area under the plasma concentration curve from time 0 to 8 hours; $AUC_{last}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable concentration; $C_{max}$=maximum plasma concentration
Source: 5.3.5.4.4 RM-493-014 PK Report In-Text Table 3

図 2.7.2-10 血漿中 setmelanotide の $C_{max}$ 及び AUC の用量比例性（RM-493-014 試験）

$C_{max}$




$AUC_{last}$




Source: 5.3.5.4.4 RM-493-014 PK Report In-text Figure 2

RM-493-026 試験での setmelanotide 濃度の用量比例性の結果を表 2.7.2-24 に示す。肥満を有する健康な被験者に開始用量として setmelanotide 2 mg を 1 週間 QD 投与した後、3 mg 又は 5 mg に増量し定常状態に達したときの Week 12 における $C_{max}$ 及び $AUC_{tau}$ の比は、5 mg QD までの setmelanotide の用量比例性を示した。

**表 2.7.2-24 肥満を有する健康な被験者に setmelanotide を用量漸増して皮下投与したときの定常状態での setmelanotide 濃度の用量比例性（RM-493-026 試験）**

| Dose | Dose Ratio | $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{max}$ Ratio | $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | $AUC_{tau}$ Ratio |
|---|---|---|---|---|---|
| 2.0 mg Day 1 (n=6) | 1.50 | 19.7 | 1.92 | 253 | 1.96 |
| 3.0 mg Week 12 (n=6) | | 37.9 | | 495 | |
| 2.0 mg Day 1 (n=8) | 2.50 | 18.9 | 2.72 | 230 | 2.97 |
| 5.0 mg Week 12 (n=8) | | 51.5 | | 684 | |

Abbreviations: AUCtau=area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval; Cmax=maximum plasma concentration; n=number of subjects in PK analyses dataset
Values are presented as arithmetic mean (%CV) for all parameters

RM-493-032 試験での setmelanotide 濃度の用量比例性の結果を表 2.7.2-25 に示す。Setmelanotide を QD 皮下投与（Day 1～7 は 2 mg QD、Day 8～10 は 3 mg QD、Day 11～13 は 5 mg QD、Day 14～16 は 7 mg QD）したときの $C_{max}$ の平均値（CV%）は Day 10 で 45.18 ng/mL（29.6%）、Day 16 で 109.1 ng/mL（28.4%）であり、$AUC_{tau}$ の平均値（CV%）は Day 10 で 575.6 ng*h/mL（19.9%）、Day 16 で 1456 ng*h/mL（20.0%）であった。Day 10 及び Day 16 での用量で調整した $C_{max}$（DN $C_{max}$）及び用量で調整した $AUC_{tau}$（DN $AUC_{tau}$）は類似しており、最高 7 mg までの QD 投与での用量比例性を示した。

**表 2.7.2-25 健康被験者に setmelanotide を用量漸増して皮下投与したときの定常状態での setmelanotide 濃度の用量比例性（RM-493-032 試験）**

| Dose | Dose Ratio | $C_{max}$ (ng/mL) | $C_{max}$ Ratio | $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | $AUC_{tau}$ Ratio |
|---|---|---|---|---|---|
| 3.0 mg Day 10 (n=23) | 2.33 | 45.2 | 2.41 | 575.6 | 2.53 |
| 7.0 mg Day 16 (n=21) | | 109.1 | | 1456 | |

#### 2.7.2.3.2 Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤の比較

Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤への保存剤添加の影響を評価することを目的としたヒト対象の臨床試験は実施していない。保存剤添加及び無添加の setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の PK を評価するためにカニクイザルを用いた試験（RM-493-PK-007 試験）を実施した結果、製剤間で PK パラメータに差は認められなかった。ヒトにおける保存剤添加の setmelanotide の PK への影響は、RM-493-012 試験、RM-493-015 試験、RM-493-014 試験のデータを用いた試験間比較及び最初の母集団 PK モデルによって評価した。RM-493-012 試験及び RM-493-014 試験の開始時は、保存剤無添加の setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を使用していたが、試験期間中に保存剤を添加した製剤を導入した。RM-493-015 試験では保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤のみを使用した。

試験間比較のデータ及び母集団 PK 解析の結果は、保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の PK 特性が、保存剤無添加の setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤と概ね類似していることを支持した。

##### 2.7.2.3.2.1 ノンコンパートメント解析（保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤の比較）

試験間比較に利用可能なデータは以下の通りであった。

- RM-493-012 試験では、12 例（成人 4 例、青年 4 例、小児 4 例）から PK データを得た。12 例中 5 例（成人 2 例、青年 3 例）は試験期間中に保存剤無添加製剤から保存剤添加製剤に切り替えた。
- RM-493-014 試験では、保存剤無添加製剤のみを投与した 6 例、保存剤添加製剤のみを投与した 14 例、保存剤無添加製剤から保存剤添加製剤に切り替えた 7 例から PK データを得た。
- RM-493-015 試験では、13 例（成人 9 例、青年 4 例）から PK データを得た。すべての被験者に保存剤添加製剤を投与した。

製剤別、試験別、用量別の血漿中 setmelanotide の PK パラメータを表 2.7.2-26 に示す。全体的に一貫した傾向は認められず、保存剤添加製剤の PK は保存剤無添加製剤と類似していた。

ただし、データ数が少ないこと、被験者の年齢（小児と成人）が異なることに加え、一部の PK データが定常状態に達していない条件下で収集されたこと及び被験者間で投与量が異なることに注意が必要である。

表 2.7.2-26　Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤の PK パラメータの比較

（RM-493-012 試験、RM-493-014 試験及び RM-493-015 試験）

| Dose (mg) | Parameter | RM-493-015 | | RM-493-014 | | | | RM-493-012 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Preserved | | Preserved | | Preservative Free | | Preserved | | Preservative Free | |
| | | n | Mean (%CV) | n | Mean (%CV) | n | Mean (%CV) | n | Mean (%CV) | n | Mean (%CV) |
| 0.5 | $C_{max}$ (ng/mL) | 4 | 7.21 (4.74) | 8 | 6.83 (31.0) | 4 | 6.30 (21.1) | 1 | 5.11 | 3 | 6.92 (49.8) |
| | $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | 4 | 56.2 (39.2) | 8 | 36.5 (35.4%) | 4 | 33.5 (23.1%) | 1 | 31.3 | 3 | 40.7 (52.8) |
| 1.00 | $C_{max}$ (ng/mL) | 13 | 10.4 (30.8) | 7 | 10.2 (53.7) | 7 | 8.06 (3.06) | 4 | 14.5 (41.5) | 6 | 9.54 (24.3) |
| | $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | 13 | 79.1 (70.1) | 7 | 51.8 (28.3) | 7 | 40.6 (15.8) | 4 | 86.8 (39.7) | 6 | 65.8 (29.1) |
| 1.50 | $C_{max}$ (ng/mL) | 12 | 17.0 (38.4) | -- | -- | -- | -- | 14 | 24.6 (14.0) | 6 | 17.5 (25.5) |
| | $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | 12 | 130 (55.0) | -- | -- | -- | -- | 14 | 151 (19.5) | 6 | 136 (32.9) |
| 2.00 | $C_{max}$ (ng/mL) | 15 | 23.9 (35.1) | -- | -- | -- | -- | 3 | 33.5 (21.7) | 3 | 15.4 (27.7) |
| | $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | 15 | 178 (56.6) | -- | -- | -- | -- | 3 | 183 (43.8) | 3 | 134 (26.6) |
| 2.50 | $C_{max}$ (ng/mL) | 12 | 31.1 (41.3)* | -- | -- | -- | -- | 1 | 38.6* | 2 | 17.3 (0) |
| | $AUC_{tau}$ (ng*h/mL) | 12 | 260 (56.3)* | -- | -- | -- | -- | 1 | 221* | 2 | 159 (61.3) |

Abbreviations: $AUC_{tau}$=area under the plasma concentration curve from time 0 over the dose interval; $C_{max}$=maximum plasma concentration; n=number of subjects with PK profiles.
Values are presented as arithmetic mean (%CV) for all parameters
*Aberrant values excluded; adults and adolescent combined
Source: 5.3.5.4.5 RM-493-015 PK Report Table 6; 5.3.5.4.3 RM-493-012 PK Report Table 3; 5.3.5.4.4 RM-493-014

#### 2.7.2.3.2.2 母集団 PK モデル解析（保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤の比較）

最初の母集団 PK モデル解析の一部として、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤への保存剤添加の影響を定量的に評価した。

保存剤無添加製剤は、保存剤添加製剤と比較してバイオアベイラビリティが 0.826 倍（95% CI=0.769, 0.880）低いと推定された。これは、保存剤無添加製剤での CL/F が保存剤添加製剤と比較して 1.22 倍（95% CI=1.14, 1.31）高いことを意味する。

### 2.7.2.3.3 母集団 PK 解析

最初の母集団 PK 解析は、8 つの臨床試験から得られた血漿中 setmelanotide 濃度－時間データを対象として実施し、setmelanotide 0.5～3.0 mg の QD 皮下投与での母集団 PK の特性評価に注目した（5.3.3.5.1 Report RPI0101F）。本解析の目的は、構造モデルパラメータ、並びに個体間及び残差変動の定量化であった。加えて、ベースライン体重、性別、製剤（保存剤添加製剤と保存剤無添加製剤）、年齢、被験者の状態（肥満を有する健康な被験者と RDO 患者）及び軽度腎機能障害の影響を定量化し、これらの推定値の精度に基づいて setmelanotide の PK への影響を評価した。

その後、RM-493-023 試験及び RM-493-026 試験の追加データ、並びに腎機能障害の影響評価試験（RM-493-029 試験）の PK データを加えて母集団 PK モデルを更新した（5.3.3.5.2 Report RPI0103H）。このモデルは、2 歳以上 6 歳未満の小児被験者を対象とした RM-493-033 試験でのスパースサンプリングの採血時刻の決定に使用した。

次に、RM-493-014 試験（多数の遺伝性 RDO 患者を対象とした第 2 相試験）から得られたより多くの被験者の PK データ及び小児を対象とした試験（RM-493-033 試験）の PK データを含めて更新した（5.3.3.5.3 Report RPI0104F）。この解析では 11 試験のデータを統合した。対象変数は setmelanotide 投与を少なくとも 1 回受けた成人（18 歳以上）及び小児（2 歳超 18 歳未満）での縦断的な setmelanotide 濃度であり、腎機能が正常な被験者と腎機能障害者の両方を含んだ。

更なるモデル更新では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点の HO 患者の PK データ（5.3.3.5.4 Report RPI0105）及び日本人 HO 患者のデータ（5.3.3.5.5 Report RPI0106）を追加した。これらの解析では 12 試験のデータを統合し、疾患状態が setmelanotide の PK に及ぼす影響及び日本人と非日本人被験者間の PK の違いを評価した。さらに、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日として、日本人患者の最終来院までのすべてのデータを組み込み、母集団 PK モデルを更新した（Report RPI0107）。母集団 PK 解析の結果を以下に要約する。

#### 2.7.2.3.3.1 最初の母集団 PK モデル（5.3.3.5.1 Report RPI0101F）

**方法**

最初の母集団 PK モデル解析では、肥満を有する健康な被験者又は RDO 患者を対象とした 8 つの臨床試験（RM-493-008 試験、RM-493-010 試験、RM-493-011 試験、RM-493-012 試験、RM-493-014 試験、RM-493-015 試験、RM-493-022 試験及び RM-493-026 試験）から得られた PK データを統合した。繰り返し測定された評価項目に対する母集団 PK 解析は、非線形混合効果モデ

ルを適用し、NONMEM® Version 7.4（ICON Development Solutions 社、メリーランド州ハノーバー）を用いて実施した。皮下投与後のゼロ次吸収を仮定した 1 コンパートメント母集団 PK モデルが、最も適合性が高く、かつ簡潔なモデルであった。このモデルは皮下投与後の CL/F、皮下投与後の $V_z$/F 及び中心コンパートメントへのゼロ次吸収の持続時間（D2）を主要パラメータとし、これらの構造パラメータには個体間変動並びに加法的及び比例的残差変動の推定値を考慮した。最終モデル構築時には、予測因子間の相関又は多重共線性を回避するよう注意した。CL/F に対する体重、性 ka 別、軽度腎機能障害及び年齢の影響、$V_z$/F に対する体重の影響、並びに相対的バイオアベイラビリティ及び D2 に対する製剤の影響について共変量の効果を推定した。モデルでは、CL/F 及び $V_z$/F に対して体重を共変量として固定アロメトリックスケーリングで組み込んでおり、CL/F 及び $V_z$/F の個体間変動を説明する上で重要な予測因子であることが示された。

**結果**

最初の母集団 PK 解析のデータセットは、120 例から得られた 2711 件の評価可能な血漿中 setmelanotide 濃度データで構成された。重度肥満患者での腎機能を推定する確立された方法がないため、本解析では Winter らによって修正された Cockcroft-Gault 式を用いて腎機能を推定した（Winter 2012）。CL/F に対する体格の影響を評価するために、ベースラインの体重を使用した。クレアチニンクリアランスの推定値が 90 mL/min を超える場合、腎機能が正常であるとみなした。本解析のデータセットでは腎機能が正常な被験者は 120 例中 109 例であった。残る 11 例は、クレアチニンクリアランスの推定値が軽度腎機能障害（60～90 mL/min）に該当した。

血漿中 setmelanotide 濃度－時間プロファイルは、皮下投与後のゼロ次吸収及び一次消失過程を仮定した 1 コンパートメントモデルによって最も良好に表現された。最初の母集団 PK 解析の最終モデルでのモデルパラメータの推定値を表 2.7.2-27 に、共変量係数の推定値を表 2.7.2-28 に、CL/F に対する共変量の影響を図 2.7.2-11 に示す。また、CL/F に対する腎機能の影響をカテゴリ変数（60～90 mL/min 未満、90 mL/min 以上）として評価した追加解析の結果を図 2.7.2-12 に示す。

CL/F 及び $V_z$/F は、体重を固定アロメトリックスケーリングで組み込んでおり、それぞれ体重（90 kg に正規化）の 0.75 乗（CL/F）及び 1.0 乗（$V_z$/F）で増加した。CL/F は男性と比較して女性でわずかに高く、保存剤無添加製剤の方が保存剤添加製剤よりも若干高かった。CL/F は 10～60 歳の範囲で年齢とともに減少する傾向があったが、体重による交絡も認められた。また、CL/F は軽度腎機能障害者では腎機能が正常な被験者と比較してやや低かった。これらの結果は、体重及び軽度腎機能障害が setmelanotide の PK に影響を及ぼす可能性がある一方で、製剤、性別、被験者の状態及び年齢（10～60 歳の範囲）は概して影響を及ぼさないことを示唆している。

表 2.7.2-27 母集団 PK 解析の最終モデルでのモデルパラメータの推定値（RPI0101F）

| Parameter | Estimate | 95% CI |
|---|---|---|
| CL/F (L/h) (exp ($\theta_1$)) | 4.86 | (4.36, 5.44) |
| $V_z$/F (L) ($\theta_2$) | 48.7 | (44.6, 52.7) |
| D2 (h) ($\theta_4$) | 5.35 | (4.50, 6.43) |
| CL/F ~ WT($\theta_{111}$) | 0.750 Fixed | NA |
| $V_z$/F ~ WT ($\theta_{12}$) | 1.00 Fixed | NA |
| $\Omega_{11}$ CL/F | 0.0790 (%CV=28.7) | (0.0583, 0.109) |
| $\Omega_{21}$ $COV_{CL/F- Vz/F}$ | 0.0217 | (-0.00861, 0.0516) |
| $\Omega_{22}$ $V_z$/F | 0.0679 (%CV=26.5) | (0.0395, 0.113) |
| $\Omega_{31}$ $COV_{CL/F- D2}$ | 0.00495 | (-0.0336, 0.0475) |
| $\Omega_{32}$ $COV_{Vz/F- D2}$ | -0.0204 | (-0.0740, 0.0195) |
| $\Omega_{33}$ D2 | 0.242 (%CV=52.3) | (0.163, 0.363) |
| $\sigma^2_{prop}$ | 0.0736 (%CV=27.6) | (0.0665, 0.0810) |
| $\sigma^2_{add}$ | 1.69 (SD=1.3) | (139, 2.08) |

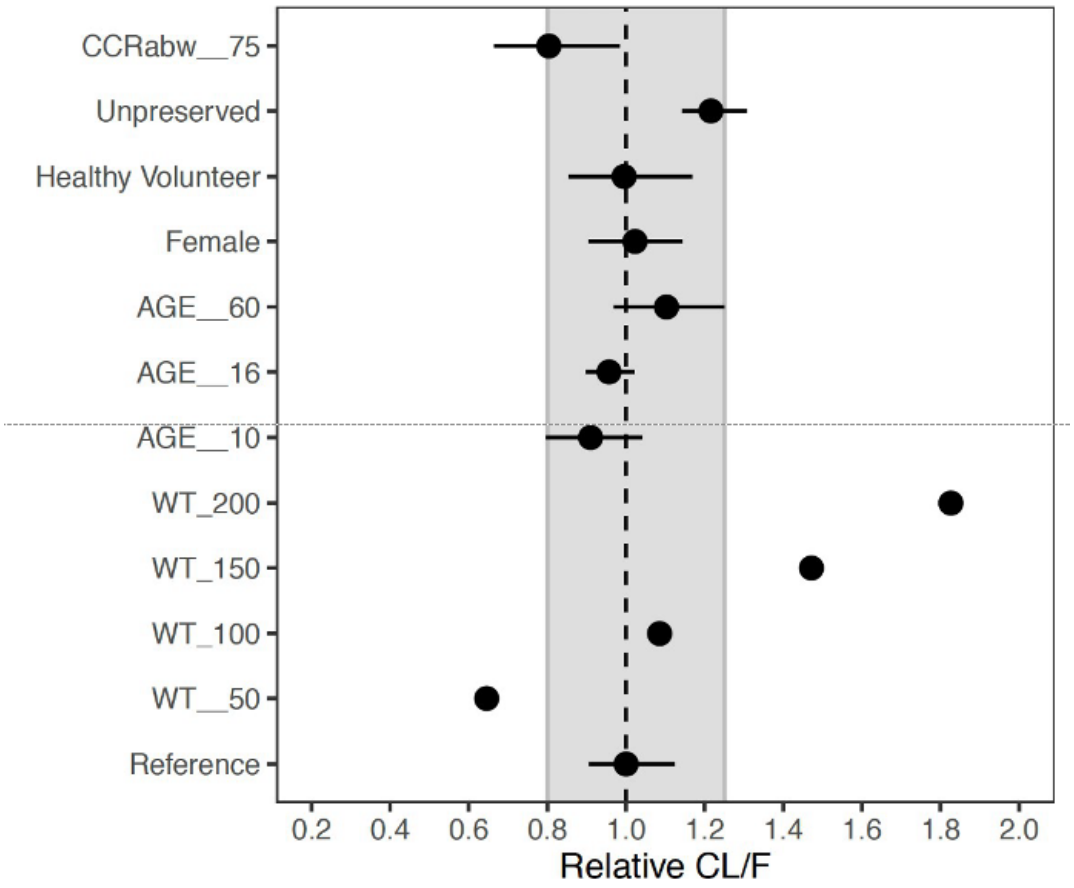
Abbreviations: CL/F=apparent clearance; CV=coefficient of variation; D2=zero order absorption; F=bioavailability; $V_z$/F=apparent volume of distribution; WT=body weight; Ω=interindividual covariance matrix; $\sigma^2_{prop}$=proportional residual error variance; $\sigma^2_{add}$=additive residual error variance. NA=Not applicable
Note: 95% CI derived from 40000 NONMEM BAYES iterations. Typical values for CL/F, $V_z$/F and D2 all represent the preserved formulation. Typical values for CL/F represent 25 years old, 90 kg, male patients with normal renal function. Typical values for $V_z$/F represent a 90 kg individual.
Source: 5.3.3.5.1 Report RPI0101F Table 3

表 2.7.2-28 最初の母集団 PK 解析の最終モデルでの共変量係数の推定値（RPI0101F）

| Parameter | Estimate | 95% CI |
|---|---|---|
| **Continuous covariate (NULL effect=0)** | | |
| CL/F ~ Age (exp($\theta_6$)) | 0.105 | (-0.0453, 0.259) |
| CL/F ~ $CCR_{abw}$ (exp($\theta_7$)) | 1.21 | (0.127, 2.28) |
| **Categorical covariates (NULL effect=1)** | | |
| CL/F ~ Sex (exp($\theta_8$)) | 1.02 | (0.905, 1.15) |
| CL/F ~ Healthy (exp($\theta_9$)) | 0.996 | (0.854, 1.16) |
| F ~ Formulation (exp($\theta_{10}$)) | 0.826 | (0.769, 0.880) |
| D2 ~ Formulation (exp($\theta_5$)) | 1.01 | (0.783, 1.28) |

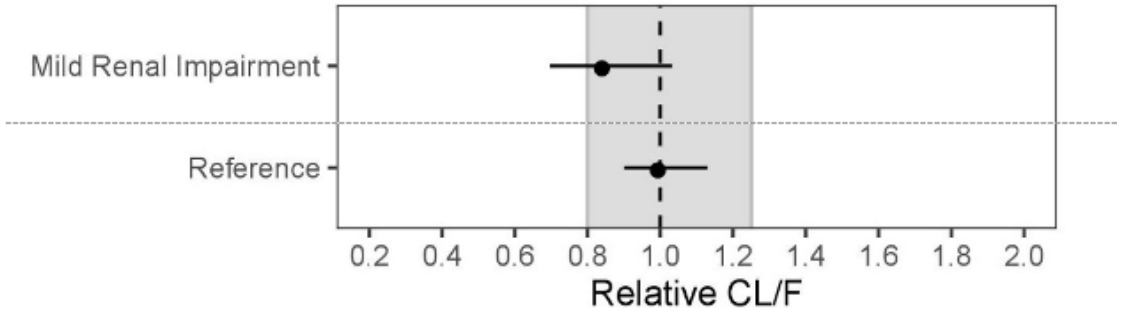
Abbreviations: CL/F=apparent clearance; D2=zero order absorption; F=bioavailability; $V_z$/F=volume of distribution; $CCR_{abw}$=creatinine clearance.
Note: 95% CI derived from 40000 NONMEM BAYES iterations. Typical values for CL/F, $V_z$/F and D2 all represent the preserved formulation. Typical values for CL/F represent 25 years old, 90 kg, male patients with normal renal function. Typical values for $V_z$/F represent a 90 kg individual.
Source: 5.3.3.5.1 Report RPI0101F

図 2.7.2-11 Setmelanotide のクリアランスに及ぼす共変量の影響（RPI0101F）




Key: Grey shaded area represents a range of 80-125% for reference. Point estimates and lines represent the median and 95% CI in the parameters, relative to the reference values. The reference CL/F represents a 25 year-old, 90kg, male patient with normal renal function receiving the preserved formulation.
Source: 5.3.3.5.1 Report RPI0101F Figure 1

図 2.7.2-12 Setmelanotide のクリアランスに及ぼす軽度腎機能障害の影響（RPI0101F）




Key: Grey shaded area represents a range of 80-125% for reference. Point estimates and lines represent the median and 95% CI in the parameters, relative to the reference values. The reference CL/F represents a 25 year-old, 90kg, male patient with normal renal function receiving the preserved formulation.
Source: 5.3.3.5.1 Report RPI0101F Figure 2

### 2.7.2.3.3.2 母集団 PK モデルの改訂 1（5.3.3.5.2 Report RPI0103H）

母集団 PK モデル改訂 1 の目的は、RM-493-023 試験、RM-493-026 試験及び RM-493-029 試験から得られた追加データを用いて、最初の母集団 PK モデル（Report RPI0101F、2.7.2.3.3.1 項）を更新することであった。

**方法**

最初の母集団 PK モデル（Report RPI0101F）では、保存剤無添加又は保存剤を添加した setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の投与後に採取した検体を含んでいたが、保存剤添加の有無が記録されていない場合は不明として取り扱った。改訂 1 解析で追加した RM-493-023 試験及び RM-493-029 試験のすべての被験者、並びに RM-493-026 試験の追加被験者から採取した検体は、いずれも現在承認されている保存剤添加製剤を投与後の検体であった。

最初の母集団 PK モデルと同様に、本改訂モデルはゼロ次吸収を仮定した 1 コンパートメントモデルであり、CL/F、$V_z$/F 及び D2 を主要パラメータとし、これらの構造パラメータには個体間変動並びに加法的及び比例的残差変動の推定値を考慮した。

最初の母集団 PK モデルを基に修正を加えた最終モデルを構築した。まず、RM-493-026 試験での投与後 36 時間を超える時点での濃度データ（57 件）を除外した。これらのデータは全体データで観察される単指数的減衰から逸脱しており、容易に補完できない投与情報の欠落による可能性が高かった。また、投与方法は QD 投与であることから、これらの検体は投与後の時点ではなく、トラフ濃度であった可能性が高い。これらのデータを除外することで、加算型誤差の推定値は 4 分の 1 に低下し、他のモデルパラメータの推定値にはほとんど変化が認められなかった。次に、$V_z$/F のアロメトリックスケーリングに体重ではなく理想体重を用い、指数は 1 乗で固定した。最初の母集団 PK モデルで使用した体重と比較して、理想体重は肥満の有無にかかわらず被験者集団全体での体組織構成の差異をより適切に反映する。この変更によって、中等度から高度の腎機能障害者での $V_z$/F 予測時のバイアスが低減した。

**結果**

更新されたデータセットは、221 例から得られた 4,205 件の評価可能な血漿中 setmelanotide 濃度データで構成された。最初の母集団 PK モデルのデータセットに含まれる 120 例と新たに追加した 101 例で構成された。追加で採取された検体のうち、308 件は定量下限未満であったため解析から除外した。解析対象集団の構成は、男性 99 例及び女性 122 例、平均年齢 31.9 歳（SD：17.5 歳、範囲：6～78 歳）、平均体重 111 kg（SD：31 kg、範囲：46～209 kg）であり、肥満の有無にかかわらない健康な被験者 81 例及び RDO 患者 140 例、正常な腎機能を有する被験者 181 例及び軽度から高度の腎機能障害者 40 例であった。

得られた点推定値及び共変量推定値の精度に基づいて、被験者の状態（健康な被験者又は RDO 患者）及び性別は setmelanotide の PK に影響を及ぼさなかった。10～60 歳の年齢範囲を対象としたシミュレーションでは、CL/F に対する年齢の影響はわずかであり、CL/F の変化は標準集団での CL/F の 80%～125%の範囲内であった。腎機能の低下に伴って CL/F は減少した。保存剤無添加製剤及び添加有無不明製剤の相対的バイオアベイラビリティは、保存剤添加製剤と比

較してわずかに低かった。D2 は製剤間で概ね類似していた。更新された最終モデルは、モデル診断プロット及び視覚的予測評価（VPC）によって、データを良好に記述していることが示された。

### 2.7.2.3.3.3 母集団 PK モデルの改訂 2（5.3.3.5.3 Report RPI0104F）

本解析の目的は、腎機能障害を有する及び腎機能が正常な小児患者での setmelanotide の推奨用量設定を支持することであった。PPL 又は BBS を有する 2 歳以上の小児及び成人患者でのデータ（RM-493-033 試験及び RM-493-014 試験）を追加して、setmelanotide の既存の母集団 PK モデル（5.3.3.5.2 Report RPI0103H、2.7.2.3.3.2 項）を更新し、腎機能障害を有する小児患者及び腎機能が正常な小児患者で推奨される setmelanotide の開始用量及び最高用量の設定を支持するためにシミュレーションを行った。

**方法**

本解析では 11 の臨床試験から得られたデータを統合した。対象変数は腎機能障害を有する又は腎機能が正常な成人（18 歳以上）及び小児（2 歳以上 18 歳未満）での縦断的な setmelanotide 濃度であり、いずれも setmelanotide の皮下投与を少なくとも 1 回受けている被験者を対象とした。先に探索的データ解析を実施し、その後で非線形混合効果モデルを適用し、NONMEM® version 7.5（ICON PLC、アイルランド）を用いで母集団 PK モデルを構築した。

探索的な構造モデルは、既存の母集団 PK モデル（5.3.3.5.2 Report RPI0103H、2.7.2.3.3.2 項）に基づくゼロ吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルであった。検討した共変量は、既存の母集団 PK モデルと同様に、体重、理想体重、年齢、eGFR、性別、被験者の状態及び製剤であり、これらのうち eGFR のみが setmelanotide の PK に有意な影響を与えると考えられた。体格の影響は、CL/F（体重）及び $V_z$/F（理想体重）に対してアロメトリックスケーリングで組み入れた。指数はそれぞれ 0.75 乗及び 1 乗で固定した。診断プロットの視覚的検査、パラメータ推定値の妥当性及び精度など、複数の適合度指標に基づいてデータ駆動型でモデルを開発した。共変量係数及び構造モデルパラメータを含む固定効果パラメータ、並びにランダム効果パラメータを含む集団パラメータを推定した。最終モデルでのすべての共変量効果について、個別ランダム効果の経験的ベイズ推定値又は標準化予測分布誤差と共変量とのプロットに対する視覚的検査によって残存傾向の探索的評価を実施した。最終モデルの予測性能は、予測補正 VPC によって評価した。

最終母集団 PK モデルを用いて、腎機能障害を有する及び腎機能が正常な PPL 又は BBS の小児患者での推奨用量における曝露量をシミュレーションした。小児集団内での対象年齢群は、2 歳以上 6 歳未満及び 6 歳以上 12 歳未満とした。最終集団 PK モデルが線形であるという仮定を活用し、各シミュレーション条件下の仮想被験者に対して、定常状態での setmelanotide 1.0 mg QD 投与時の曝露量を用量に比例してシミュレーションした。候補用量は、腎機能が正常な成人患者での承認用量の曝露量と比較して評価した。

正常な腎機能又は軽度から中等度の腎機能障害を有する 2 歳以上 6 歳未満の患者について、体重区分別に設定した最高用量までの用量別の定常状態における PK をシミュレーションした。

Setmelanotide の最高用量は、20 kg 未満、20 kg 以上 30 kg 未満、30 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上の患者に対して、それぞれ 0.5、1.0、1.5 及び 3.0 mg QD とした。また、2.0 及び 2.5 mg 投与時の曝露量も参考のためにシミュレーションした。各体重区分でのシミュレーション用量は 0.5 mg から開始し、最高用量まで 0.5 mg ずつ増量した。高度腎機能障害を有する 2 歳以上 6 歳未満の患者での最高用量は、20 kg 未満、20 kg 以上 30 kg 未満、30 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上で、それぞれ 0.25、0.5、1.0 及び 2.0 mg QD 投与とした。

正常な腎機能又は軽度から中等度の腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者について 0.5、1.0、1.5 及び 3.0 mg を固定用量で QD 投与したときの定常状態における曝露量をシミュレーションし、高度腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者では 0.25、0.5、1.0 及び 2.0 mg QD 投与時の定常状態における曝露量をシミュレーションした。

最終共変量モデルに基づいて腎機能が正常な 18 歳以上の成人における個別 PK パラメータを用いて、setmelanotide を 2.0、3.0 及び 5.0 mg QD 投与したときの定常状態における曝露量の分布をシミュレーションした。評価対象のパラメータは $C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ であった。

**結果**

更新されたデータセットは、11 の臨床試験を統合した 410 例から得られた 7087 件の血漿中 setmelanotide 濃度データで構成された。このうち 6847 件は定量可能な setmelanotide 濃度であった。PK データの大部分は、271 例の成人及び 87 例の青年（12 歳以上 18 歳未満）から得られた。さらに、6 歳以上 12 歳未満の小児 41 例及び 2 歳以上 6 歳未満の小児 11 例が含まれた。解析対象集団の構成は、男性 166 例及び女性 244 例、年齢の範囲は 2～78 歳（平均年齢 29.7 歳）、体重の範囲は 17.8～246 kg（平均体重 113 kg）であった。RDO 患者 329 例（80.2%）及び RDO を有さない被験者 81 例（19.8%）を含んでおり、RDO を有さない被験者はすべて成人であった。成人集団のうち、腎機能正常者は 185 例、軽度腎機能障害者は 61 例、中等度腎機能障害者は 17 例、高度腎機能障害者は 8 例であった。18 歳未満の被験者では、高度腎機能障害者は 0 例、中等度腎機能障害者は 12 歳以上 18 歳未満の 1 例のみであった。12 歳以上 18 歳未満での軽度腎機能障害者は 16 例であり、残りの 70 例は腎機能正常であった。6 歳以上 12 歳未満の軽度腎機能障害者は 1 例のみであり、その他の小児（2 歳以上 6 歳未満の 11 例及び 6 歳以上 12 歳未満の 40 例）は腎機能正常であった。

血漿中 setmelanotide の PK は、ゼロ次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルによって良好に説明され、これは更新前のモデル（5.3.3.5.2 Report RPI0103H、2.7.2.3.3.2 項）で使用された構造と同一であった。標準患者での setmelanotide の CL/F の推定値は 7.15 L/h、$V_z$/F の推定値は 75.2 L であり、これによって setmelanotide の半減期は約 10 時間と推定された（表 2.7.2-29）。皮下投与後の吸収相の延長を説明するためにゼロ次吸収過程が必要であった。推定されたゼロ次吸収の持続時間は 5.23 時間であり、これは投与間隔内の $t_{max}$ を示している。

表 2.7.2-29 2 歳以上 6 歳未満の患者及び程度の異なる腎機能障害者を含めた母集団 PK 解析の最終モデルでの各パラメータの推定値（RPI0104F）

| | | | Estimate | 95% CI |
|---|---|---|---|---|
| **Structural model parameters** | | | | |
| CL/F (L/h) | exp($\theta_1$) | Apparent clearance | 7.15 | 6.61, 7.73 |
| $V_z$/F (L) | exp($\theta_2$) | Apparent volume of distribution | 75.2 | 71.9, 78.7 |
| D2 (h) | exp($\theta_3$) | Duration of zero order absorption | 5.23 | 4.92, 5.55 |
| **Covariate effect parameters** | | | | |
| CL/F ~ WT | $\theta_5$ | Weight effect on CL/F | 0.750 | FIXED |
| $V_z$/F ~ IBW | $\theta_6$ | Ideal body weight effect on $V_z$/F | 1.00 | FIXED |
| D2 ~ FORM | exp($\theta_7$) | Unpreserved or missing formulation effect on D2 | 0.987 | 0.847, 1.15 |
| CL/F ~ AGE | $\theta_8$ | Age effect on CL/F | -0.0135 | -0.0758, 0.0489 |
| CL/F ~ EGFR | $\theta_9$ | eGFR effect on CL/F | 0.427 | 0.258, 0.595 |
| CL/F ~ SEX | exp($\theta_{10}$) | Female effect on CL/F | 0.891 | 0.827, 0.961 |
| CL/F ~ HEALTHY | exp($\theta_{11}$) | Non-PPL/BBS effect on CL/F | 1.05 | 0.945, 1.18 |
| F ~ FORM | exp($\theta_{12}$) | Unpreserved or missing formulation effect on bioavailability | 0.881 | 0.830, 0.935 |

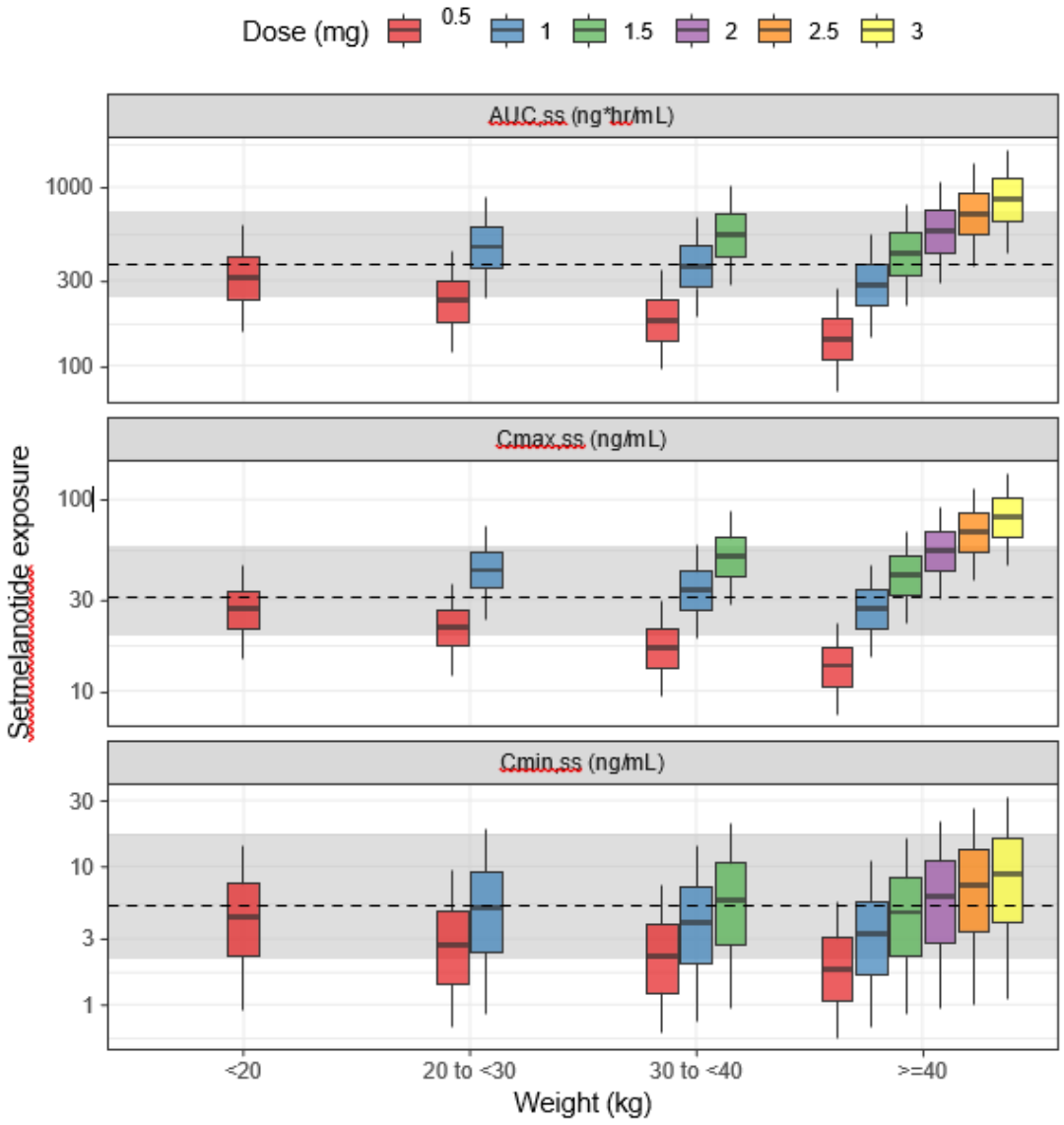
Abbreviations: CI=Confidence Interval; CL/F=apparent clearance; D2=zero order absorption; F=bioavailability; $V_z$/F=apparent volume of distribution.
Source: 5.3.3.5.3 Report RPI0104F Table S8

改訂した母集団 PK モデルでは、eGFR により定量化した腎機能の低下に伴って setmelanotide の CL/F は減少することが示された。この結果は、全般的に腎機能の低下に伴って setmelanotide の曝露量が増加することを意味する。

2 歳以上 12 歳未満の小児に対する setmelanotide の推奨用量は、最終共変量モデルに基づく定常状態での曝露量のシミュレーションを通じて、腎機能が正常な成人に setmelanotide 2.0、3.0 又は 5.0 mg を QD 皮下投与したときに得られる曝露量を基準として評価した。評価対象の PK パラメータは、$C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ であった。シミュレーションを行った正常な腎機能又は軽度から中等度の腎機能障害を有するすべての被験者に対して、setmelanotide 0.5 mg QD 投与を開始用量とし、2 歳以上 6 歳未満の小児には体重に応じた最高用量を設定した。6 歳以上 12 歳未満の小児には体重にかかわらず同一の最高用量を設定した。高度腎機能障害を有する 2 歳以上 12 歳未満の小児では、開始用量及び最高用量の減量を推奨した。

腎機能が正常な 2 歳以上 6 歳未満の PPL 又は BBS を有する小児に対する体重に応じた推奨最高用量投与時の推定曝露量は、腎機能が正常な成人に setmelanotide 3.0 mg を QD 投与したときの目標曝露量と大きく重なっていた（図 2.7.2-13）。体重が 40 kg 未満の小児に最高用量を投与したときの $AUC_{ss}$、$C_{min,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、成人での基準範囲と大きく重なっていた。体重が 40 kg 以上の 2 歳以上 6 歳未満の小児に対する setmelanotide 2.5 mg QD 投与時の曝露量は、$C_{max,ss}$ がやや高いことを除き、成人の基準範囲と大きく重なっていたが、最高用量 setmelanotide 3.0 mg QD 投与時の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{ss}$ は、成人での 3.0 mg 投与時の基準範囲と比較してやや高かった。

図 2.7.2-13　正常な腎機能を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 3.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F）

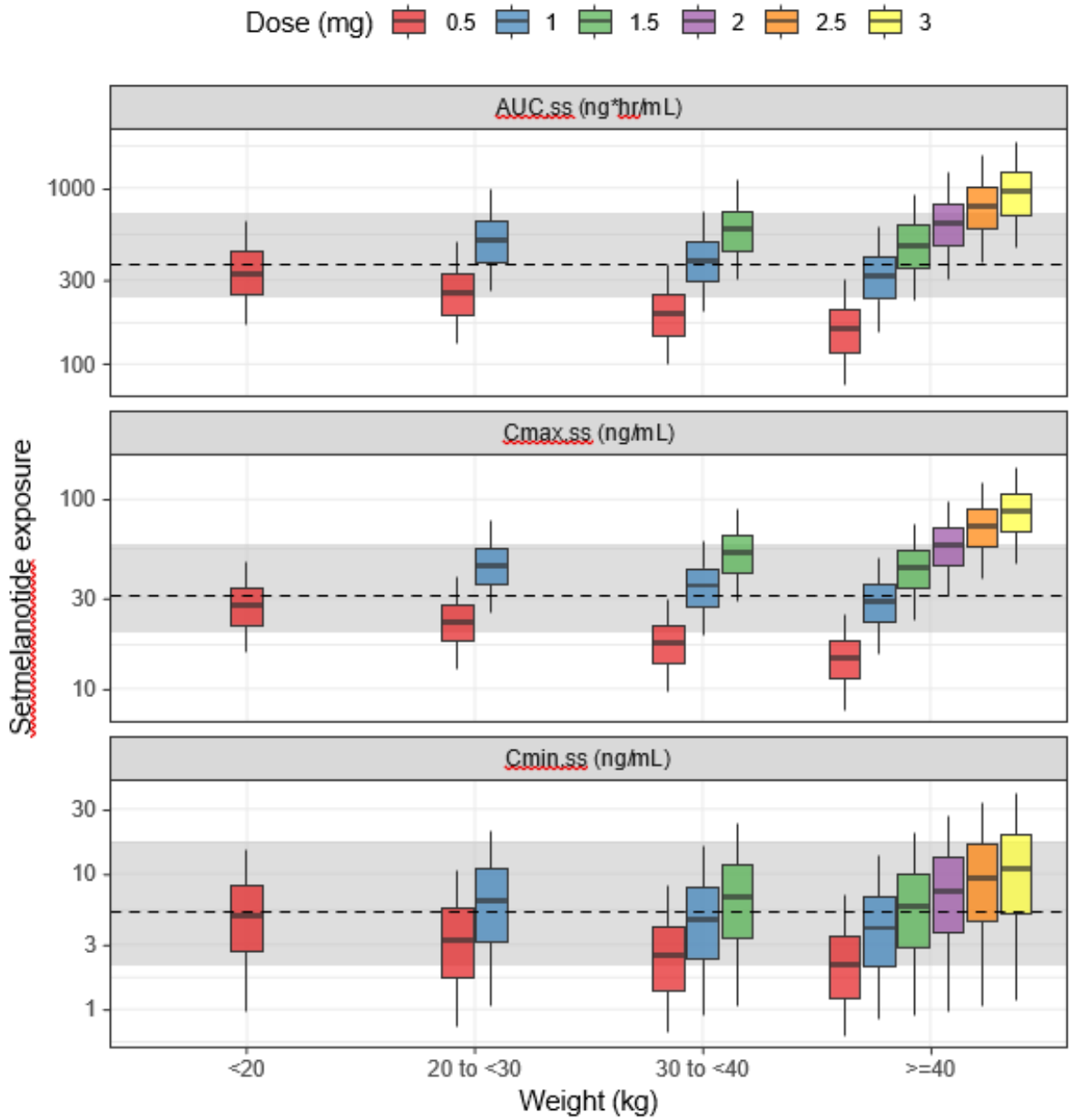



Abbreviations: $AUC_{ss}$=area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration in the dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration in the dosing interval at steady state.
Key: The median exposure values in pediatrics are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the 25th and 75th percentiles with whiskers extending to the 5th and 95th percentiles of the pediatric exposure. The horizontal dashed line indicates the median and the grey shaded region indicates the 5th and 95th percentiles of exposure in adults with normal renal function following a 3.0 mg reference dose.
Source: 5.3.3.5.3 RPI0104F Figure S43

軽度及び中等度の腎機能障害を有する 2 歳以上 6 歳未満の小児に対する setmelanotide の推奨最大用量での曝露量は、腎機能が正常な成人に setmelanotide 3.0 mg を QD 投与したときの基準範囲よりやや高かった（図 2.7.2-14 及び図 2.7.2-15）。この結果は、最終共変量モデルで推定された eGFR と setmelanotide の CL/F との関係に基づいて予測されたものである。成人の基準範囲からの逸脱は、軽度腎機能障害者ではわずかであり、中等度腎機能障害者では逸脱がより顕著であった。

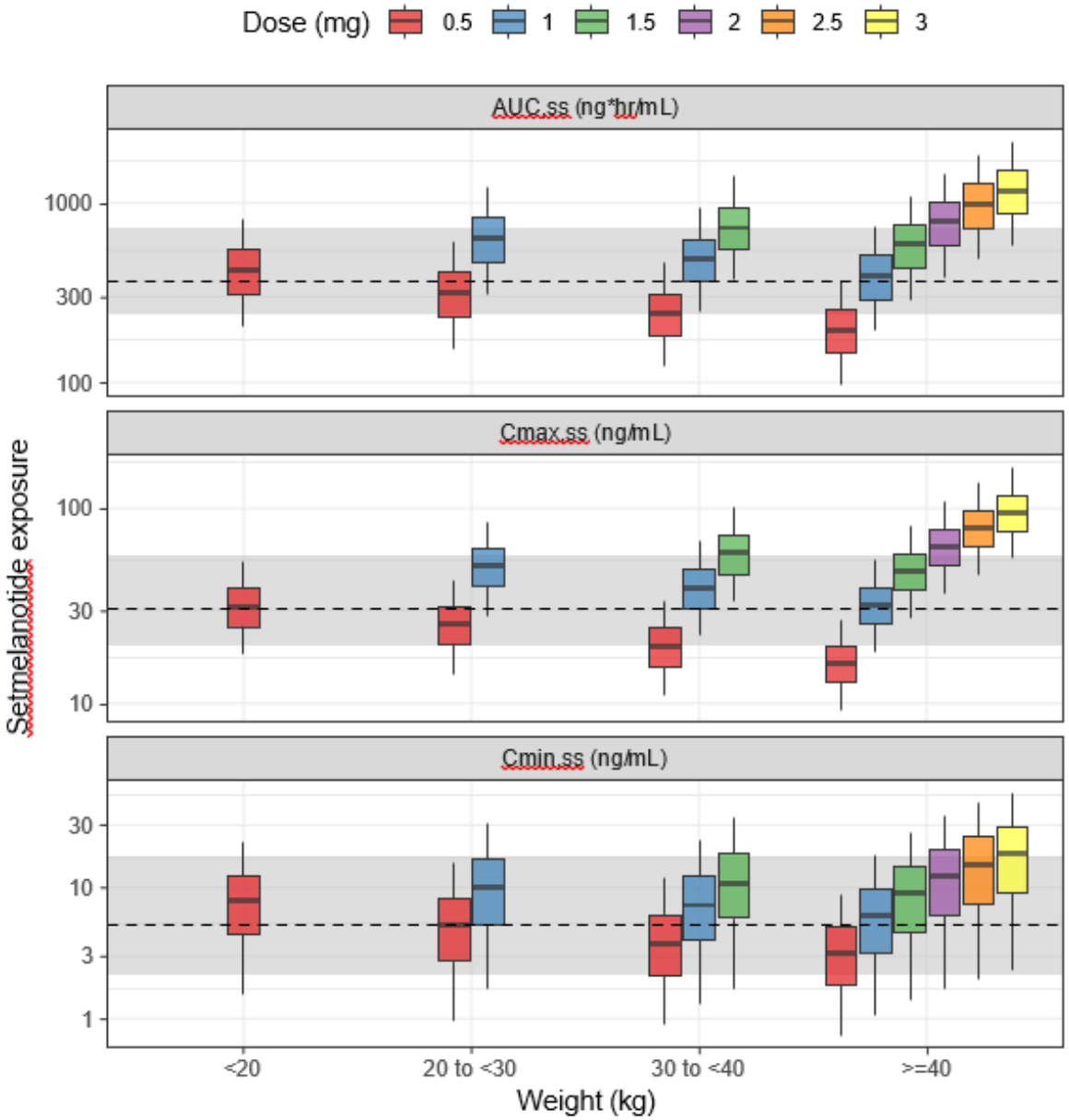
高度腎機能障害を有する 2 歳以上 6 歳未満の患者では、開始用量を 0.25 mg 及び最高用量を 2.0 mg に減量することで、成人に対する setmelanotide 3.0 mg 投与時の基準範囲と比較して増加を抑制することができた（図 2.7.2-16）。しかしながら、高度腎機能障害を有する 2 歳以上 6 歳未満の PPL 又は BBS の小児に対する setmelanotide 2.0 mg 投与時の評価対象パラメータは、成人に対する 3.0 mg 投与時の基準範囲よりやや高かった。

**図 2.7.2-14　軽度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 3.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F）**



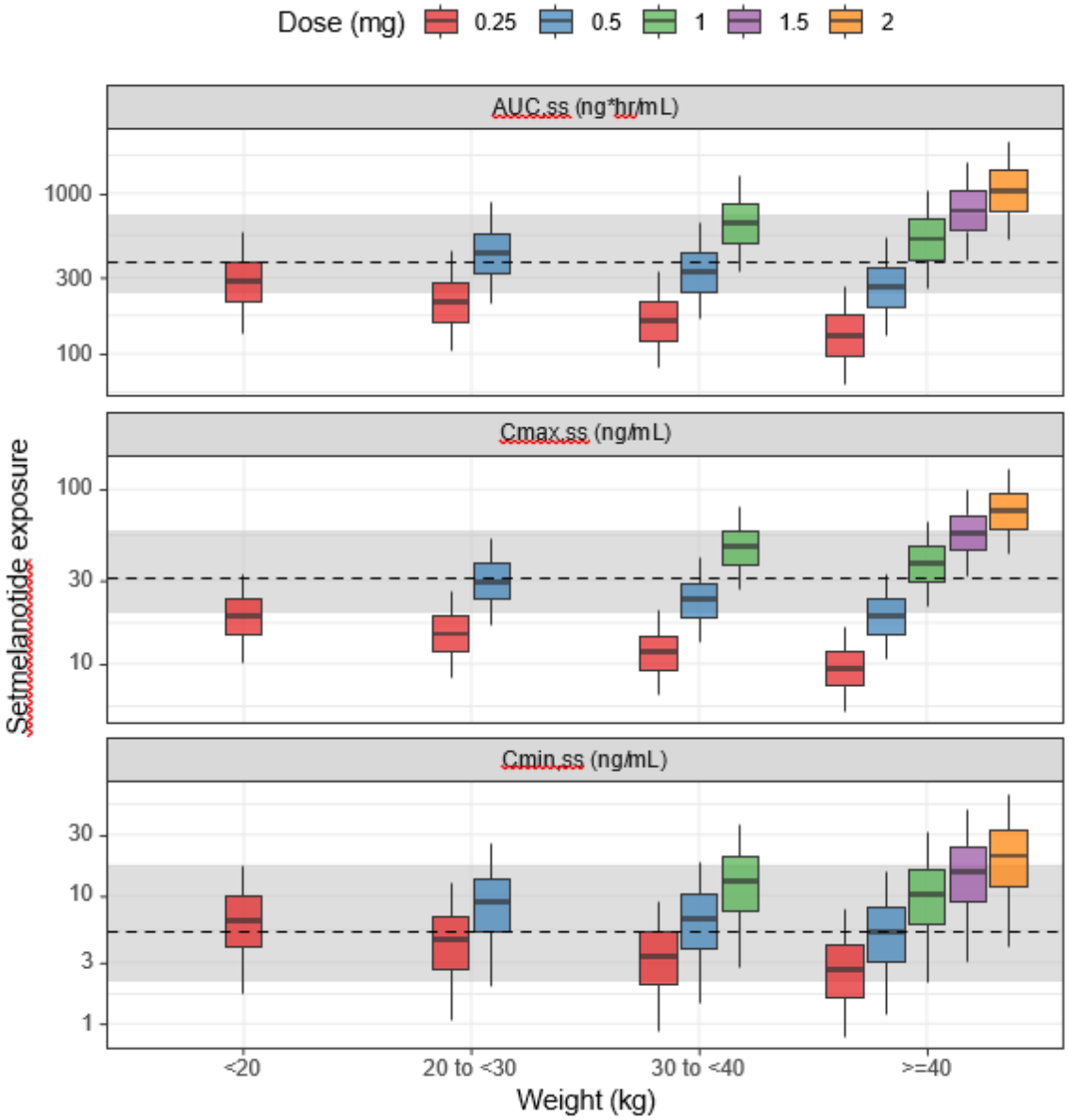

Abbreviations: $AUC_{ss}$=area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration in the dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration in the dosing interval at steady state.
Key: The median exposure values in pediatrics are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the 25th and 75th percentiles with whiskers extending to the 5th and 95th percentiles of the pediatric exposure. The horizontal dashed line indicates the median and the grey shaded region indicates the 5th and 95th percentiles of exposure in adults with normal renal function following a 3.0 mg reference dose.
Source: 5.3.3.5.3 RPI0104F Figure S44

図 2.7.2-15　中等度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 3.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F）




Abbreviations: $AUC_{ss}$=area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration in the dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration in the dosing interval at steady state.
Key: The median exposure values in pediatrics are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the 25th and 75th percentiles with whiskers extending to the 5th and 95th percentiles of the pediatric exposure. The horizontal dashed line indicates the median and the grey shaded region indicates the 5th and 95th percentiles of exposure in adults with normal renal function following a 3.0 mg reference dose.
Source: 5.3.3.5.3 RPI0104F Figure S45

図 2.7.2-16　高度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 3.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F）



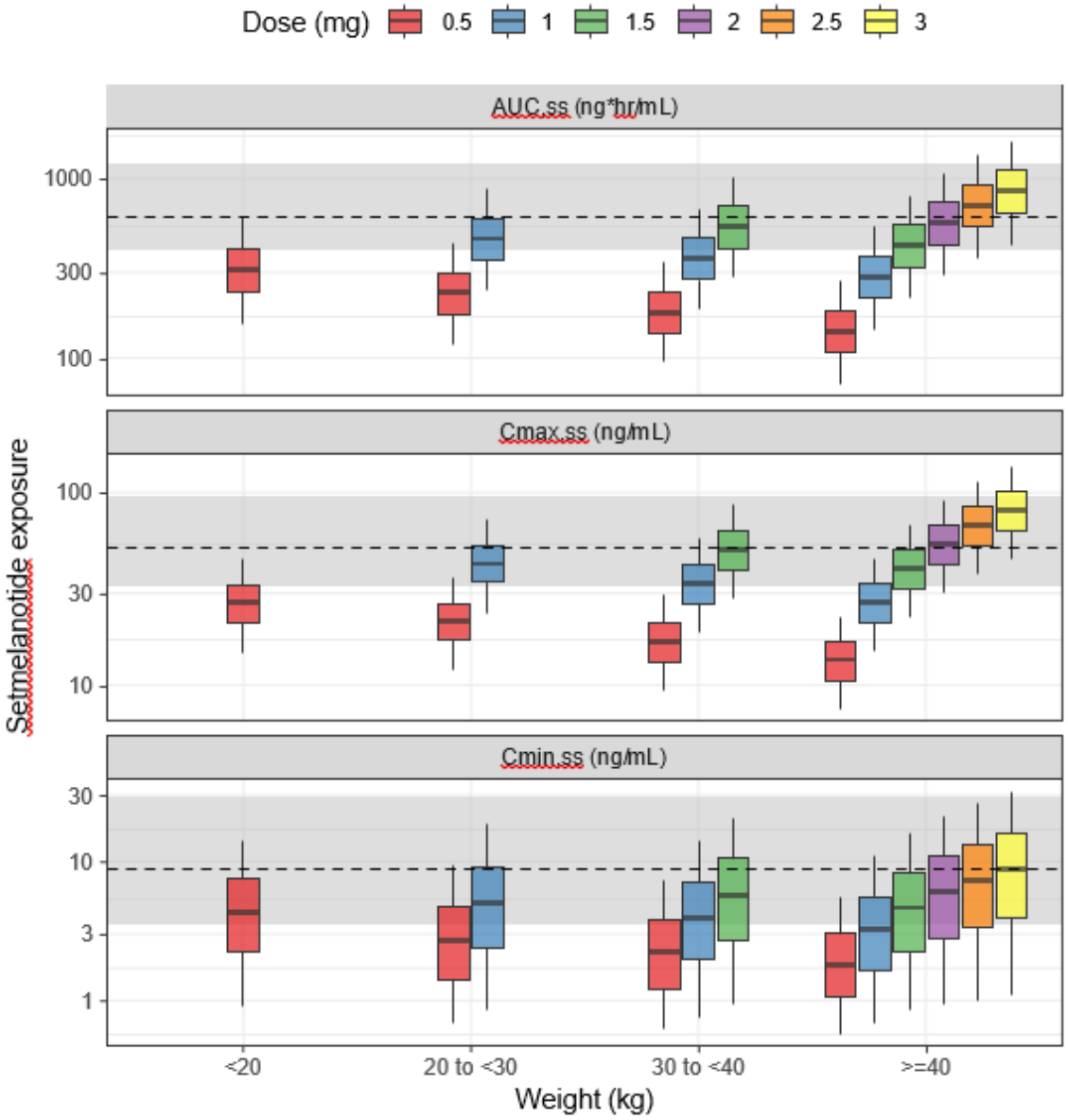

Abbreviations: $AUC_{ss}$=area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration in the dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration in the dosing interval at steady state.
Key: The median exposure values in pediatrics are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the 25th and 75th percentiles with whiskers extending to the 5th and 95th percentiles of the pediatric exposure. The horizontal dashed line indicates the median and the grey shaded region indicates the 5th and 95th percentiles of exposure in adults with normal renal function following a 3.0 mg reference dose.
Source: 5.3.3.5.3 RPI0104F Figure S46

腎機能が正常な 6 歳以上 12 歳未満の小児に対する setmelanotide の推奨最高用量は、体重にかかわらず 3.0 mg QD であった。この用量は、腎機能が正常な 2 歳以上 6 歳未満の小児に対する体重別の setmelanotide 投与と同様のパターンを示し、成人に setmelanotide 3.0 mg を QD 投与したときの基準範囲との比較で結果が一致していた。腎機能が正常な 6 歳以上 12 歳未満の小児でのシミュレーションした曝露量は、成人に対する 3.0 mg 投与時の基準範囲と良好に一致した。軽度腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児では、成人での基準範囲からの逸脱はわずかで

あり、中等度腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児では、逸脱がやや顕著であった。高度腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児に対して最高用量を 2.0 mg に減量することで、曝露量は成人に対する 3.0 mg 投与時の基準範囲の近くに維持された。

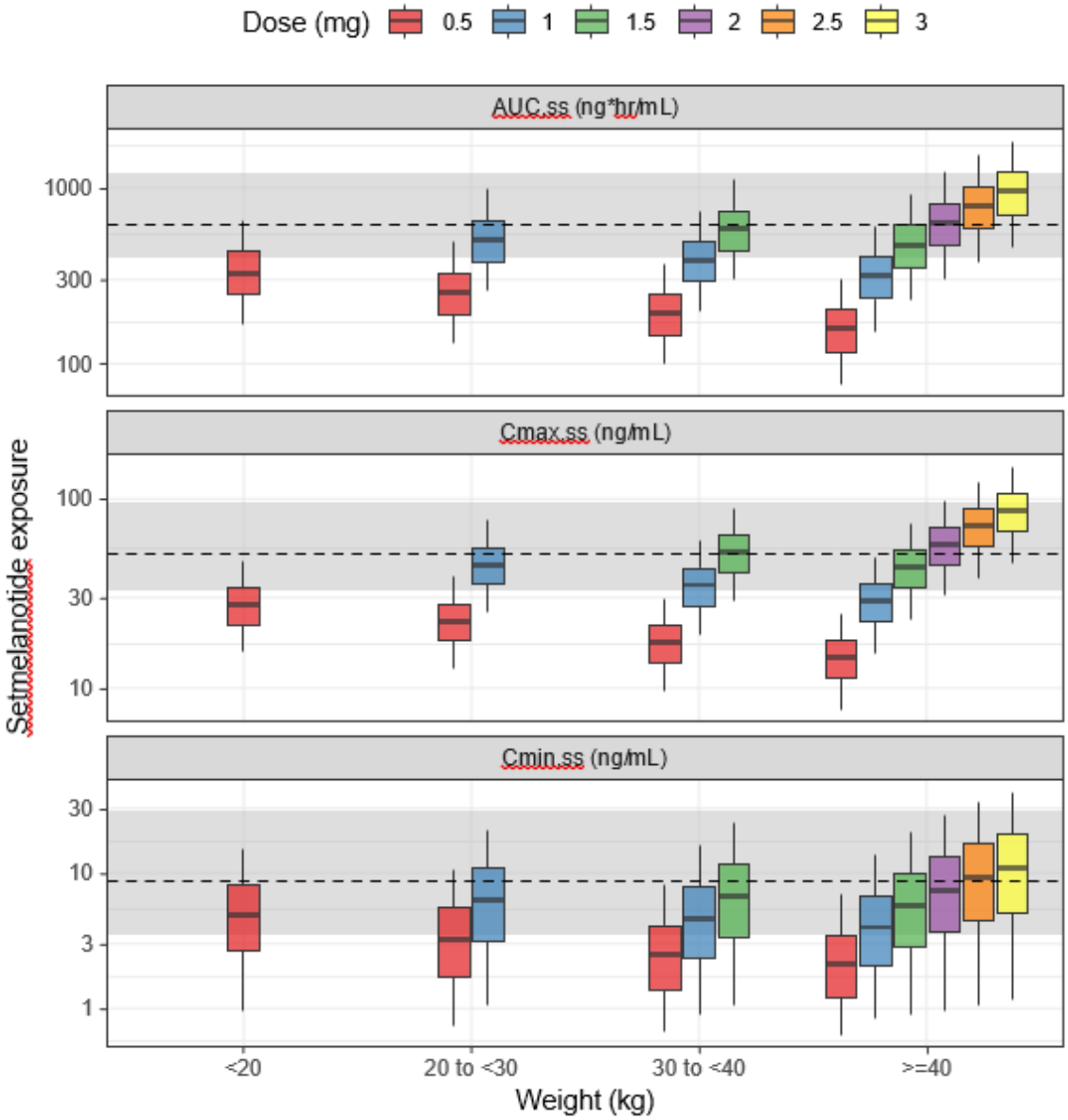
また、2 歳以上 12 歳未満の小児に対する setmelanotide の推奨用量は、腎機能が正常な成人に setmelanotide 5.0 mg を投与したときの基準範囲とも比較した。この 5.0 mg 投与時の基準範囲は、3.0 mg 投与時の基準範囲と比較してすべての評価対象パラメータが 67%高い。腎機能障害の程度が異なる小児に対する推奨用量でのシミュレーションした曝露量は、概ね成人に対する 5.0 mg 投与時の基準範囲の上限値以下に収まった（図 2.7.2-17、図 2.7.2-18、図 2.7.2-19 及び図 2.7.2-20）。RM-493-026 試験では、setmelanotide の最高用量として 5.0 mg の評価を行い、8 例が 2.0 mg QD から 5.0 mg QD までの漸増投与を受けて試験を完了した。このコホートでの忍容性は、setmelanotide を 3.0 mg QD まで漸増投与して試験を完了した別のコホートと同様であった。Setmelanotide は効果が得られるまで安全性及び忍容性に応じて漸増投与するため、これらのシミュレーションの結果は小児での推奨用量を強く支持するものであり、小児集団での更なる用量の検討の余地があることを示唆する可能性がある。

図 2.7.2-17　正常な腎機能を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 5.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F）



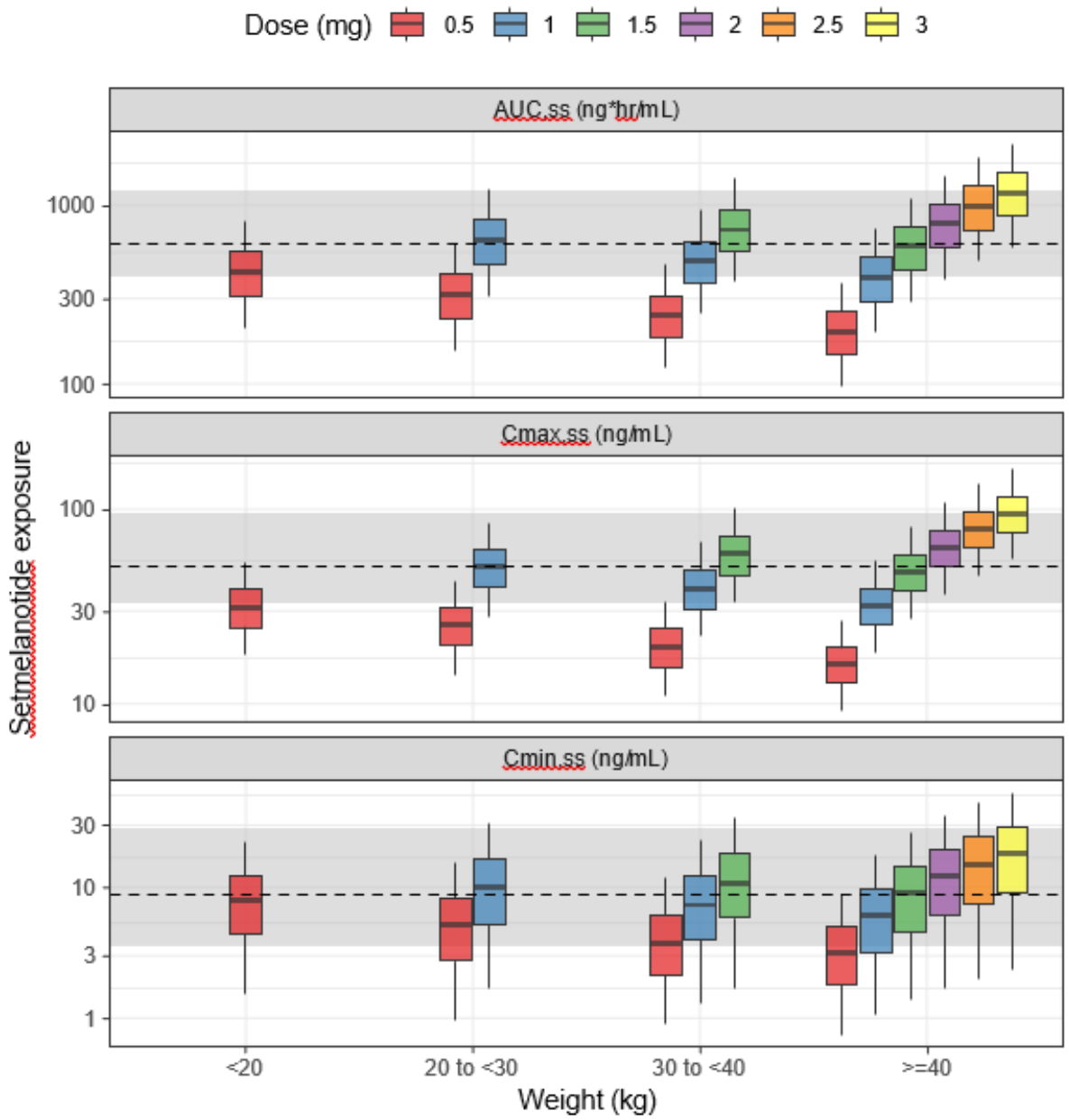

Abbreviations: $AUC_{ss}$=area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration in the dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration in the dosing interval at steady state.
Key: The median exposure values in pediatrics are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the 25th and 75th percentiles with whiskers extending to the 5th and 95th percentiles of the pediatric exposure. The horizontal dashed line indicates the median and the grey shaded region indicates the 5th and 95th percentiles of exposure in adults with normal renal function following a 5.0 mg reference dose.
Source: 5.3.3.5.3 RPI0104F Figure S59

図 2.7.2-18　軽度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 5.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F）



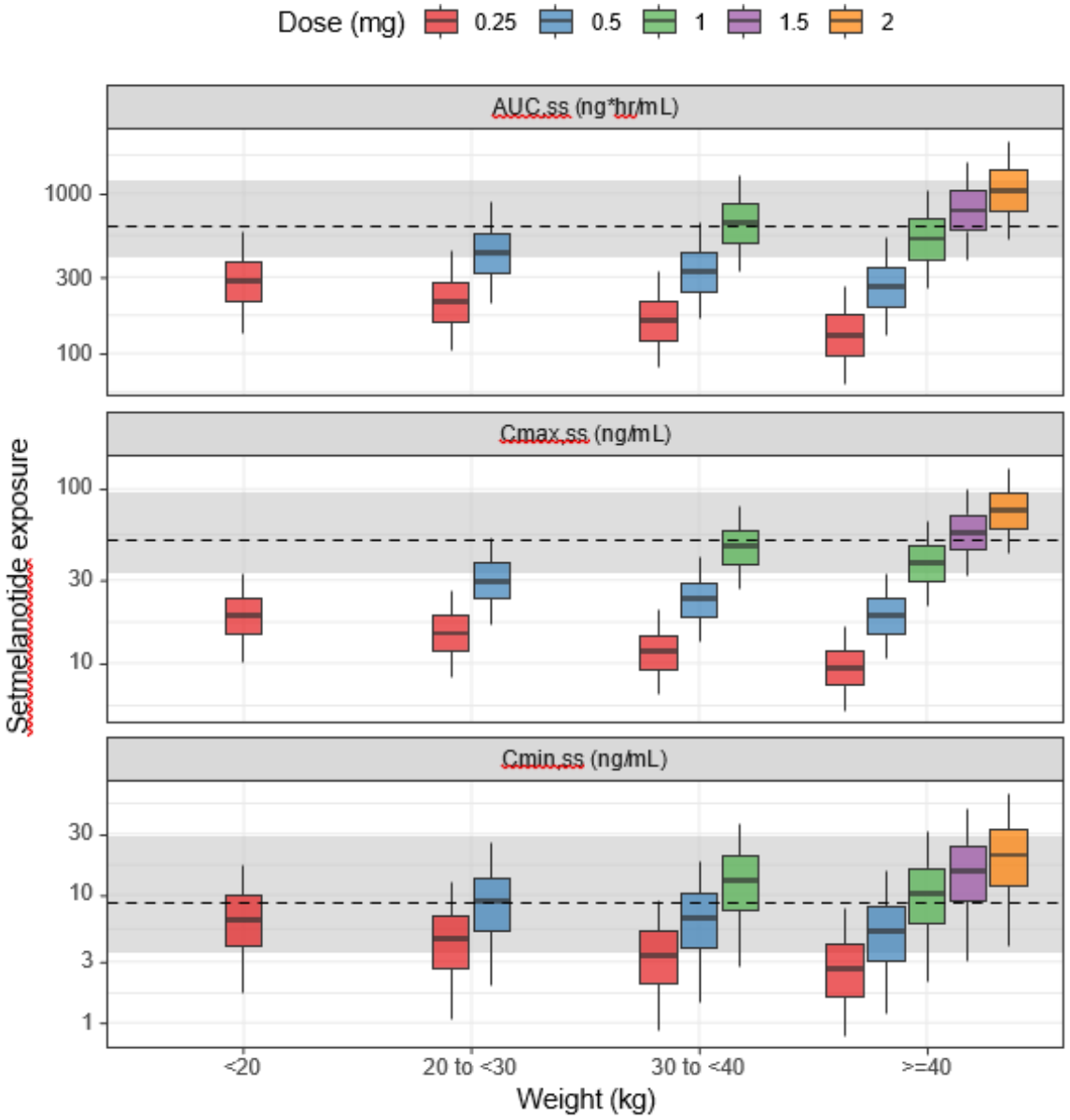

Abbreviations: $AUC_{ss}$=area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration in the dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration in the dosing interval at steady state.
Key: The median exposure values in pediatrics are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the 25th and 75th percentiles with whiskers extending to the 5th and 95th percentiles of the pediatric exposure. The horizontal dashed line indicates the median and the grey shaded region indicates the 5th and 95th percentiles of exposure in adults with normal renal function following a 5.0 mg reference dose.
Source: 5.3.3.5.3 RPI0104F Figure S60

図 2.7.2-19　中等度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 5.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F）




Abbreviations: $AUC_{ss}$=area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration in the dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration in the dosing interval at steady state.
Key: The median exposure values in pediatrics are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the 25th and 75th percentiles with whiskers extending to the 5th and 95th percentiles of the pediatric exposure. The horizontal dashed line indicates the median and the grey shaded region indicates the 5th and 95th percentiles of exposure in adults with normal renal function following a 5.0 mg reference dose.
Source: 5.3.3.5.3 RPI0104F Figure S61

図 2.7.2-20　高度腎機能障害を有する小児（2 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：成人に対する 3.0 mg 投与時との PK パラメータ及び用量別比較（RPI0104F）




Abbreviations: $AUC_{ss}$=area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$=maximum concentration in the dosing interval at steady state; $C_{min,ss}$=minimum concentration in the dosing interval at steady state.
Key: The median exposure values in pediatrics are designated by a solid line in the center of the box. Boxes indicate the 25th and 75th percentiles with whiskers extending to the 5th and 95th percentiles of the pediatric exposure. The horizontal dashed line indicates the median and the grey shaded region indicates the 5th and 95th percentiles of exposure in adults with normal renal function following a 5.0 mg reference dose.
Source: 5.3.3.5.3 RPI0104F Figure S62

### 2.7.2.3.3.4　母集団 PK モデルの改訂 3（5.3.3.5.4 Report RPI0105）

本改訂の総合的な目的は、後天性 HO を有する成人及び小児患者に対する setmelanotide の推奨用量を評価することである。改訂前の母集団 PK モデル（5.3.3.5.3 Report RPI0104F）を RM-493-040 試験での 4 歳以上の小児及び成人（18 歳以上）の HO 患者から得られた新たなデータを用いて更新した。

**方法**

母集団 PK モデル構築のため、12 の臨床試験から得られたデータを統合した。対象変数は腎機能障害を有する又は腎機能が正常な成人（18 歳以上）及び小児（2 歳以上の HO を除く RDO 患者及び 4 歳以上の HO 患者）での縦断的な setmelanotide 濃度であり、いずれも setmelanotide の皮下投与を少なくとも 1 回受けた被験者を対象とした。先に探索的データ解析を実施し、その後で非線形混合効果モデルを適用し、NONMEM® version 7.6（ICON PLC、アイルランド）を用いて母集団 PK モデルを構築した。

探索的な構造モデルは、既存の母集団 PK モデル（5.3.3.5.3 Report RPI0104F）に基づくゼロ吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルであった。検討した共変量は、既存の母集団 PK モデルと同様に、体重、理想体重、年齢、eGFR、性別、被験者の状態（HO、HO 以外の RDO、RDO 以外）及び製剤（保存剤添加製剤、保存剤無添加製剤）であった。診断プロットの視覚的検査、パラメータ推定値の妥当性及び精度など、複数の適合度指標に基づいてデータ駆動型でモデルを開発した。共変量係数及び構造モデルパラメータを含む固定効果パラメータ、並びにランダム効果パラメータを含む集団パラメータを推定した。最終モデルでのすべての共変量効果について、個体内ランダム効果の経験的ベイズ推定値又は標準化予測分布誤差と共変量とのプロットに対する視覚的検査によって残存傾向の探索的評価を実施した。診断プロットで年齢に関して不自然な傾向がみられ、除外することによって解消されたため、この段階では年齢を共変量効果から除外した。最終モデルの予測性能は、予測補正 VPC によって評価した。シミュレーションは、正常な腎機能又は軽度、中等度若しくは高度の腎機能障害を有する 4 歳以上の HO 患者に対する setmelanotide 投与を評価するために実施した。

**結果**

更新されたデータセットは、12 の臨床試験を統合した 513 から得られた血漿中 setmelanotide 濃度データで構成された。解析対象集団の構成は、HO 以外の RDO 患者 330 例、HO 患者 102 例（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び RDO を有さない被験者 81 例であった。これらの被験者から得られた血漿中 setmelanotide 濃度データは 8837 件であり、このうち 8501 件は定量可能な setmelanotide 濃度であった。336 件（3.8%）は定量下限未満であった。PK データの大部分は、成人（18 歳以上）314 例（定量可能な観察値 5332 件）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）122 例（定量可能な観察値 2258 件）から得られた。さらに、6 歳以上 12 歳未満の小児 64 例（778 件）及び 6 歳未満の小児 13 例（133 件）が含まれた。

血漿中 setmelanotide の PK は、ゼロ次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルによって良好に説明された。最終モデルで推定した標準患者（HO 以外の RDO 患者、男性、体重 120 kg、理想体重 60 kg、eGFR 90 mL/min/1.73m$^2$、保存剤添加製剤を投与）での setmelanotide の CL/F は 7.19 L/h（95% CI: 6.86, 7.53）、$V_z$/F は 73.1 L（95% CI: 70.1, 76.3）、D2 は 5.82 h（95% CI: 5.44, 6.23）であった。Setmelanotide の CL/F 及び $V_z$/F にはそれぞれ体重及び理想体重をアロメトリックスケーリングで組み込んでおり、指数はそれぞれ 0.75 乗及び 1 乗で固定した。CL/F、$V_z$/F 及び D2 の個体間変動の推定値（CV%）は、それぞれ 28.6%、26.9%及び 49.7%であった。残差誤

差の推定値は、加算誤差成分の SD が 1.62 ng/mL、比例誤差成分の CV%が 19.0%であり、加算誤差成分の個体間変動の CV%は 200%であった。

Setmelanotide の CL/F は、eGFR が 90 mL/min/1.73m$^2$ 未満の被験者に対して eGFR に応じて変化するようにモデル化され、推定された係数は 0.572（95% CI: 0.456, 0.689）であった。95% CI がゼロ（効果なし）を含まないことから、eGFR の低下に伴って setmelanotide の CL/F が減少することを示した。女性での CL/F は男性と比較して平均 6%（95% CI: 1%, 11%）低いと推定された。これも 95% CI がゼロを含まないことから、女性での CL/F は平均して男性よりもわずかに低いことを示した。その他の共変量による CL/F への影響は、95% CI にゼロを含んでおり、その他の共変量が同一であるときに HO 患者と HO 以外の RDO 患者、並びに RDO を有さない被験者と RDO 患者との間で setmelanotide の CL/F に差異がないことを示した。同様に、製剤の違いによる D2 への影響も 95% CI にゼロを含んでおり、保存剤添加製剤、保存剤無添加製剤又は製剤情報不明の場合で D2 に差異がないことを示した。Setmelanotide のバイオアベイラビリティは、保存剤添加製剤と比較して、保存剤無添加製剤又は製剤情報不明の場合で 7.1%（95% CI: 2.6%, 11.4%）低いと推定された。95% CI にゼロを含まないことから、保存剤無添加製剤又は製剤情報不明の場合は、保存剤添加製剤と比較してバイオアベイラビリティが低いことを示した。シミュレーションに基づく予測チェックでは、最終共変量モデルが肥満を有する小児患者及び程度の異なる腎機能障害を有する肥満患者で観察されたデータと類似した血漿中 setmelanotide 濃度－時間データが再現可能であることが示された。

Setmelanotide の母集団 PK 解析の最終共変量モデルを用いて、腎機能障害を有する又は腎機能が正常な成人及び 4 歳以上の小児の HO 患者に対して setmelanotide を QD 投与したときの定常状態における曝露量を推定した。シミュレーションの目的は、腎機能が正常な HO 以外の成人 RDO 患者に setmelanotide 3.0 mg を投与したときの曝露量と最も近似する成人及び小児の HO 患者での用量を特定することであった。腎機能が正常又は軽度腎機能障害を有する体重 25 kg 未満の 4 歳以上 6 歳未満の小児患者での近似する用量は 0.5～1.0 mg であった。体重 25 kg 以上 30 kg 未満の小児患者では 1.0 mg が近似する用量であった。腎機能が正常又は軽度腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の小児患者では 1.0～2.0 mg が近似する用量であり、12 歳以上の患者では 2.0～3.0 mg が近似する用量であった。シミュレーションによる HO 患者での曝露量は、HO 以外の RDO 患者での曝露量と比較してやや高かったが、この差異は HO 患者の体重分布（中央値 95.1 kg）と HO 以外の RDO 患者での体重分布（中央値 118 kg）の違いが原因と考えられた。腎機能が正常な成人 HO 患者では、成人での標準分布の 95 パーセンタイル値を超える確率は約 20%であった。中等度から高度の腎機能障害を有する HO 患者のシミュレーションでは、腎機能が正常な HO 以外の RDO の成人患者での目標曝露量と同程度の曝露量を維持するためには用量を減らす必要があることが確認された。

### 2.7.2.3.3.5 母集団 PK モデルの改訂 4（5.3.3.5.5 Report RPI0106）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点

本解析の目的は、後天性 HO を有する日本人の成人及び小児患者での setmelanotide の推奨用量を評価することであった。HO を有する日本人患者での追加データを用いて既存の母集団 PK モデル（5.3.3.5.4 Report RPI0105）を更新した。

**方法**

方法は、改訂前の母集団 PK 解析報告書（5.3.3.5.4 Report RPI0105）に記載された方法と同一であった。母集団 PK モデル構築のため、12 の臨床試験から得られたデータを統合した。対象変数は腎機能障害を有する又は腎機能が正常な成人（18 歳以上）及び小児（2 歳以上の HO 以外の RDO 患者及び 4 歳以上の HO 患者）での縦断的な setmelanotide 濃度であり、いずれも setmelanotide の皮下投与を少なくとも 1 回受けた被験者を対象とした。先に探索的データ解析を実施し、その後で非線形混合効果モデルを適用し、NONMEM® version 7.6（ICON PLC、アイルランド）を用いで母集団 PK モデルを構築した。

探索的な構造モデルは、既存の母集団 PK モデル（5.3.3.5.4 Report RPI0105）に基づくゼロ吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルであった。検討した共変量は、既存の母集団 PK モデルと同様に、体重、理想体重、年齢、eGFR、性別、被験者の状態（HO、HO 以外の RDO、RDO 以外）及び製剤（保存剤添加製剤、保存剤無添加製剤）、並びに本解析の目的である日本人と非日本人の比較を行った。診断プロットの視覚的検査、パラメータ推定値の妥当性及び精度など、複数の適合度指標に基づいてデータ駆動型でモデルを開発した。共変量係数及び構造モデルパラメータを含む固定効果パラメータ、並びにランダム効果パラメータを含む集団パラメータを推定した。最終モデルでのすべての共変量効果について、個体内ランダム効果の経験的ベイズ推定値又は標準化予測分布誤差と共変量とのプロットに対する視覚的検査によって残存傾向の探索的評価を実施した。診断プロットで年齢に関して不自然な傾向が認められ、除外することによって解消されたため、この段階では年齢を共変量効果から除外した。最終モデルの予測性能は、予測補正 VPC によって評価した。シミュレーションは、腎機能が正常又は軽度、中等度若しくは高度の腎機能障害を有する 4 歳以上の日本人 HO 患者に対する setmelanotide 投与を評価するために実施した。

悪心又は嘔吐による治験薬の減量を経験する確率に関するロジスティック回帰モデルと悪心又は嘔吐による減量のイベントが発現した場合におけるイベント発現までの時間に関する time-to-event（TTE）モデルで構成される治癒率モデルを開発した。治癒率モデルを構成する 2 つのモデルは、ベイズ型の完全共変量アプローチを用いて開発した。解析対象の共変量は、ベースライン BMI、併用薬としてのグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬又はグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）/GLP-1 二重受容体作動薬の使用、ベースラインでの副腎機能低下症及び尿崩症の合併、人種（日本人対非日本人を含む）、並びに年齢を含めた。フォレストプロットを作成し、標準患者を対照としていずれかの共変量を変化させたときの悪心又は嘔吐による減量の確率及び減量までの時間への影響を図で示した。両モデルを用いたシミュレーションによって setmelanotide 投与開始から 56 日以内に悪心又は嘔吐による減量の発現が予測される被験者の割合を推定した。

**結果：**

更新されたデータセットは、12 の臨床試験を統合した 513 例から得られた血漿中 setmelanotide 濃度データで構成された。解析対象集団の構成は、HO 以外の RDO 患者 330 例、HO 患者 102 例（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び RDO を有さない被験者 81 例であった。これらの被験者から得られた血漿中 setmelanotide 濃度データは 8882 件であり、このうち 8549 件は定量可能な setmelanotide 濃度であった。333 件（3.7%）は定量下限未満であった。日本人患者は本解析での目的対象集団であり、日本人の成人 HO 患者 8 例から得られた 128 件の定量可能なデータを含めた。PK データの大部分は、成人（18 歳以上）314 例（定量可能な観察値 5378 件）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）122 例（定量可能な観察値 2260 件）から得られた。さらに、6 歳以上 12 歳未満の小児 64 例（778 件）及び 6 歳未満の小児 13 例（133 件）が含まれた。

血漿中 setmelanotide の PK は、ゼロ次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルによって良好に説明された。標準患者（HO 以外の RDO 患者、非日本人、男性、体重 120 kg、理想体重 60 kg、eGFR 90 mL/min/1.73m$^2$、保存剤添加製剤を投与）での setmelanotide の CL/F は 7.15 L/h（95% CI: 6.82, 7.49）、$V_z$/F は 73.8 L（95% CI: 70.8, 77.0）、D2 は 5.80 h（95% CI: 5.42, 6.21）であった。Setmelanotide の CL/F 及び $V_z$/F にはそれぞれ体重及び理想体重をアロメトリックスケーリングで組み込んでおり、指数はそれぞれ 0.75 乗及び 1 乗で固定した。CL/F、$V_z$/F 及び D2 の個体間変動の推定値（CV%）は、それぞれ 28.9%、26.6%及び 49.7%であった。残差誤差の推定値は、加算誤差成分の SD が 2.87 ng/mL、比例誤差成分の CV%が 19.1%であり、加算誤差成分の個体間変動の CV%は 194%であった。

**表 2.7.2-30 日本人被験者を含めた母集団 PK 解析の最終モデルでのパラメータの推定値**
(RPI0106)

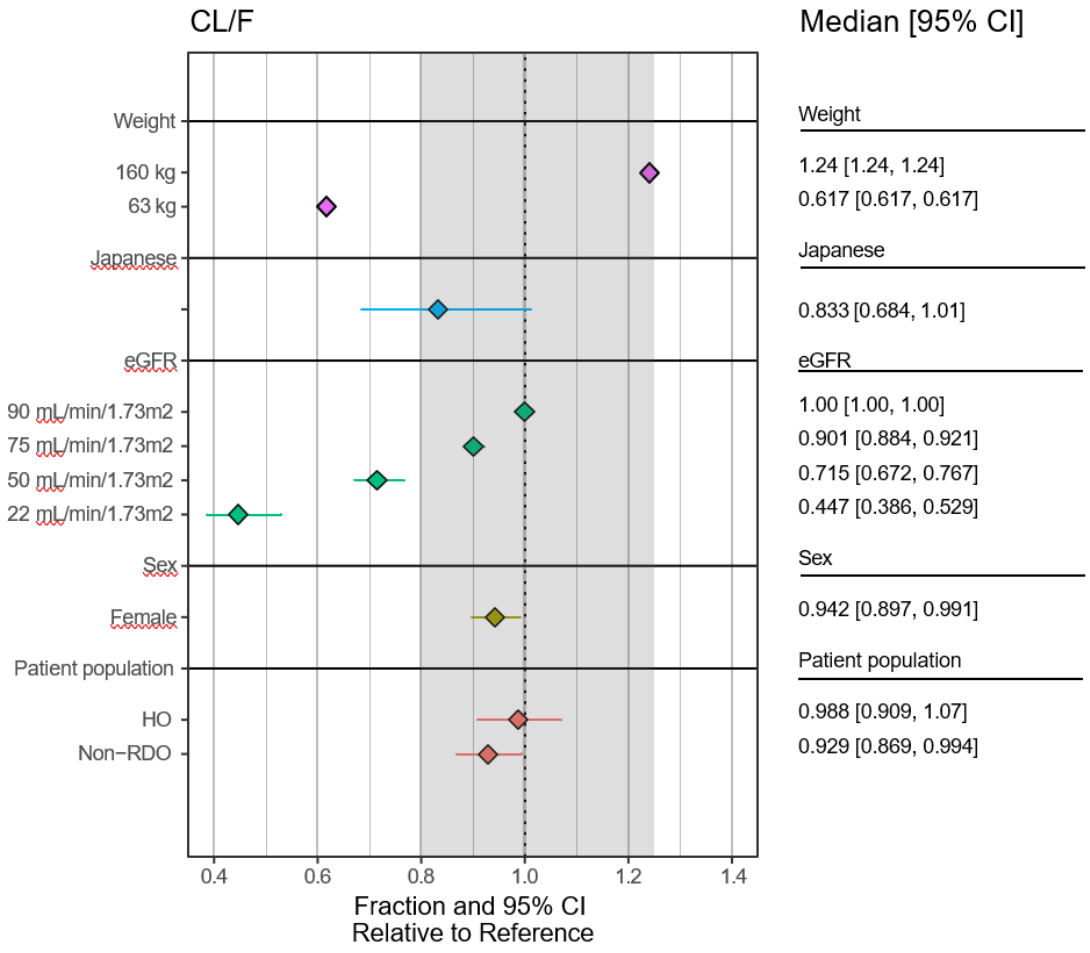
| | | | Estimate | 95% CI |
|---|---|---|---|---|
| **Structural model parameters** | | | | |
| CL/F (L/h) | $\exp(\theta_1)$ | Apparent clearance | 7.15 | 6.82, 7.49 |
| $V_z$/F (L) | $\exp(\theta_2)$ | Apparent volume of distribution | 73.8 | 70.7, 77.0 |
| D2 (h) | $\exp(\theta_3)$ | Duration of zero-order absorption | 5.80 | 5.42, 6.21 |
| **Covariate effect parameters** | | | | |
| CL/F ~ weight | $\theta_5$ | Weight effect on CL/F | 0.750 | FIXED |
| CL/F ~ eGFR | $\theta_9$ | Estimated glomerular filtration rate effect on CL/F | 0.569 | 0.453, 0.684 |
| CL/F ~ sex | $\exp(\theta_{10})$ | Female effect on CL/F | 0.943 | 0.896, 0.993 |
| CL/F ~ HO | $\exp(\theta_{11})$ | HO effect on CL/F | 0.986 | 0.913, 1.07 |
| CL/F ~ non-RDO | $\exp(\theta_{12})$ | Non-RDO effect on CL/F | 0.930 | 0.863, 1.00 |
| CL/F ~ Japanese | $\exp(\theta_{14})$ | Japanese effect on CL/F | 0.831 | 0.683, 1.01 |
| $V_z$/F ~ ideal body weight | $\theta_6$ | Ideal body weight effect on $V_z$/F | 1.00 | FIXED |
| $V_z$/F ~ Japanese | $\exp(\theta_{15})$ | Japanese effect on $V_z$/F | 0.939 | 0.765, 1.15 |
| F ~ formulation | $\exp(\theta_{13})$ | Unpreserved or missing formulation effect on bioavailability | 0.941 | 0.898, 0.987 |
| D2 ~ formulation | $\exp(\theta_7)$ | Unpreserved or missing formulation effect on D2 | 1.06 | 0.897, 1.26 |

Abbreviations: CI: confidence interval; HO: acquired hypothalamic obesity; RDO: rare diseases of obesity; SE: standard error.

Source: 5.3.3.5.5 Report RPI0106 Table S12

Setmelanotide の CL/F は、eGFR が 90 mL/min/1.73m$^2$ 未満の被験者に対して eGFR に応じて変化するようにモデル化され、推定された係数は 0.569（95% CI: 0.453, 0.684）であった。95% CI がゼロ（効果なし）を含まないことから、eGFR の低下に伴って setmelanotide の CL/F が減少することを示した。女性での CL/F は男性と比較して平均 5.7%（95% CI: 0.7%, 0.4%）低いと推定された。これも 95% CI がゼロを含まないことから、女性での CL/F は平均して男性よりもわずかに低いことを示した。その他の共変量による CL/F への影響は、95% CI にゼロを含んでおり、その他の共変量が同一であるときに HO 患者と HO 以外の RDO 患者、RDO を有さない被験者と RDO 患者、並びに日本人と非日本人の間で setmelanotide の CL/F に差異がないことを示した（図 2.7.2-21）。

図 2.7.2-21 母集団 PK 解析の最終モデルでの setmelanotide の見かけのクリアランスに対する共変量のフォレストプロット




The final model covariate effects were visualized by varying single covariates individually while keeping all other conditions constant. Results are presented relative to a reference subject, i.e., a 120 kg non-Japanese male subject with RDO excluding HO, an IBW of 60 kg, eGFR of 90 mL/min/1.73m$^2$ and receiving the preserved setmelanotide formulation. Continuous covariates were evaluated at the 10th and 90th percentiles of the observed values in the entire pooled dataset. eGFR was evaluated at 90 mL/min/1.73m$^2$ (normal renal function) and 75, 50, and 22 mL/min/1.73m$^2$ (mild, moderate, and severe impairment, respectively). The colored diamonds represent the median and the solid horizontal lines represent the 95% confidence interval (CI). The grey shaded area is the reference range with a lower bound of 0.8 and an upper bound of 1.25.

Source: 5.3.3.5.5 RPI0106 Figure S49

同様に、$V_z/F$ に対する人種（日本人）の影響は、95% CI にゼロを含んでおり、日本人と非日本人の間で $V_z/F$ に差異がないことを示した。D2 に対する製剤の影響は、95% CI にゼロを含んでおり、保存剤添加製剤、保存剤無添加製剤又は製剤情報不明の場合で D2 に差異がないことを示した。Setmelanotide のバイオアベイラビリティは、保存剤添加製剤と比較して保存剤無添加製剤又は製剤情報不明の場合に 5.9%（95%CI: 1.3%, 10.2%）低いと推定された。95% CI にゼロを含まないことから、保存剤無添加製剤又は製剤情報不明の場合は、保存剤添加製剤と比較してバイオアベイラビリティが低いことを示した。シミュレーションに基づく予測チェックでは、最終共変量モデルが肥満を有する小児患者及び程度の異なる腎機能障害を有する肥満患者で観察されたデータと類似した血漿中 setmelanotide 濃度－時間データが再現可能であることが示された。

Setmelanotide の母集団 PK 解析の最終共変量モデルを用いて、腎機能障害を有する又は腎機能が正常な日本人の成人及び 4 歳以上の小児の HO 患者に対して setmelanotide を QD 投与したときの定常状態における曝露量を推定した。シミュレーションの目的は、腎機能が正常の HO 以外の非日本人成人 RDO 患者に setmelanotide 3.0 mg を投与したときの曝露量と最も近似する日本人の成人及び小児 HO 患者での用量を特定することであった。腎機能が正常又は軽度腎機能障害を有する体重 20 kg 未満の 4 歳以上 6 歳未満の日本人小児患者での近似する用量は 0.5 mg であった。腎機能が正常又は軽度腎機能障害を有する体重 20 kg 以上 25 kg 未満又は 25 kg 以上 30 kg 未満の 4 歳以上 6 歳未満の日本人小児患者では 0.5～1.0 mg が近似する用量であった。腎機能が正常な 6 歳以上 12 歳未満の小児 HO 患者では 1.0 mg が近似する用量であり、12 歳以上の日本人患者では 2.0～3.0 mg が近似する用量であった。シミュレーションによる日本人 HO 患者での曝露量は、HO 以外の非日本人 RDO 患者での曝露量と比較してわずかに高かったが、この差異は体重分布の違いが原因と考えられた。本解析での体重のばらつきには 2 つの主な要因があった。1 つ目は HO 患者（中央値 94.2 kg）と HO 以外の RDO 患者（中央値 118 kg）の違いであり、2 つ目は日本人患者（中央値 98.9 kg）と非日本人患者（中央値 109 kg）の違いであった。腎機能が正常な日本人成人 HO 患者では、HO 以外の RDO の非日本人成人患者で推定された基準分布の 95 パーセンタイルを超える確率は約 40%であった。中等度から高度の腎機能障害を有する日本人 HO 患者のシミュレーションでは、腎機能が正常な HO 以外の RDO の日本人成人患者での目標曝露量と同程度の曝露量を維持するためには用量を減らす必要があった。

悪心／嘔吐モデルは、RM-493-040 試験でプラセボ群又は setmelanotide 群のいずれかに無作為化された 142 例を対象とした。悪心／嘔吐によって治験薬を減量した被験者は 22 例（15.5%）、理由を問わない治験薬の減量なしで試験を完了した被験者は 67 例（47.2%）、試験完了又は悪心／嘔吐による治験薬の減量の前に試験を打ち切った被験者は 53 例（37.3%）であった。VPC の結果は、ロジスティック回帰モデルと TTE モデルが試験データに対して共同で十分に適合していることを示した。また、収束診断により、両モデルが安定していることが確認された。パラメータの推定値、フォレストプロット及びシミュレーションの結果は、GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の併用投与が悪心／嘔吐による治験薬の減量の必要性を決定する上で最も影響のある因子であり、副腎機能低下症の合併も影響のある因子であることを示した。

GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬を使用している患者は、使用していない患者と比較して setmelanotide 投与開始から 56 日以内に悪心又は嘔吐による治験薬の減量を必要とする確率が 2 倍以上であり、副腎機能低下症を合併する患者は、合併しない患者と比較して setmelanotide 投与開始から 56 日以内に悪心／嘔吐による治験薬の減量を必要とする確率が約 1.5 倍であった。本解析に含めた日本人患者は 12 例のみであり、その大半が打ち切り例であったため、悪心／嘔吐による治験薬の減量に関する解析の情報が得られたのは 2 例のみであった。したがって、日本人患者でのモデルベースの推定値には大きな不確実性があり、CI はほぼすべての確率範囲に及んだ。日本人患者では、悪心／嘔吐の予測因子である GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬を併用投与される可能性が約 2 倍高かった。これらの制限のために日本人患者での明確な結論を導くことは困難であり、日本人と非日本人の間で認められた差異は悪心／嘔吐による治験薬の減量に対する内因性の感受性ではなく、GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の使用状況及び打ち切り例の割合の違いを反映している可能性が高い。Setmelanotide 投与開始から 56 日以内における悪心／嘔吐による治験薬の減量の確率のばらつきについて、患者の人種、年齢、ベースラインの BMI 又は尿崩症の合併によって説明可能と判断するエビデンスはなかった。

### 2.7.2.3.3.6 母集団 PK モデルの改訂 5（5.3.3.5.6 Report RPI0107）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点

本解析の目的は、後天性 HO を有する日本人の成人及び小児患者での setmelanotide の推奨用量を評価することであった。HO を有する日本人患者での追加データを用いて既存の母集団 PK モデル（5.3.3.5.5 Report RPI0106）を更新した。

主要目的を以下に示す。

- 既存の母集団 PK モデルを拡張することにより、setmelanotide の PK の特性を評価する。
- （i）HO を有する日本人患者と非日本人患者又は（ii）HO 以外の RDO を有する患者と HO を有する患者間の体内動態の差異を含む、setmelanotide の PK の内因性及び外因性変動要因を定量化する。
- シミュレーションに基づく成人患者の曝露量を用いて、（i）HO を有する日本人患者と非日本人患者又は（ii）HO 以外の RDO を有する患者と HO を有する患者間の差異を定量化する。
- シミュレーションに基づき、HO を有する日本人の成人及び小児患者での setmelanotide の最大用量を支持するデータを示す。
- 悪心／嘔吐により setmelanotide の減量を要する可能性が高い患者集団（HO を有する日本人患者及び非日本人患者を含む）を特定する。

**方法**

方法は、母集団 PK 解析報告書（5.3.3.5.5 Report RPI0106）に記載された方法と同一であった。母集団 PK モデル構築のため、12 の臨床試験（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点のデータ）から得られたデータを統合した。対象変数は腎機能障害を有する又は腎機能が正常な成人（18 歳以上）及

び小児（2 歳以上の HO 以外の RDO 患者及び 4 歳以上の HO 患者）での縦断的な setmelanotide 濃度であり、いずれも setmelanotide の皮下投与を少なくとも 1 回受けた被験者を対象とした。先に探索的データ解析を実施し、その後で非線形混合効果モデルを適用し、NONMEM® version 7.6（ICON PLC、アイルランド）を用いて母集団 PK モデルを構築した。

探索的な構造モデルは、既存の母集団 PK モデル（5.3.3.5.5 Report RPI0106）に基づくゼロ吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルであった。検討した共変量は、既存の母集団 PK モデルと同様に、体重、理想体重、eGFR、性別、被験者の状態（HO、HO 以外の RDO、RDO 以外）、製剤（保存剤添加製剤、保存剤無添加製剤）及び人種（日本人又は非日本人を含む）であった。診断プロットの視覚的検査、パラメータ推定値の妥当性及び精度など、複数の適合度指標に基づいてデータ駆動型でモデルを開発した。共変量係数及び構造モデルパラメータを含む固定効果パラメータ、並びにランダム効果パラメータを含む集団パラメータを推定した。最終モデルでのすべての共変量効果について、個体内ランダム効果の経験的ベイズ推定値又は標準化予測分布誤差と共変量とのプロットに対する視覚的検査によって残存傾向の探索的評価を実施した。最終モデルの予測性能は、予測補正 VPC によって評価した。シミュレーションは、腎機能が正常又は軽度、中等度若しくは高度の腎機能障害を有する 4 歳以上の日本人 HO 患者に対する setmelanotide 投与を評価するために実施した。

悪心又は嘔吐による治験薬の減量を経験する確率に関するロジスティック回帰モデルと悪心又は嘔吐による減量のイベントが発現した場合におけるイベント発現までの時間に関する TTE モデルで構成される治癒率モデルを開発した。治癒率モデルを構成する 2 つのモデルは、ベイズ型の完全共変量アプローチを用いて開発した。解析対象の共変量は、ベースライン BMI、併用薬としての GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の使用、ベースラインでの副腎機能低下症及び尿崩症の合併、人種（日本人対非日本人を含む）、並びに年齢を含めた。フォレストプロットを作成し、標準患者を対照としていずれかの共変量を変化させたときの悪心又は嘔吐による減量の確率及び減量までの時間への影響を図で示した。両モデルを用いたシミュレーションによって setmelanotide 投与開始から 56 日以内に悪心又は嘔吐による減量の発現が予測される被験者の割合を推定した。

**結果**

更新されたデータセットは、12 の臨床試験を統合した 513 例から得られた血漿中 setmelanotide 濃度データで構成された。解析対象集団の構成は、HO 以外の RDO 患者 330 例、HO 患者 102 例（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び RDO を有さない被験者 81 例であった。これらの被験者から得られた血漿中 setmelanotide 濃度データは 8899 件であり、このうち 8564 件は定量可能な setmelanotide 濃度であった。335 件（3.8%）は定量下限未満であった。定量下限未満のデータの割合が比較的低かったため、これらは解析から除外した。PK データの大部分は、成人（18 歳以上）314 例（定量可能な観察値 5393 件）及び青年（12 歳以上 18 歳未満）122 例（定量可能な観察値 2260 件）から得られた。さらに、6 歳以上 12 歳未満の小児 64 例（778 件）及び 6 歳未満の小児 13 例（133 件）が含まれた。

本 setmelanotide 母集団 PK 解析は、前回の解析（Report RPI0106）を基に、setmelanotide 投与を受けた HO を有する 8 例の日本人患者から得られた定量可能な検体 15 件を追加したデータセットを用いて実施された。本解析では、513 例から得られた 8564 件の定量可能な setmelanotide 濃度データを用い、このうち HO を有する患者は 20%（観測値 516 件）、HO 以外の RDO を有する患者は 64%（観測値 6553 件）であった。setmelanotide 投与を受けた HO を有する日本人成人患者 8 例から合計 143 件の定量可能な検体が得られ、このうち 1 例は軽度の腎機能障害を有していた。小児患者、特に腎機能障害を有する患者のデータは引き続き限られており、6 歳未満の年齢群には正常腎機能を有する 13 例のみが含まれていた。また、中等度腎機能障害を有する小児患者（12 歳以上 18 歳未満）は 1 例のみであり、軽度腎機能障害を有する患者は 22 例（6 歳以上 12 歳未満が 3 例、12 歳以上 18 歳未満が 19 例）であった。日本人の小児患者のデータは得られなかった。腎機能障害を有する小児患者からのデータが限られていたものの、母集団 PK モデルの構築は、腎機能障害を有する成人被験者 314 例（32%）を含む堅牢なデータセットにより支持された。

血漿中 setmelanotide の PK は、前回の解析と同一のコンパートメント構造であるゼロ次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルによって良好に説明された。前回の解析と同様に、CL/F、$V_z$/F、及び D2 に対して個体間変動を推定し、加算誤差成分の記述には組み合わせモデルを使用した。最終推定値（表 2.7.2-31）の構造モデルパラメータは前回の解析で推定された値と同程度であり、setmelanotide の CL/F の典型値は 7.18 L/h（前回の解析では 7.15 L/h）、$V_z$/F の典型値は 73.9 L（前回の解析では 73.8 L）、D2 の典型値は 5.77 h（前回の解析では 5.80 h）と推定された。本解析の標準患者（HO 以外の RDO 患者、非日本人、男性、体重 120 kg、理想体重 60 kg、eGFR 90 mL/min/1.73m$^2$、保存剤添加製剤を投与）は、前回のモデルで用いた標準患者と同一であった。

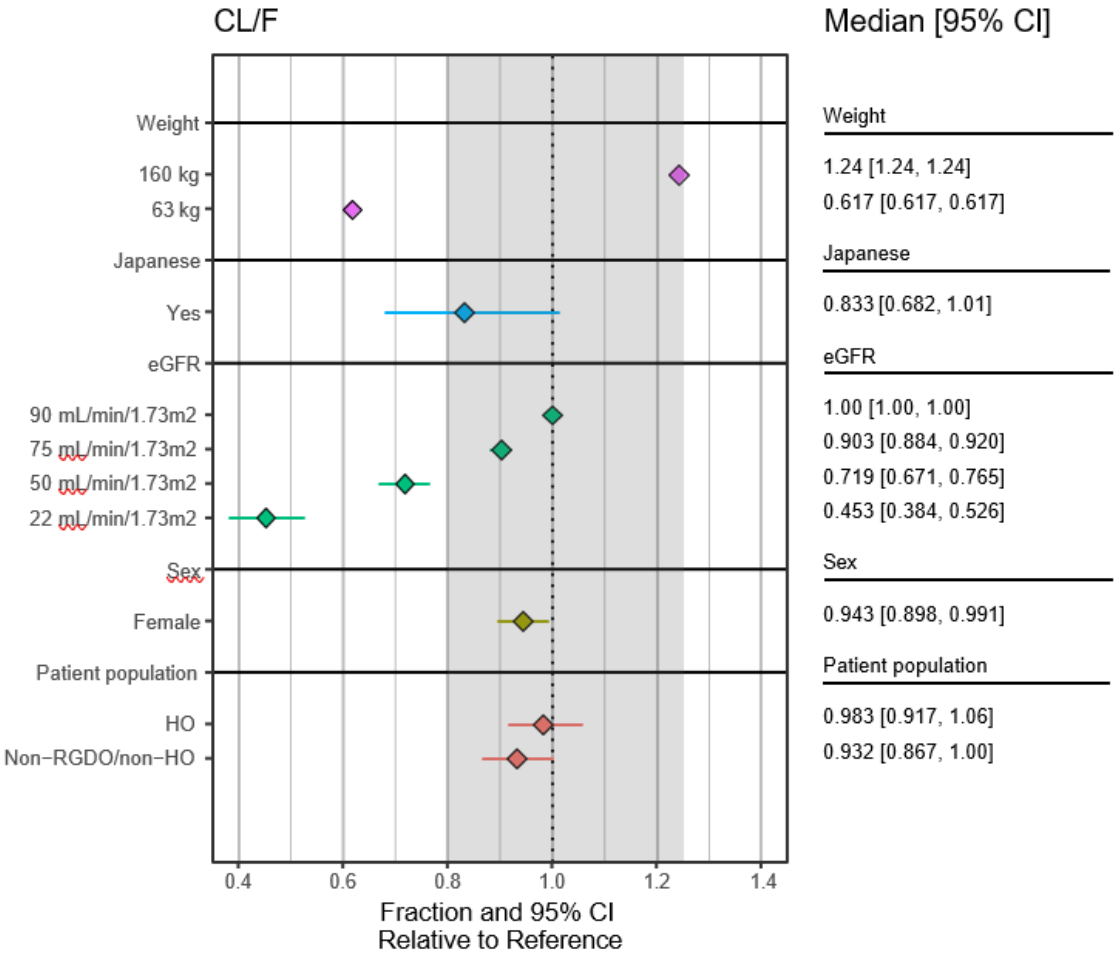
**表 2.7.2-31 日本人被験者を含めた母集団 PK 解析の最終モデルでのパラメータの推定値（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点のデータで更新、RPI0107）**

| | | | Estimate | 95% CI |
|---|---|---|---|---|
| **Structural model parameters** | | | | |
| CL/F (L/h) | $\exp(\theta_1)$ | Apparent clearance | 7.18 | 6.85, 7.52 |
| $V_z$/F (L) | $\exp(\theta_2)$ | Apparent volume of distribution | 73.9 | 71.0, 77.1 |
| D2 (h) | $\exp(\theta_3)$ | Duration of zero-order absorption | 5.77 | 5.41, 6.17 |
| **Covariate effect parameters** | | | | |
| CL/F ~ weight | $\theta_5$ | Weight effect on CL/F | 0.750 | FIXED |
| CL/F ~ eGFR | $\theta_9$ | Estimated glomerular filtration rate effect on CL/F | 0.565 | 0.449, 0.680 |
| CL/F ~ sex | $\exp(\theta_{10})$ | Female effect on CL/F | 0.944 | 0.897, 0.994 |
| CL/F ~ HO | $\exp(\theta_{11})$ | HO effect on CL/F | 0.984 | 0.911, 1.06 |
| CL/F ~ non-RDO | $\exp(\theta_{12})$ | Non-RDO effect on CL/F | 0.930 | 0.864, 1.00 |
| CL/F ~ Japanese | $\exp(\theta_{14})$ | Japanese effect on CL/F | 0.831 | 0.684, 1.01 |
| $V_z$/F ~ ideal body weight | $\theta_6$ | Ideal body weight effect on $V_z$/F | 1.00 | FIXED |
| $V_z$/F ~ Japanese | $\exp(\theta_{15})$ | Japanese effect on $V_z$/F | 0.960 | 0.766, 1.20 |
| F ~ formulation | $\exp(\theta_{13})$ | Unpreserved or missing formulation effect on bioavailability | 0.937 | 0.895, 0.982 |
| D2 ~ formulation | $\exp(\theta_7)$ | Unpreserved or missing formulation effect on D2 | 1.06 | 0.901, 1.26 |

Parameters estimated in the log domain were back-transformed for clarity
Abbreviations: CI: confidence interval; HO: acquired hypothalamic obesity; RDO: rare diseases of obesity; SE: standard error.
CI = estimate ± zα/2 · SE, α = 0.05
Source: 5.3.3.5.6 Report RPI0107 Table S12

最終 PK 共変量モデルでは、setmelanotide の CL/F は、eGFR で定量した腎機能の低下に伴って減少することが示された（指数：0.565、95% CI：0.449～0.680、図 2.7.2-22）。その結果、腎機能の低下に伴って setmelanotide の曝露量は概ね増加し、腎機能障害の重症度の増加に従って用量調整が必要となる可能性がある。本モデルでは、体重による影響を調整後、日本人患者では非日本人患者と比較して setmelanotide の CL/F 及び $V_z$/F が低下する可能性があることが示唆された（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 例のみのデータに基づく推定であることから、不確実性が大きく、日本人患者での setmelanotide の体内動態について確定的な結論を下すためには更なるデータが必要であると考えられた。
Setmelanotide の CL/F には実体重、$V_z$/F には理想体重をアロメトリックスケーリングで組み込んでおり、指数はそれぞれの理論値（CL/F は 0.75 乗、$V_z$/F は 1 乗）で固定した。その結果、CL/F 及び $V_z$/F はそれぞれ実体重及び理想体重の増加に伴って増加した。これらの体重の影響は、体格間で観察された CL/F（図 2.7.2-22）及び $V_z$/F の変動を十分に説明するものであり、患者集団（HO 以外の RDO、HO、RDO 以外）を含む他の共変量は setmelanotide の PK の顕著な変動を説明する要因ではないと考えられた。

図 2.7.2-22 母集団 PK 解析の最終モデルでの setmelanotide の見かけのクリアランスに対する共変量のフォレストプロット

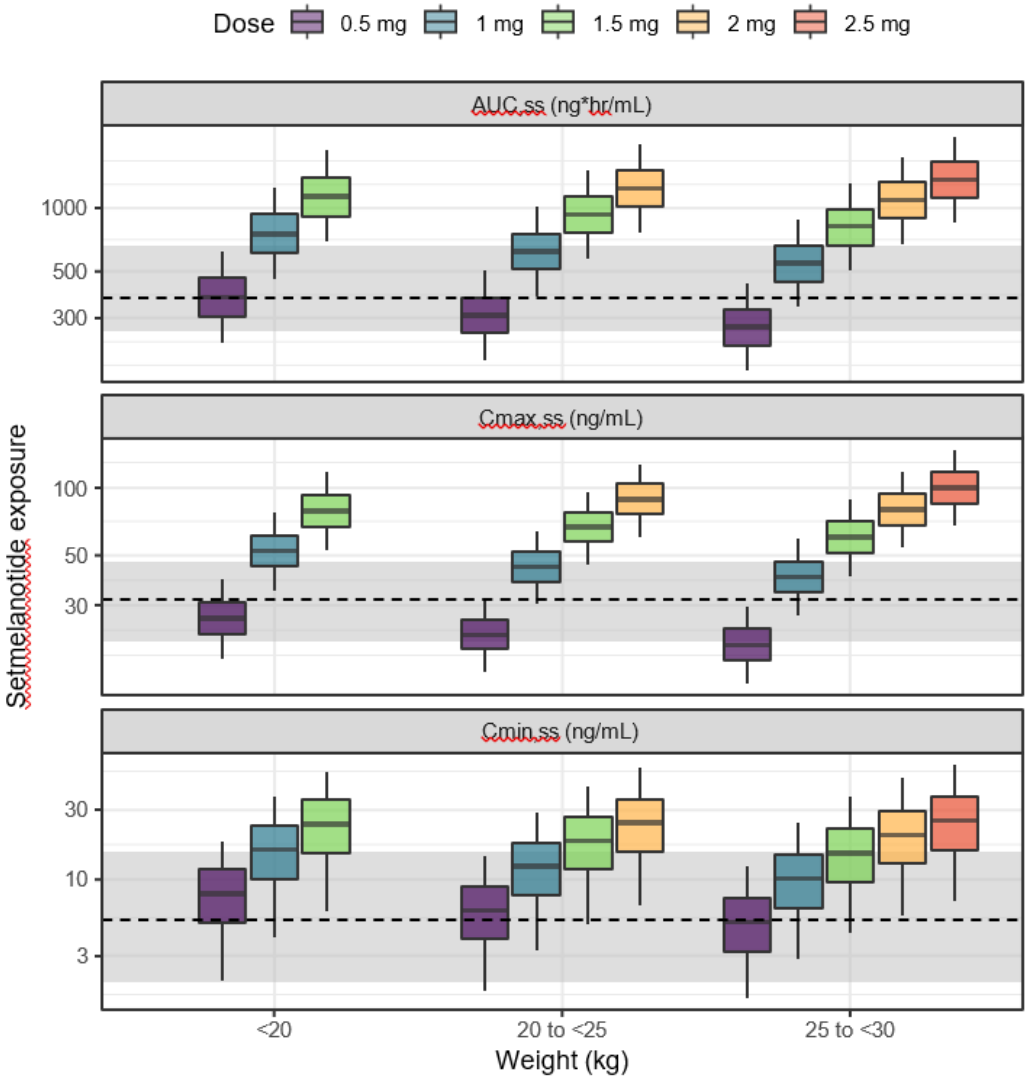



The final model covariate effects were visualized by varying single covariates individually while keeping all other conditions constant. Results are presented relative to a reference subject, i.e., a 120 kg non-Japanese male subject with RDO, an IBW of 60 kg, eGFR of 90 mL/min/1.73m$^2$ and receiving the preserved setmelanotide formulation. Continuous covariates were evaluated at the 10th and 90th percentiles of the observed values in the entire pooled dataset. eGFR was evaluated at 90 mL/min/1.73m$^2$ (normal renal function) and 75, 50, and 22 mL/min/1.73m$^2$ (mild, moderate, and severe impairment, respectively). The colored diamonds represent the median and the solid horizontal lines represent the 95% confidence interval (CI). The grey shaded area is the reference range with a lower bound of 0.8 and an upper bound of 1.25.
Source: 5.3.3.5.6 RMI0107, Figure S49

Setmelanotide の母集団 PK 解析の最終共変量モデルを用いて、腎機能障害を有する又は腎機能が正常な日本人の成人及び 4 歳以上の小児の HO 患者に対して setmelanotide を QD 投与したときの定常状態における曝露量を推定した。シミュレーションに基づく予測チェックでは、最終共変量モデルが腎機能障害を有する又は腎機能が正常な肥満小児患者で観察されたデータと類似した血漿中 setmelanotide 濃度－時間データが再現可能であることが示された。これらの予測チェックにより、本モデルに基づく setmelanotide の用量設定シミュレーションの妥当性が支持された。しかし、腎機能障害を有する小児の PK データが限られていたため、本解析では主に成人患者で確認された腎機能－PK 関係が小児患者にも適用されると仮定した。また、データセットに日本人小児患者が含まれていなかったため、体重及び身長の分布を仮定した。

シミュレーションは、腎機能が正常な HO 以外の RDO を有する非日本人成人患者（標準患者）に setmelanotide 3.0 mg を QD 投与したときの定常状態の曝露量と最も近似する曝露量を示す、日本人の成人及び小児 HO 患者での用量を特定するために実施した。腎機能が正常で体重 20 kg 未満の 4 歳以上 6 歳未満の日本人小児 HO 患者での近似する用量は 0.5 mg であった（図 2.7.2-23）。体重 20 kg 以上 25 kg 未満又は 25 kg 以上 30 kg 未満の 4 歳以上 6 歳未満の日本人小児 HO 患者では、近似する用量は 0.5～1.0 mg であった。

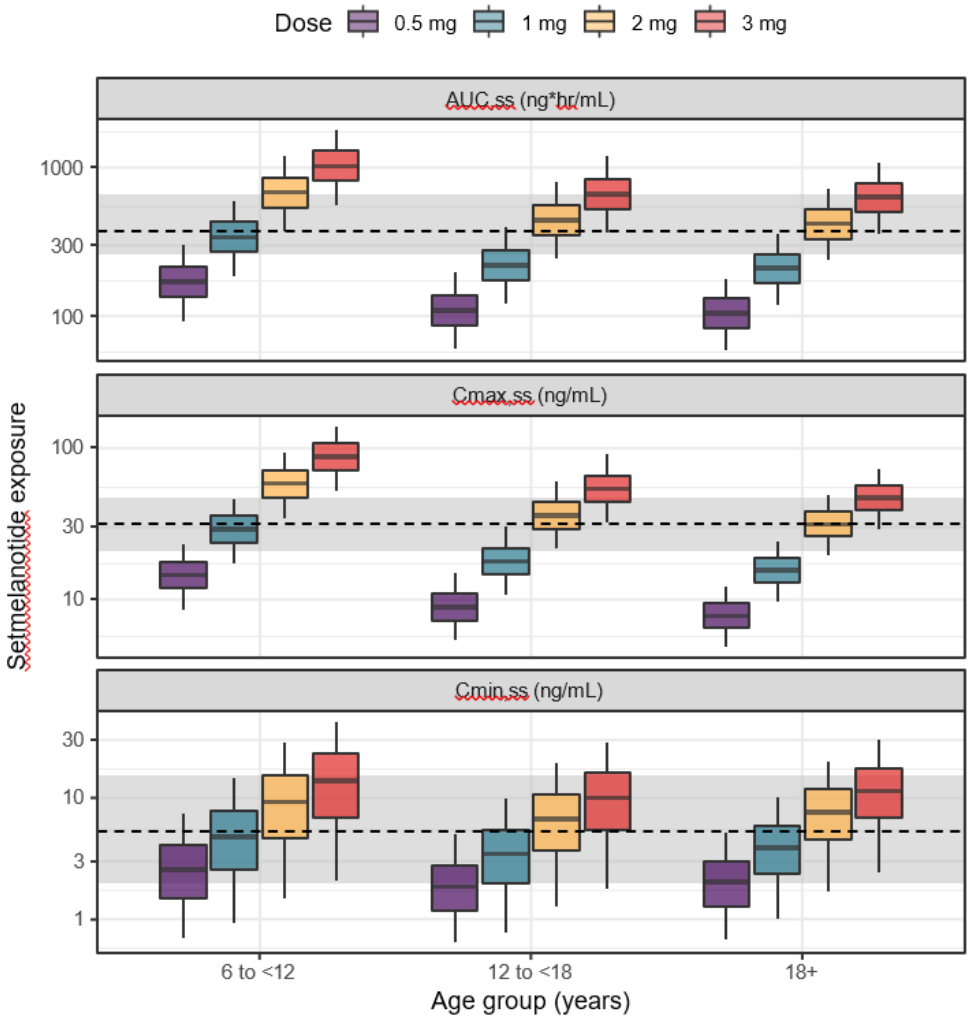
**図 2.7.2-23 PK シミュレーション：正常な腎機能を有する日本人小児 HO 患者（4 歳以上 6 歳未満）での setmelanotide の曝露量と体重の関係：腎機能が正常な HO 以外の RDO を有する非日本人成人患者に対する setmelanotide 3 mg 投与時との比較（曝露指標及び用量別）**




The median exposure values in Japanese subjects with HO are designated by solid lines in the center of the boxes. Boxes indicate the 25th and 75th percentiles with whiskers extending to the 5th and 95th percentiles of the exposure values. The horizontal dashed line indicates the median and the grey shaded region indicates the 5th and 95th percentiles of the reference exposure values. AUC,ss: area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; Cmax,ss: maximum concentration in the dosing interval at steady state; Cmin,ss: minimum concentration in the dosing interval at steady state.
Source: 5.3.3.5.6 Report RPI0107, Figure S59

腎機能が正常な日本人の 6 歳以上 12 歳未満の小児 HO 患者では、標準患者と近似する用量は 1.0 mg であった（図 2.7.2-24）。腎機能が正常な 12 歳以上 18 歳未満の日本人小児及び成人（18 歳以上）の HO 患者では、近似する用量は 2.0 mg であった。これらの用量で達成された曝露量は、目標とする成人での曝露量と大きく重なっていた。

**図 2.7.2-24　PK シミュレーション：正常な腎機能を有する日本人小児 HO 患者（6 歳以上 12 歳未満）での setmelanotide の曝露量と年齢群の関係：腎機能が正常な HO 以外の RDO を有する非日本人成人患者に対する setmelanotide 3 mg 投与時との比較（曝露指標及び用量別）**

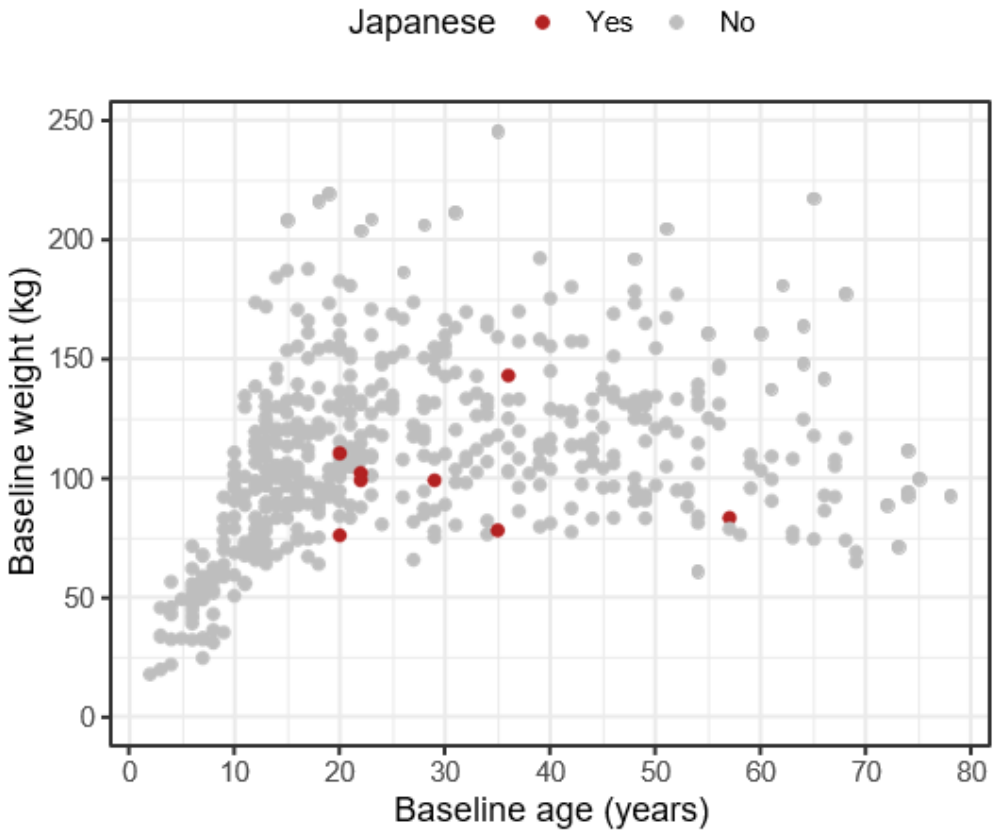



The median exposure values in Japanese subjects with HO are designated by solid lines in the center of the boxes. Boxes indicate the 25th and 75th percentiles with whiskers extending to the 5th and 95th percentiles of the exposure values. The horizontal dashed line indicates the median and the grey shaded region indicates the 5th and 95th percentiles of the RDO excluding HO reference exposure values. AUC,ss: area under the concentration-time curve for a dosing interval at steady state; Cmax,ss: maximum concentration in the dosing interval at steady state; Cmin,ss: minimum concentration in the dosing interval at steady state.
Source: 5.3.3.5.6 RPI0107, Figure S63

最終モデルでの setmelanotide の CL/F に対する HO 及び日本人であることの影響により、HO 以外の RDO 患者と HO 患者との間及び日本人患者と非日本人患者との間で PK が類似している

ことが示唆された（図 2.7.2-22）。しかし、成人でのモデルシミュレーションでは、日本人 HO 患者で高い曝露量が予測され（図 2.7.2-24）、これは体重分布の差異に起因すると考えられた。本解析での体重のばらつきには 2 つの主な要因があった。第 1 に、RM-493-022 試験及び RM-493-040 試験に登録された HO 患者が概して HO 以外の RDO 患者よりも体重が低く、その結果 CL/F が低下して曝露量が高くなり、この体重差による影響が生じた。第 2 に、日本人患者は概して非日本人患者より体重が低かった（図 2.7.2-25）。HO 患者の大部分が 1 つの試験（RM-493-040 試験）に登録されており、腎機能が正常な日本人患者のデータは 7 例のみであったことから、この体重差が集団（HO と HO 以外の RDO、日本人と非日本人）の実際の特性を反映しているのか、又は試験組入れの偏り、日本人患者数の少なさ、若しくはその両方による見かけ上の結果であるのかは不明確であった。

**図 2.7.2-25　日本人又は非日本人のベースラインの体重と年齢の関係**




Source: 5.3.3.5.6 Report RPI0107; Figure S7

日本人 HO 患者を対象としたシミュレーションでは、軽度腎機能障害を有する患者は、成人患者での目標曝露量に到達するために、同じ年齢群及び体重区分の腎機能が正常な患者と同じ用量が必要であることが示された。また、シミュレーションにより、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者では、正常腎機能又は軽度腎機能障害を有する患者の目標曝露量との同程度の曝露量を達成するためには、用量を減らす必要があることが確認された。最終共変量モデルで

eGFR と setmelanotide の CL/F との関連が推定されたことから、中等度から重度の腎機能障害を有する患者への減量の推奨は予測されたものであった。なお、日本人 HO 患者の PK データには中等度又は重度の腎機能障害を有する患者は含まれておらず、軽度の腎機能障害を有する患者は 1 例のみであった。したがって、本解析では非日本人患者で確認された腎機能－PK 関係が日本人患者にも適用されるものと仮定した。

悪心／嘔吐モデルによる解析の目的は、RM-493-040 試験での悪心又は嘔吐による setmelanotide の減量までの時間を記述し、setmelanotide 投与開始から 56 日以内に減量する確率が高い患者集団を特定することであった。特に、日本人患者と非日本人患者との間の明確な差異の有無を検討した。悪心／嘔吐による減量の確率を予測するために、当初は従来の accelerated failure time TTE モデリングアプローチを計画していたが、解析前に 44 例が打ち切られ、事象が発現した患者は 22 例のみであったことから、従来の TTE 解析では十分な解釈が困難となった。そのため、患者が悪心又は嘔吐による治験薬の減量を経験する（又はいかなる理由による減量もなく試験を完了する）確率に関するロジスティック回帰モデルと、悪心又は嘔吐による減量のイベントが発現した場合におけるイベントの初回発現までの時間に関する TTE モデルで構成される治癒率モデルを開発した。試験終了前に打ち切られたすべての患者のデータは、ロジスティック回帰モデルで確定的に扱うことができないため、解析データセットから除外した。この措置は、無情報打ち切りの仮定、すなわち早期に打ち切られた患者は打ち切られなかった場合に最終的に他の集団と同様の経過をたどるという仮定のもとで妥当と判断された。得られたエビデンスはこの仮定を支持しており、Week 52 以前に打ち切られなかった患者の 68.4%が少なくとも 1 件の悪心／嘔吐（治験薬の減量に至らなかった事象を含む）を経験したのに対し、打ち切られた患者では 52.3%が悪心／嘔吐を発現した。これらの数値は同一ではなく、同一であることも想定されなかったが（患者は主に悪心／嘔吐以外の理由による治験薬の減量のために打ち切られており、これが最終的な用量の低下及び悪心／嘔吐のリスクの低下につながる可能性があるため）、打ち切られた患者と打ち切られなかった患者が同様の経過をたどると仮定するには十分に近似した値であった。さらに、打ち切られた患者と打ち切られなかった患者の間で共変量の分布は類似していた。以上より、無情報的打ち切りの仮定が成立することが示唆された。

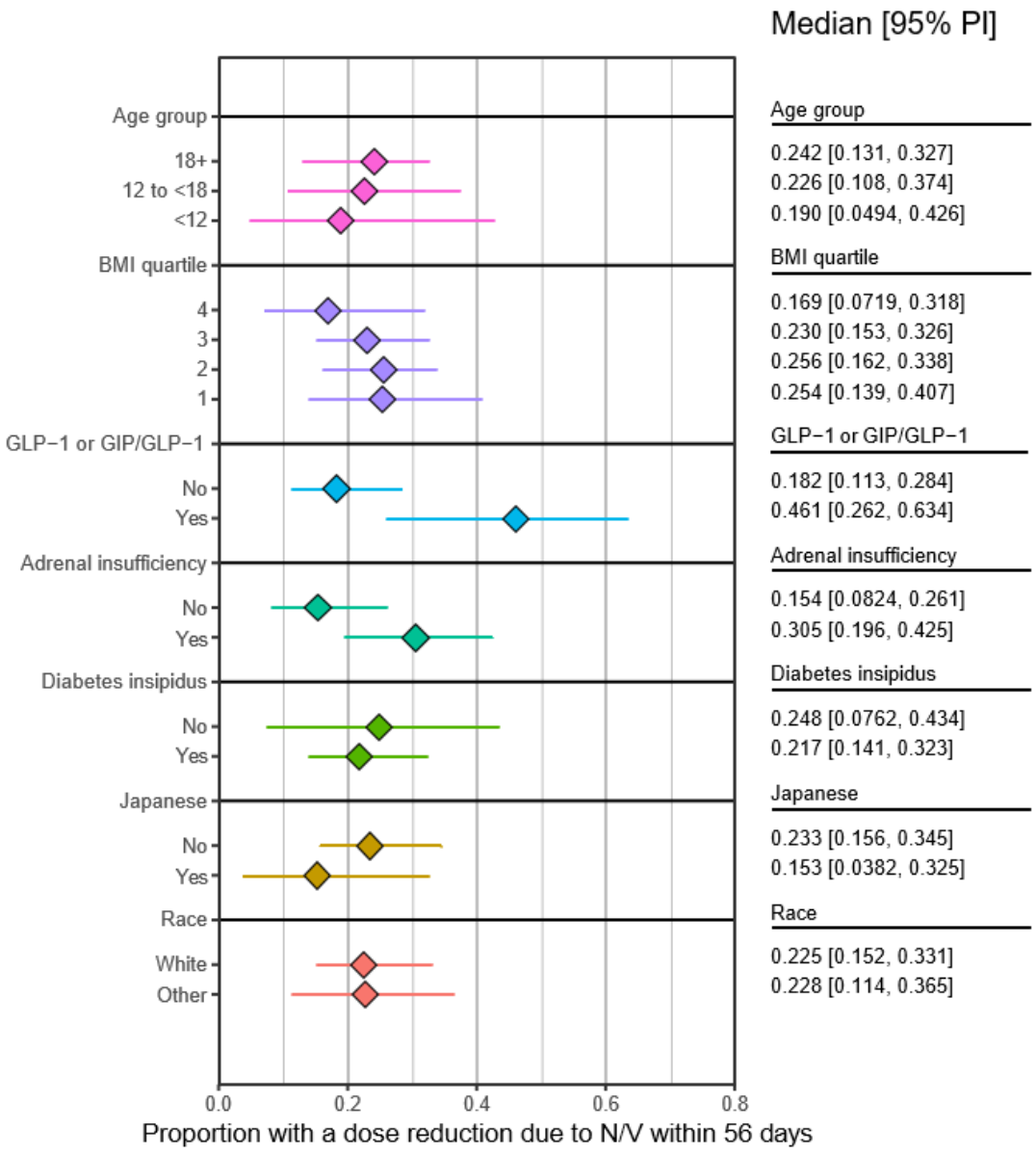
ロジスティック回帰モデルと TTE モデルのいずれでも、標準患者はプラセボを投与されていた。したがって、主な共変量効果の推定値はプラセボを投与された患者のアウトカムを、交互作用の共変量効果の推定値は setmelanotide を投与された患者のアウトカムを記述するものであった。Setmelanotide を投与された例数はプラセボを投与された例数と比較して多く、悪心／嘔吐による治験薬の減量はプラセボと比較して setmelanotide 投与後に多く認められたことから、推定の精度は主な共変量効果より交互作用の共変量効果で高いことが予測された。本解析は setmelanotide 投与患者でのイベント発現割合に着目したものであることから、減量の確率を正確に予測するためには主な共変量効果と交互作用の共変量効果を合わせて評価する必要があった。

ロジスティック回帰モデルと TTE モデルの結果から、悪心／嘔吐による治験薬減量の確率又は減量までの時間が異なると予測される複数の部分集団が確認された。減量の確率が高い部分

集団には、GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬を併用している患者、副腎機能低下症を有する患者、その他（非白人）の人種に分類される患者及び 12 歳以上 18 歳未満の患者が含まれた（5.3.3.5.6 Report RPI0107 Tables S51 and S52）。12 歳未満の患者は、減量の確率が低い部分集団であった。悪心／嘔吐が早期に発現した部分集団は、副腎機能低下症を合併する患者及び 12 歳未満の患者であった。影響が大きかった効果はいずれも主な共変量効果ではなく交互作用効果であった。これは、プラセボを投与された患者でイベントが発現したのは 3 例のみであったのに対し、setmelanotide を投与された患者では 19 例であり、治験薬の交互作用効果の推定値の精度が高かったことから、予想された結果であった。BMI の推定効果はいずれのモデルでも有意ではなく、フォレストプロットでは BMI の四分位間の差異はわずかであった。探索的データ解析及びシミュレーションでは、BMI 第 2 四分位の患者で他の四分位と比較して多くの減量が認められた。これは、BMI 第 2 四分位の患者が、理由は不明であるが、GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬を使用する可能性がわずかに高かったためと考えられた。尿崩症の診断は、悪心／嘔吐による治験薬の減量の確率又は減量が必要となるまでの時間に有意な影響を及ぼさなかった（ロジスティック回帰モデル及び TTE モデルのいずれでも、尿崩症の主な共変量効果及び交互作用効果は 67%信頼水準で有意ではなかった）。同様に、シミュレーションでは、尿崩症を合併する患者と合併しない患者で、setmelanotide 投与開始から 56 日以内に治験薬の減量を必要とする確率は同程度であることが示された。

悪心／嘔吐による治験薬の減量に最も大きな影響を与えた因子は、GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の使用であった。ロジスティック回帰モデルで、setmelanotide と GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の使用との交互作用効果は 67%信頼水準で有意であった。GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬を使用している患者では、悪心／嘔吐による治験薬の減量を経験するオッズが 5.96 倍高いことが示され、この点推定値は本モデルで推定された効果が最も大きく（図 2.7.2-26）、シミュレーションでも明確に示された。悪心／嘔吐による治験薬の減量が必要となる確率は、GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬を使用している患者では 46.1%、使用していない患者では 18.2%であった。悪心／嘔吐は GLP-1 受容体作動薬、GIP/GLP-1 二重受容体作動薬及び setmelanotide に共通する副作用であることから、これらの薬剤の併用による悪心／嘔吐の発現割合の上昇は予想されることであった。

図 2.7.2-26 悪心／嘔吐モデル：setmelanotide 投与開始後 56 日以内の悪心／嘔吐による治験薬減量確率シミュレーションのフォレストプロット




Results show simulated outcomes from the joint model. Diamonds represent median probabilities within each resampled covariate level, with horizontal lines indicating 95% prediction intervals. BMI: body mass index; GIP: glucose-dependent insulinotropic polypeptide; GLP-1: glucagon-like peptide-1.
Source: 5.3.3.5.6 Report RPI0107, Table S52

本解析には、日本人患者と非日本人患者の悪心／嘔吐による治験薬の減量の差異を評価する目的で、日本人患者を明示的に組み入れたが、本解析に含まれた日本人患者は 12 例（setmelanotide 投与 8 例、プラセボ投与 4 例）のみであった。このうち日本人患者 1 例は打ち切りとなり解析から除外され、9 例はイベントの発現なく試験を完了し、2 例が悪心／嘔吐による治験薬の減量を経験した。その結果、基礎となるモデルは日本人患者のデータが限られており、ロジスティック回帰モデルには日本人患者 11 例が、TTE モデルには 2 例のみが含まれた。

このため、日本人の効果に対する信頼区間は広く、非日本人患者の信頼区間との重なりが多くみられた。また、日本人患者では悪心／嘔吐の重要な予測因子である GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の併用の可能性が約 2 倍高かった。信頼区間の重なり、症例数の少なさ及び GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の併用割合の高さにより、日本人患者が setmelanotide 投与開始後 56 日以内に悪心／嘔吐による治験薬の減量を必要とする確率について、確定的な信頼性の高い結論を導くことは困難であった。日本人であることに関連して観察された見かけ上の効果は、日本人患者が悪心／嘔吐による治験薬の減量に対して内因的に感受性が高い又は低いという堅牢なエビデンスによるものではなく、GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の併用割合の違い、及び症例数の少なさに起因する可能性が高いと考えられた。

ロジスティック回帰モデルで、setmelanotide の投与と副腎機能低下症の診断との交互作用効果は 67%信頼水準で有意であり、悪心／嘔吐による減量のリスクの重要な予測因子となる可能性が示唆された。他の条件が同一の場合、setmelanotide を投与された患者で、悪心／嘔吐による減量を必要とする確率は、副腎機能低下症を合併する患者では 37.3%、標準患者（副腎機能低下症を合併しない患者）では 15.5%であった。また、副腎機能低下症の診断と投与の交互作用は TTE モデルでも有意であり、副腎機能低下症を有する setmelanotide 投与患者では、副腎機能低下症を合併しない患者よりも早期にイベントが発現することが示された。他の条件が同一の場合、副腎機能低下症を合併する患者では、setmelanotide を投与された標準患者と比較して減量までの平均時間は約半分と推定された。悪心／嘔吐は副腎機能低下症の症状としても認められることから、副腎機能低下症の合併が setmelanotide を使用する患者で悪心／嘔吐の副作用を増悪させる可能性が考えられた。ロジスティック回帰モデルと TTE モデルの両方を用いた統合シミュレーションでは、setmelanotide 投与開始から 56 日以内に悪心／嘔吐による減量を必要とするリスクは、副腎機能低下症を合併する患者（30.5%）で副腎機能低下症を合併しない患者（15.4%）と比較して約 2 倍高いことが示された。

ロジスティック回帰モデルで、setmelanotide の投与と 12 歳以上 18 歳未満又は 12 歳未満の年齢との交互作用効果は 67%信頼水準で有意であり、年齢が悪心／嘔吐による減量のリスクの重要な予測因子となる可能性が示唆された。この効果はロジスティック回帰モデルで非線形であり、6 歳以上 12 歳未満の小児ではイベント発現確率が成人より低い一方、12 歳以上 18 歳未満の青年では成人より高かった。また、投与と 12 歳以上 18 歳未満の年齢との交互作用は TTE モデルでも 67%信頼水準で有意であり、setmelanotide を投与された青年患者では他の年齢群と比較してイベントがより多く、かつより早期に発現することが示された。シミュレーションでは、共変量の再サンプリング後、setmelanotide 投与開始から 56 日以内に悪心／嘔吐による減量が発現する確率が年齢が増加するにつれて一貫して上昇することが予測された。この結果は、年齢群間で共変量の不均衡が生じていたことによる可能性がある。例えば、GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬を併用投与された 18 歳未満の患者は 76 例中 5 例（6.57%）のみであったのに対し、成人患者（18 歳以上）では 66 例中 15 例（22.7%）であった。GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の使用が重要な予測因子として特定されたことから、年齢の効果は GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の併用及び副腎機能低下症の

合併という他の重要な効果と交絡している可能性がある。総じて、探索的な Kaplan-Meier プロット及びモデル解析の結果から、RM-493-040 試験では最も低い年齢群で悪心／嘔吐による治験薬の減量が少なかったことが示されたが、この結果が年齢そのものを反映しているのか、年齢に関連する他の共変量を反映しているのかは不明確であった。

人種と投与の交互作用効果は 67%信頼水準で有意であったが、白人以外のすべての人種が非白人として統合されていたため、解釈が困難であった。白人、アジア人、その他の人種に分類した場合、アジア人患者は白人患者と比較して治験薬減量の確率が高い傾向がみられた一方、その他の人種の患者は白人患者と比較して低い傾向がみられた。このため、モデルの安定性を確保するために必要であったものの、これらの 2 つの人種群を統合して解析したことにより、臨床的に意味のある効果推定値が得られなかった可能性がある。また、シミュレーションでは、集団全体の共変量を考慮した場合、人種の効果は臨床的に意味のあるものではない可能性が示唆された。

以上より、腎機能が正常な非日本人の成人 RDO 患者に setmelanotide 3.0 mg を QD 投与したときの曝露量の基準範囲と一致する、日本人の成人及び小児の HO 患者に対する setmelanotide の用量が特定された。腎機能が正常な成人では、同一用量を投与した場合、日本人の HO 患者で HO 以外の RDO を有する非日本人患者と比較して曝露量がわずかに高いことがシミュレーションで予測された。非日本人の HO 患者を標準集団とした場合、この差異はより小さくなると考えられる。これは HO 患者の体重が概して HO 以外の RDO 患者よりも低いためである。この曝露量の差異は主に体重の違いによるものであり、同一体重の被験者では疾患の病因にかかわらず setmelanotide の曝露量はほぼ同程度であった。HO 患者では、(i) ベースラインで GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬を併用している場合、又は (ii) 副腎機能低下症を合併している場合に、悪心／嘔吐による治験薬の減量を必要とする確率が高いことが示唆された。全体として、日本人患者の症例数が少ないこと、日本人患者で GLP-1 受容体作動薬又は GIP/GLP-1 二重受容体作動薬の併用割合が高かったことから、日本人患者と非日本人患者との間の悪心／嘔吐による治験薬の減量の差異について意味のある解釈を行うことは困難であった。

### 2.7.2.3.4 外因性要因の評価

#### 2.7.2.3.4.1 薬物－薬物相互作用

ヒト由来生体材料を用いた in vitro 試験の結果から、setmelanotide が薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられたため、薬物相互作用を評価する臨床試験は実施しなかった。

### 2.7.2.3.5 内因性要因の評価

#### 2.7.2.3.5.1 体重

最初の母集団 PK モデルでは、ベースライン体重は CL/F に対して指数 0.75、$V_z$/F に対して指数 1.0 に固定したアロメトリックスケーリングで組み込まれた。母集団 PK 解析のデータベースでの体重分布を考慮したとき、体重 90 kg の患者と比較した CL/F の予測される変化倍率は、

50 kg の患者では 0.646 倍の減少、200 kg の患者では 1.83 倍の増加であった。Setmelanotide の PK に及ぼす体重の影響は、体重と年齢との間に強い相関があるために複雑であった。

### 2.7.2.3.5.2 性別

最初の母集団 PK 解析では、CL/F は男性患者と比較して女性患者ではわずかに高く、10～60 歳の年齢範囲で年齢の上昇に伴って低下する傾向が認められた。

### 2.7.2.3.5.3 年齢

最初の母集団 PK 解析では、年齢は setmelanotide のクリアランスに影響を及ぼす重要な因子ではなかったが、年齢と体重との間に強い相関があるため、年齢の影響の評価に影響を及ぼした。

#### 2.7.2.3.5.3.1 高齢者

後天性 HO を有する患者集団は主に若年層で構成されていることから、高齢者での setmelanotide の PK は評価していない。

#### 2.7.2.3.5.3.2 小児

小児 RDO 患者（6 歳以上）での setmelanotide の曝露は RM-493-023 試験で評価した。6 歳以上 12 歳未満の小児での血漿中濃度は、成人又は青年と比較してばらつきが大きく、常にではないが全般的に高い傾向が認められた。これは 12 歳未満の被験者での体重が年長の被験者と比較して著しく低いことが原因の一つである可能性がある。加えて、setmelanotide を固定用量（mg）で QD 投与する投与方法であったため、若年の被験者に対して体重換算で高い用量（mg/kg）を投与することとなり、結果として曝露量がやや高くなった。

RM-493-033 試験で 2 歳以上 6 歳未満の小児での PK データが追加され、用量レベルの決定に体重範囲が使用された。

母集団 PK モデルから得られたデータは、6 歳未満及び 6 歳以上の小児患者に対する推奨用量を支持した（2.7.2.3.6 項）。

### 2.7.2.3.5.4 疾患状態

母集団 PK モデル解析（5.3.3.5.5 Report RPI0106）の結果より、setmelanotide の CL/F に対する共変量の影響は 95% CI にゼロを含んでおり、その他の共変量が同一であるときに HO 患者と HO 以外の RDO 患者及び RDO を有さない被験者と RDO 患者の間で setmelanotide の CL/F に差異がないことを示した。

### 2.7.2.3.5.5 人種及び民族

母集団 PK モデル解析（5.3.3.5.5 Report RPI0106、5.3.3.5.6 Report RPI0107）の結果より、setmelanotide の CL/F 及び $V_z$/F に対する共変量の影響は 95% CI にゼロを含んでおり、その他の共変量が同一であるときに日本人と非日本人の間で setmelanotide の CL/F 及び $V_z$/F に差異がないことを示した。

### 2.7.2.3.5.6 肝機能障害

肝機能障害者を対象とした試験は実施していない。

In vitro 試験の結果、setmelanotide はヒト、ラット及びサルの肝ミクロソーム並びにヒト、ラット及びサルの肝細胞で安定であることが示された。

### 2.7.2.3.5.7 腎機能障害

RM-493-026 試験の結果、setmelanotide は投与量の約 39%が未変化体として尿中に排泄された。In vitro 試験では、setmelanotide はヒトの肝ミクロソーム、腎ミクロソーム及び肝細胞で代謝されないことが示された。最初の母集団 PK 解析（2.7.2.3.3.1 項、5.3.3.5.1 Report RPI0101F）では、軽度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス 60～90 mL/min）では CL/F が低下する傾向が認められた。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測されたため、RM-493-029 試験では程度の異なる腎機能障害を有する非肥満被験者を対象に、腎障害の程度に応じた setmelanotide のクリアランス低下への影響の強さを評価した（2.7.2.2.1.3.1.1 項）。

RM-493-029 試験では、全体的に $C_{max}$、$t_{max}$、$V_Z$/F 及び蛋白結合率は腎障害の程度にかかわらず類似していたが、腎機能の低下に伴って setmelanotide のクリアランスは低下し、軽度、中等度及び高度の腎機能障害でそれぞれ約 12%、26%及び 49%の低下が認められた。クリアランスの低下は中等度又は高度の腎機能障害者で顕著であり、AUC は腎機能が正常な被験者と比較して明らかに高くなった。クリアランスの低下と一致して、半減期は腎機能の低下に伴って延長し、血漿中 setmelanotide 濃度の半減期は腎機能が正常な被験者では平均約 13 時間のところ、高度の腎機能障害者では平均約 24 時間であった。

腎機能障害の程度に応じた推奨用量を 2.7.2.3.6.2.2 項に示す。

## 2.7.2.3.6 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。

### 2.7.2.3.6.1 用法及び用量

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（表 2.7.2-32）。

**表 2.7.2-32　成人及び小児の後天性 HO 患者に対する setmelanotide の年齢及び体重に応じた最高用量**

| 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 |

### 2.7.2.3.6.2 用法及び用量に関連する注意

以下の内容は、日本の添付文書の該当する項に記載した。

#### 2.7.2.3.6.2.1 用量漸増

本剤の投与については、下表（表 2.7.2-33）を参照し、適切に漸増すること。

**表 2.7.2-33　成人及び小児の後天性 HO 患者に対する setmelanotide の通常の推奨臨床用量**

| 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] | |

#### 2.7.2.3.6.2.2 忍容性

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。

#### 2.7.2.3.6.2.3 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 $m^2$）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（表 2.7.2-34）。

**表 2.7.2-34 中等度及び高度の腎機能障害を有する 12 歳以上の患者での用量漸増方法**

| 週 | 1 回用量 (mg)<br>[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（表 2.7.2-35）。

**表 2.7.2-35 中等度及び高度の腎機能障害を有する 6 歳以上 12 歳未満の患者での用量漸増方法**

| 週 | 1 回用量 (mg)<br>[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] |

中等度又は高度腎機能障害を有する 6 歳未満の患者を対象とした臨床試験は行われていない。用量の漸増は忍容性に基づいて行い（表 2.7.2-36）、患者の状態をモニタリングすること。

**表 2.7.2-36 中等度及び高度の腎機能障害を有する 6 歳未満の患者での用量漸増方法**

<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)<br>[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<br>[0.025]</td><td>0.25<br>[0.025]</td></tr>
<tr><td>20～30 未満</td><td colspan="2">0.25<br>[0.025]</td><td colspan="5">0.5<br>[0.05]</td><td>0.5<br>[0.05]</td></tr>
<tr><td>30～40 未満</td><td colspan="2">0.25<br>[0.025]</td><td colspan="2">0.5<br>[0.05]</td><td colspan="3">1.0<br>[0.1]</td><td>1.0<br>[0.1]</td></tr>
<tr><td>40 以上</td><td colspan="2">0.25<br>[0.025]</td><td colspan="2">0.5<br>[0.05]</td><td colspan="2">1.0<br>[0.1]</td><td>1.5<br>[0.15]</td><td>1.5<br>[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。

## 2.7.2.4 特別な試験

### 2.7.2.4.1 免疫原性

Rhythm 社は、大半の臨床試験で免疫原性を評価した。抗 setmelanotide 抗体及び抗 α-MSH 抗体の分析法の開発、バリデーション及び試験結果は、5.3.5.3.1 ISI Version 3 に示す。該当する場

合は、試験ごとの免疫原性の結果を該当する CSR に示し、Bioanalytical Report を CSR に添付する。

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測定法（ELISA）を使用したが、最近の試験では 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（Validation Report: Syneos Project Number 217069AZRP）。

これまでに実施した臨床試験では、既存の抗 α-MSH 抗体及び試験治療中に新たに発現したと推定される抗体の両方を含め、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でも、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。既存の抗体又は setmelanotide 投与中に新たに発現したと推定される抗体発現は、setmelanotide の PK、PD、有効性又は安全性に影響を及ぼさなかった。

## 参考文献

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International 2013 Volume 3, Issue 1. Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Accessed 30 May 2025.

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.

Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of Various Body Weights and Serum Creatinine Concentrations on the Bias and Accuracy of the Cockcroft-Gault Equation. Pharmacotherapy 2012;32(7):604-12.

# 目次

略語一覧 ..... 6
2.7.3.1 臨床的有効性の背景及び概観 ..... 8
2.7.3.1.1 概要 ..... 8
2.7.3.1.2 試験デザインの背景及び根拠 ..... 9
2.7.3.1.2.1 RM-493-040 試験 ..... 9
2.7.3.1.2.1.1 試験デザイン ..... 9
2.7.3.1.2.1.2 試験対象集団 ..... 10
2.7.3.1.2.1.3 治験薬 ..... 11
2.7.3.1.2.1.4 主要有効性評価項目 ..... 11
2.7.3.1.2.1.5 有効性評価項目の選定の根拠 ..... 12
2.7.3.1.2.2 RM-493-030 試験 ..... 14
2.7.3.1.2.2.1 試験デザイン ..... 14
2.7.3.1.2.2.2 試験対象集団 ..... 14
2.7.3.1.2.2.3 治験薬 ..... 15
2.7.3.1.2.2.4 主要有効性評価項目 ..... 15
2.7.3.1.2.3 長期継続投与試験（RM-493-022 試験、RM-493-042 試験） ..... 16
2.7.3.1.2.3.1 試験デザイン ..... 16
2.7.3.1.2.3.2 試験対象集団 ..... 16
2.7.3.1.2.3.3 治験薬 ..... 16
2.7.3.1.2.3.4 主要有効性評価項目 ..... 16
2.7.3.1.2.4 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 ..... 16
2.7.3.1.3 統計手法 ..... 18
2.7.3.1.3.1 RM-493-040 試験 ..... 18
2.7.3.1.3.1.1 有効性 ..... 18
2.7.3.1.3.1.2 安全性 ..... 19
2.7.3.1.3.2 RM-493-030 試験 ..... 19
2.7.3.1.3.3 長期継続投与試験（RM-493-022 試験、RM-493-042 試験） ..... 20
2.7.3.1.3.4 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 ..... 20
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ..... 20
2.7.3.2.1 RM-493-040 試験（追加解析 2） ..... 20
2.7.3.2.1.1 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 ..... 20
2.7.3.2.1.2 主要な副次有効性評価項目 ..... 23
2.7.3.2.1.2.1 第 1 の主要な副次有効性評価項目：BMI（18 歳以上）又は BMI Z スコア（18 歳未満）でベースラインから臨床的に意味のある低下が認められた被験者の

割合 ..... 23
2.7.3.2.1.2.2 第 2 の重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 ..... 24
2.7.3.2.1.2.3 第 3 の重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 ..... 25
2.7.3.2.1.3 その他の選択された有効性評価項目 ..... 27
2.7.3.2.1.3.1 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 ..... 27
2.7.3.2.1.3.2 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 ..... 27
2.7.3.2.1.3.3 腹囲のベースラインからの平均変化量 ..... 27
2.7.3.2.1.3.4 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 ..... 27
2.7.3.2.1.3.5 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 ..... 29
2.7.3.2.1.3.6 試験終了時の質的インタビュー ..... 30
2.7.3.2.2 RM-493-030 試験 ..... 31
2.7.3.2.2.1 主要有効性評価項目：BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合 ..... 31
2.7.3.2.2.2 主要な副次有効性評価項目 ..... 32
2.7.3.2.2.2.1 体重（18 歳以上）又は BMI Z スコア（18 歳未満）にベースラインから臨床的に意味のある低下が認められた被験者の割合 ..... 32
2.7.3.2.2.2.2 BMI Z スコアがベースラインから 0.2 ポイント以上低下した 18 歳未満の被験者の割合 ..... 33
2.7.3.2.2.2.3 体重がベースラインから 5%以上減少した 18 歳以上の被験者の割合 ..... 33
2.7.3.2.3 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 ..... 34
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 36
2.7.3.3.1 試験対象集団 ..... 36
2.7.3.3.1.1 RM-493-040 試験（ピボタル試験） ..... 36
2.7.3.3.1.2 RM-493-030 試験 ..... 37
2.7.3.3.2 すべての有効性試験の結果の比較検討 ..... 37
2.7.3.3.2.1 BMI のベースラインからの平均変化率 ..... 37
2.7.3.3.2.1.1 BMI がベースラインから 5%以上低下（18 歳以上）又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下（18 歳未満）した被験者の割合 ..... 38
2.7.3.3.2.2 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 ..... 39
2.7.3.3.2.3 12 歳以上の被験者における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 ..... 40
2.7.3.3.2.4 腹囲のベースラインからの平均変化量 ..... 41
2.7.3.3.2.5 18 歳未満の被験者における BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量 ..... 42
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 ..... 43
2.7.3.3.3.1 主要評価項目及び主要な副次評価項目での年齢、 性別、人種、民族及び地域

別の解析（RM-493-040 試験）.....43
2.7.3.3.3.2 年齢、性別、人種、民族別の BMI のベースラインからの変化率の解析（RM-493-030 試験）.....44
2.7.3.3.4 有効性の結論.....45
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....47
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....47
2.7.3.6 参考文献.....52
付録 A：2.7.3 で使用した表一覧.....55

## 表一覧

表 2.7.3-1 Setmelanotide の QD 投与スケジュール.....11
表 2.7.3-2 有効性評価項目（RM-493-040 試験）.....12
表 2.7.3-3 主要有効性評価項目（RM-493-030 試験）.....15
表 2.7.3-4 被験者のベースライン特性（Faucher 2025）.....17
表 2.7.3-5 治療レジメンで 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： 一貫性評価（mITT 集団）.....22
表 2.7.3-6 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 ポイント以上低下した小児の割合：一貫性評価 （mITT 集団）.....23
表 2.7.3-7 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）.....24
表 2.7.3-8 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）.....25
表 2.7.3-9 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）.....26
表 2.7.3-10 治療レジメンで 52 週間投与後の成人（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）.....30
表 2.7.3-11 Week 16 に BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合 （LOCF、FAS）.....31
表 2.7.3-12 Week 16 時点で体重がベースラインから 5%以上減少（18 歳以上）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）した被験者の割合（LOCF、FAS）.....32
表 2.7.3-13 Week 16 の BMI Z スコアがベースラインから 0.2 ポイント以上低下した 6 歳以上 18 歳未満の被験者の割合（LOCF、FAS）.....33
表 2.7.3-14 Week 16 の体重がベースラインから 5%以上減少した 18 歳以上の被験者の割合（LOCF、FAS）.....33

表 2.7.3-15 Setmelanotide を 52 週間（RM-493-040 試験）又は 16 週間（RM-493-030 試験）投与したときの BMI のベースラインからの平均変化率 .....38
表 2.7.3-16 Setmelanotide を 52 週間（RM-493-040 試験）又は 16 週間（RM-493-030 試験）投与したときの BMI がベースラインから 5%以上低下（18 歳以上）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）した被験者の割合 .....39
表 2.7.3-17 Setmelanotide を 52 週間（RM-493-040 試験）又は 16 週間（RM-493-030 試験）投与したときの 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 .....40
表 2.7.3-18 12 歳以上の被験者に setmelanotide を 52 週間（RM-493-040 試験）又は 16 週間（RM-493-030 試験）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.....41
表 2.7.3-19 Setmelanotide を 52 週間（RM-493-040 試験）又は 16 週間（RM-493-030 試験）投与後の腹囲（cm）のベースラインからの平均変化量.....42
表 2.7.3-20 18 歳未満の被験者に setmelanotide を 52 週間（RM-493-040 試験）又は 16 週間（RM-493-030 試験）投与後の BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量 .....43
表 2.7.3-21 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.....44
表 2.7.3-22 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） .....45

## 図一覧

図 2.7.3-1 試験デザイン（RM-493-040 試験）.....10
図 2.7.3-2 試験デザイン（RM-493-030 試験）.....14
図 2.7.3-3 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） .....21
図 2.7.3-4 治療レジメンで 52 週間投与後の血圧のベースラインからの変化量（LS 平均値）の setmelanotide 群とプラセボ群の差（全被験者、mITT 集団）.....28
図 2.7.3-5 治療レジメンで 52 週間投与後の脂質及び HbA1c のベースラインからの変化量（LS 平均値）の setmelanotide 群とプラセボ群の差（全被験者、mITT 集団）.....29
図 2.7.3-6 Week 16 の BMI のベースラインからの低下率（LOCF、FAS）.....32
図 2.7.3-7 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.....34
図 2.7.3-8 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.....35
図 2.7.3-9 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） .....48

図 2.7.3-10 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）.....49
図 2.7.3-11 BMI の RM-493-030 試験ベースラインからの平均変化率の推移 .....50
図 2.7.3-12 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.....51

# 略語一覧

| 略語 | 定義（英語） | 定義（日本語） |
|---|---|---|
| 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 |
| BMI | Body mass index | 体格指数 |
| CHMP | Committee for Medicinal Products for Human Use | ヒト用医薬品委員会 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel | － |
| CRP | C-reactive protein | C 反応性タンパク質 |
| CSR | Clinical study report | 治験総括報告書 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| EOT | End of treatment | 投与終了時 |
| FAS | Full Analysis Set | － |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GLP-1 | Glucagon-like peptide-1 | グルカゴン様ペプチド-1 |
| HbA1c | Glycated hemoglobin | ヘモグロビン A1c |
| HDL | high-density lipoprotein | 高比重リポタンパク |
| HO | Hypothalamic obesity | 視床下部性肥満 |
| IWQOL | Impact of Weight on Quality of Life | － |
| IWQOL-Lite-CT | Impact of Weight on Quality of Life for Clinical Trials (patients ≥18 years of age) | － |
| IWQOL-Kids | Impact of Weight on Quality of Life for Kids (patients ≥11 to <18 years) | － |
| JNDA | Japanese New Drug Application | 日本での新薬承認申請 |
| LEPR | Leptin receptor | レプチン受容体 |
| LOCF | Last observation carried forward | 最終観測値の代入 |
| LS | Least squares | 最小二乗 |
| LTE | Long-term extension | 長期継続投与 |
| MAR | Missing-at-random | － |
| 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 |
| MHLW | Ministry of Health, Labour and Welfare | 厚生労働省 |
| MI | Multiple imputation | 多重代入法 |
| mITT | Modified intention-to-treat | 修正 intent-to-treat 解析対象集団 |
| MNAR | Missing-not-at-random | － |
| 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 |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| 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 |
| PFSB | Pharmaceutical and Food Safety Bureau | 医薬食品局 |

| 略語 | 定義（英語） | 定義（日本語） |
|---|---|---|
| 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、PCSK1 及び LEPR 欠損（総称） |
| QD | Once daily | 1 日 1 回 |
| SD | Standard deviation | 標準偏差 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

## 2.7.3.1 臨床的有効性の背景及び概観

### 2.7.3.1.1 概要

Setmelanotide は、Rhythm 社が視床下部性肥満（HO）の治療薬として開発したメラノコルチン 4 型受容体（MC4R）アゴニストである。HO は視床下部損傷又は機能障害に関連し、急速かつ重度で難治性の体重増加及び過食を呈する疾患である。

Setmelanotide は、ヒト MC4R に高い親和性で結合し、MC4R を効率的に活性化するアミノ酸 8 つの環状合成ペプチドである。アナログではないものの、MC4R の内因性リガンドである、生理的なプロオピオメラノコルチン（POMC）由来神経ペプチドの α-メラノサイト刺激ホルモン（MSH）の特異性及び機能性を有している。視床下部内の MC4R 経路は、空腹感、摂食、エネルギー消費の調節に不可欠である（Kühnen 2019、Sohn 2013、Yazdi 2015）。この経路は HO の病態生理に関与していることが示唆されており、視床下部の病変により MC4R の内因性リガンドである α-MSH の調節異常（Roth 2010、Emet 2021）、交感神経緊張の低下（Sohn 2013、Roth 2007）及びレプチンシグナル伝達異常（Erfurth 2020、Roth 1998）が引き起こされる可能性がある。

1 日 1 回（QD）投与の setmelanotide は、米国及び欧州連合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、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）、並びにバルデー・ビードル症候群に起因する肥満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、米国及び欧州連合では、後天性 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）は 2026 年 3 月 19 日に承認］及び欧州連合［欧州医薬品庁（EMA）は 2026 年 4 月 30 日に承認］。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との十分な意見交換及びフィードバック（モジュール 2.5 に要約）を踏まえ、4 歳以上の後天性 HO 患者を対象とした setmelanotide の開発に関する本申請を提出する。後天性 HO 患者での setmelanotide の有効性に関する十分な根拠は、単一かつ適切でコントロール良好な RM-493-040 試験により示されている。本試験は、日本人患者を特異的に組み入れた、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。本試験では、4 歳以上の後天性 HO 患者が、最長 60 週間にわたり（最長 8 週間の用量調節期を含む）、QD の皮下注射で setmelanotide の投与を受けた。全体として、本試験では以下の 3 つの解析を計画した。

- 主要解析には、いずれかの地域で投与を受けた後天性 HO 患者のうち、試験を完了［投与終了時（EOT）来院に到達した］及び初回投与後に中止した後天性 HO 患者の合計 120 例が含まれた。データカットオフ日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。本解析の結果は、RM-493-040 試験の治験総括報告書（CSR）（5.3.5.1.1-1）、及び日本での新薬承認申請（JNDA）の 2.7.6.11 項に要約を示した。
- 追加解析 1（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）には、いずれかの地域で組み入れられた治験薬の投与を受けたすべての後天性 HO 患者のうち、試験を完了した、実施中又は初回投与後に中止した被験者が含まれた。追加解析 1 のデータカットオフ時点では、日本人

12 例は 20 週間以上投与を受け、12 例中 8 例は 32 週間以上、12 例中 5 例は 40 週間以上投与を受けた。本解析の結果を 2025 年 12 月 5 日に提出した JNDA の RM-493-040 試験 CSR Addendum 2（5.3.5.1.1-2）に示した。

- 追加解析 2（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）には、いずれかの地域で組み入れられた治験薬の投与を受けたすべての後天性 HO 患者のうち、EOT 来院に到達した又は初回投与後に中止した被験者が含まれた。追加解析 2 のデータカットオフ時点では、日本人全例が 52 週間の治療レジメンを完了した。本解析の結果を本概要、並びに RM-493-040 試験 CSR Addendum 3（5.3.5.1.1-3）及び要約（2.7.6.11 項）に示した。

Setmelanotide の有効性を示す確証的なエビデンスとして、POMC、PCSK1 又は LEPR 欠損、並びにバルデー・ビードル症候群に起因する肥満の適応症で承認を取得する際に用いた setmelanotide の効果の作用機序的な裏付けデータを含めた。HO と同様に、これらの疾患の基礎病態（α-MSH の不足又は欠如）は十分に解明されており、setmelanotide は MC4R に対するアゴニスト作用によってこれの病態を直接標的とする（2.5.1.3 項）。また、完了している 6～40 歳の後天性 HO 患者を対象とした第 2 相、多施設共同、非盲検試験（RM-493-030 試験）からも確証的なエビデンスが得られた。本試験では、2～4 週間の用量漸増期後、16 週間にわたって setmelanotide 3 mg を QD 投与した。

Setmelanotide の長期有効性に関するエビデンスは、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（実施中）に移行した後天性 HO 患者からも得られた。いずれの LTE 試験でも、安全性、体重及び身長を約 3 ヵ月ごとに評価した。

さらに、早期アクセスプログラムを通じて、イタリアで 16 週間以上 setmelanotide 投与を受けた後天性 HO 患者 2 例（Favero 2025）及びフランスで最長 9 ヵ月間 setmelanotide 投与を受けた後天性又は先天性 HO 患者 35 例（Faucher 2025）からも有効性が確認された。

### 2.7.3.1.2 試験デザインの背景及び根拠

本項では、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）の試験デザインを示す。また、setmelanotide の早期アクセスプログラムについてイタリア及びフランスの情報を示す。

#### 2.7.3.1.2.1 RM-493-040 試験

##### 2.7.3.1.2.1.1 試験デザイン

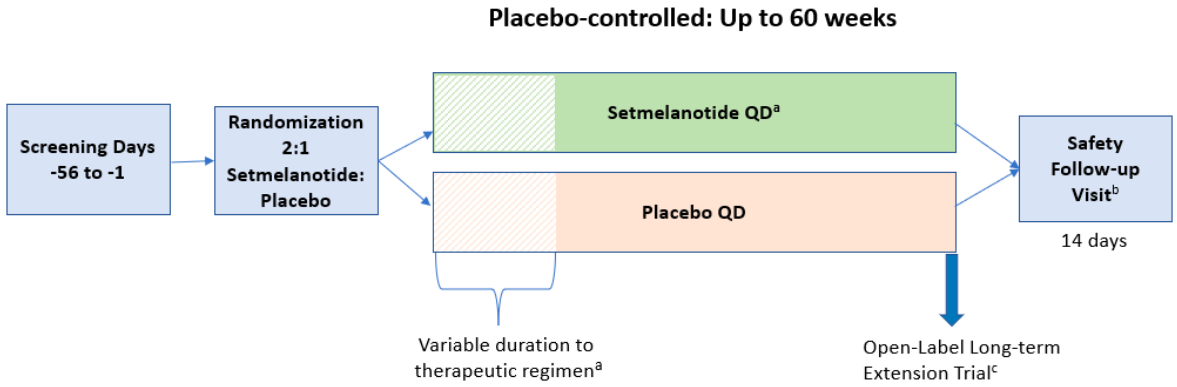
RM-493-040 試験は、4 歳以上の後天性 HO 患者を対象に setmelanotide の有効性及び安全性を評価する、第 3 相、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、無作為化（setmelanotide 群とプラセボ群に 2：1 の比で割付け）試験であった。また、日本人での setmelanotide の薬物動態プロファイルも評価した。北米、欧州及び日本の最大 35 施設で、約 120 例の組入れを計画した。

本試験は、最長 8 週間のスクリーニング期間、最長 60 週間の投与期間、及び EOT の約 2 週間

後の安全性追跡調査来院で構成され、試験全体の期間は最長 70 週間であった。最長 60 週間の投与期間にわたって、適格な被験者は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。投与期を完了しなかった場合や LTE 試験等で setmelanotide 投与を継続しなかった場合は、治験薬の最終投与から 14 日（±4 日）後に対面で安全性追跡調査来院を実施した。

試験デザインの概略を図 2.7.3-1 に示す。

図 2.7.3-1 試験デザイン（RM-493-040 試験）




Abbreviations: LTE = long-term extension; QD = once daily.
[a] Initial doses started at 0.5 mg and escalated in increments of 0.5 or 1.0 mg until the patient reached an individual therapeutic regimen.
[b] The safety follow-up visit was only required for patients who prematurely discontinued treatment or for patients who completed the study and did not enroll in the LTE or Bridging Visits.
[c] Patients who completed the study and study assessments could be eligible to participate in the LTE (or receive open-label setmelanotide and attend Bridging Visits if the LTE was not yet available).

### 2.7.3.1.2.1.2 試験対象集団

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、かつ体格指数（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。

なお、体重減少に関連する薬剤、サプリメント又は漢方薬［例：オルリスタット、lorcaserin、