phentermine、トピラマート、naltrexone、bupropion、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体アゴニスト等］の使用の有無にかかわらず、以下をすべて満たす場合は、食事療法及び運動療法を行う者の組入れは可能とした。

- 無作為化の 3 ヵ月以上前から投与方法及び用量が一定である
- 過去 3 ヵ月間に体重が 2%超減少（18 歳以上の患者）又は BMI が 2%超低下（4 歳以上 18 歳未満の患者）していない
- 患者に試験期間を通じて投与方法及び用量を一定に維持する意思がある

その他の組入れ基準の詳細は、5.3.5.1.1-1 RM-493-040 CSR, Appendix 16.1.1 protocol Version 6.0, Section 4 を参照のこと。

2.7.3.1.2.1.3 治験薬

すべての被験者は、0.5 mg QD で治験薬投与（setmelanotide 又は同等のプラセボ）を開始し、用量を 1 週間以内に 1.0 mg QD に漸増した。その後、個々の被験者の治療レジメンに到達するまで、忍容性に応じて 1 週間ごとに 0.5 又は 1.0 mg ずつ用量漸増した（表 2.7.3-1）。体重 20 kg 未満の被験者では最短 2 週間で治療レジメンに到達したが、ほとんどの被験者は 4 週間～最長 8 週間の間に忍容性が確保された最大治療用量に到達した。1 週間ごとの用量漸増は、忍容性に応じて 2 週間に延長することができた。

表 2.7.3-1 Setmelanotide の QD 投与スケジュール

Starting Dose			**Dose Escalation Based on Tolerability**				
			Escalation Steps				
Age (years)	**Weight (kg)**	**Dose**	**Dose (+1 week)**	**Dose (+1 week)**	**Dose (+1 week)**	**Dose (+1 week)**	**Maximum Dose**
<6	<20	0.5 mg	1.0mg	1.5 mg (max)			1.5 mg
<6	20 to <25	0.5 mg	1.0 mg	1.5 mg	2.0 mg (max)		2.0 mg
<6	25 to <30	0.5 mg	1.0 mg	1.5 mg	2.0 mg	2.5 mg (max)	2.5 mg
<6	≥30	0.5 mg	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg (max)		3.0 mg
≥6	≥30	0.5 mg	1.0 mg	2.0 mg	3.0 mg (max)		3.0 mg

Abbreviations: max = maximum; QD = once daily.

2.7.3.1.2.1.4 主要有効性評価項目

本試験の主要評価項目、主要な副次評価項目及びその他の有効性評価項目を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2 有効性評価項目（RM-493-040 試験）

主要評価項目
– 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率をプラセボと比較する。
主要な副次評価項目
– 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下した成人（18 歳以上の場合）又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した小児（18 歳未満の場合）の割合をプラセボと比較する。 – 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下したすべての被験者の割合をプラセボと比較する。 – 12 歳以上の被験者に治療レジメンで setmelanotide を 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をプラセボと比較する。
その他の副次評価項目
– 18 歳未満の被験者に治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときの BMI Z スコア及び BMI パーセンタイルのベースラインからの低下をプラセボと比較する。 – 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときの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をプラセボと比較する。 – 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときのベースラインからの腹囲の変化をプラセボと比較する。 – 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときのベースラインからの心血管代謝パラメータ［血圧、脂質プロファイル、ヘモグロビン A1c（HbA1c）、肝機能、C 反応性タンパク質（CRP）］の変化量の差をプラセボと比較する。 – 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときの Impact of Weight on Quality of Life-Lite（IWQOL）［18 歳以上の被験者では臨床試験用簡易版 IWQOL（IWQOL-Lite-CT）、11 歳以上 18 歳未満の被験者では小児用 IWQOL（IWQOL-Kids）］の身体機能スコア及び総スコアのベースラインからの平均変化量をプラセボと比較する。

2.7.3.1.2.1.5 有効性評価項目の選定の根拠

第 3 相試験の主要有効性評価項目は、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときのベースラインからの BMI の平均変化率をプラセボと比較することであった。BMI は、体重（kg）を身長（m）の二乗で除した値（kg/m^2）で示され、臨床及び研究のいずれでも広く用いられ、規制目的での使用実績も長く、容易かつ確実に算出でき、全死亡率と良好な相関が認められている（Prospective Studies Collaboration 2009、Visaria 2023、Bhaskaran 2018、Xu 2018）。さらに、BMI 変化は体重変化と直接相関している。加えて、成長期の小児では身長の増加や全体

の成長により体重減少が隠れる場合がある一方、BMI の低下は成人及び小児のいずれでも重要な指標である。このため、体重及び BMI のベースラインからの平均変化率は、FDA によって体重減少に対する開発医薬品の最新ガイダンス（FDA 2025）で主要有効性評価項目として推奨されており、FDA は第 3 相試験である RM-493-040 試験における本評価項目の選定に同意している（Phase 3 Design Meeting Minutes Reference ID 5063796）。

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

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

第 3 の重要な副次評価項目は、setmelanotide 群の 12 歳以上の被験者での日次最高空腹スコアの週間平均値の Week 52 時点のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較することであった。空腹感に対する setmelanotide の効果は、PPL 及びバルデー・ビードル症候群に起因する肥満の適応症での setmelanotide の承認申請の際に用いた Rhythm 社が開発した患者記入式日次空腹スコア質問票（Daily Hunger Questionnaire）で主に評価した。日次空腹スコア質問票は、過去 24 時間の平均的な空腹感、過去 24 時間の最高空腹感、朝の空腹感の 3 項目について、各項目を 0〜10 のスコア（0 ＝ 全く空腹でない、10 ＝ 最高空腹感）で毎日評価した。3 項目（平均的な空腹感、最高空腹感、朝の空腹感）は合算せず個別に評価し、週単位で平均値を算出した。本質問票は患者自身による記入が必要なため、自己報告が可能な 12 歳以上の被験者のみで実施した。ピークの空腹感（最高空腹感）は本質的に意味があり、他の一般的に評価される症状（例：痛み、掻痒）の標準的な評価方法と概念的に同様であるため、3 つの空腹感スコアの中で最も適切な指標と考えられる。そのため、最高空腹感スコアの週ごとの平均値の変化は、POMC/PCSK1（RM-493-012 試験）、LEPR（RM-493-015 試験）及びバルデー・ビードル症候群（RM-493-023 試験）の第 3 相 pivotal 試験でも重要な副次評価項目とした。

第 3 相試験のその他の有効性評価項目の選定は、(1) 臨床的妥当性、(2) 関連するガイダンス、(3) 規制当局からの要請を含む各要素を総合的に考慮して決定した。第 1 に、BMI が

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

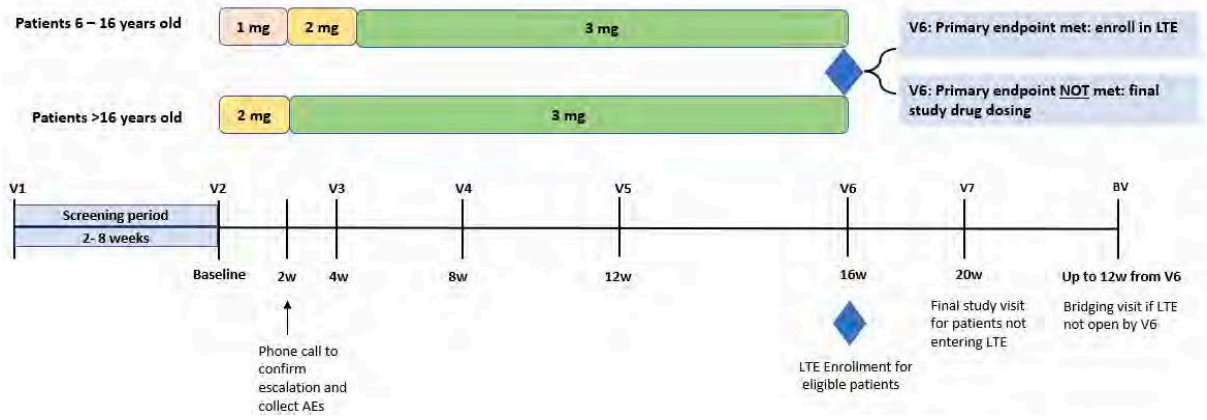
2.7.3.1.2.2 RM-493-030 試験

2.7.3.1.2.2.1 試験デザイン

RM-493-030 試験は、6～40 歳の後天性 HO 患者を対象に setmelanotide の体重減少に対する効果を評価する、第 2 相、多施設共同、非盲検試験であった。本試験は、8 週間のスクリーニング期の後、すべての被験者が setmelanotide 投与を受ける 16 週間の投与期で構成された。試験開始から 16 週間後、主要評価項目を達成した被験者は別の LTE 試験（RM-493-022 試験）への参加に適格とされた。主要評価項目を達成しなかった被験者又は setmelanotide の継続投与を選択しなかった被験者は、Week 20 に安全性の最終評価を実施した。

試験デザインの概略を図 2.7.3-2 に示す。

図 2.7.3-2 試験デザイン（RM-493-030 試験）



Abbreviations: AE = adverse event; BV = Bridging Visit; LTE = long-term extension; V = visit; w = week.

2.7.3.1.2.2.2 試験対象集団

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

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

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

その他の組入れ基準の詳細は、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR, Appendix 16.1.1 protocol Version 2.0, Section 6 を参照のこと。

2.7.3.1.2.2.3 治験薬

6 歳以上 16 歳未満の被験者には、Week 1～2 に setmelanotide 1 mg、Week 3～4 に setmelanotide 2 mg、その後 Week 16 まで setmelanotide 3 mg を QD 投与した。16 歳超の被験者には、Week 1～2 に setmelanotide 2 mg、その後 Week 16 まで setmelanotide 3 mg を QD 投与した（図 2.7.3-2）。

2.7.3.1.2.2.4 主要有効性評価項目

本試験の主要評価項目、重要な副次評価項目及び本概要に関連するその他の有効性評価項目を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3 主要有効性評価項目（RM-493-030 試験）

主要評価項目
– 16 週間の setmelanotide 投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合とした。
主要な副次評価項目
– 全被験者のうち、16 週間の setmelanotide 投与後に BMI の 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 歳未満の被験者と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 – 6 歳以上 18 歳未満の被験者のうち、16 週間の setmelanotide 投与後に BMI の 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被験者の割合 – 18 歳以上の被験者のうち、16 週間の setmelanotide 投与後に体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合
その他の副次評価項目
– Setmelanotide を 16 週間投与したときの腹囲（cm）のベースラインからの変化量（18 歳以上の被験者で評価） – Setmelanotide を 16 週間投与したときの空腹感の変化（Daily Hunger Questionnaire 及び Global Hunger Score のベースラインからの変化量に基づき評価）

2.7.3.1.2.3 長期継続投与試験（RM-493-022 試験、RM-493-042 試験）

2.7.3.1.2.3.1 試験デザイン

RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験は、Rhythm 社の setmelanotide 先行試験で投与を受けた被験者を対象とする非盲検の長期継続投与試験であった。いずれの試験でも、3 ヵ月ごとに安全性及び忍容性を評価し、体重及び身長のデータも収集した。

本申請では、第 2 相試験の RM-493-030 試験を完了し、LTE 試験の RM-493-022 試験に移行して本試験終了時に RM-493-042 試験へ移行した被験者の長期有効性データを 2.7.3.5 項に示す。

2.7.3.1.2.3.2 試験対象集団

いずれかの継続投与試験への参加に適格となるために、年齢が 2 歳以上であり、setmelanotide の先行試験を完了し、かつ先行試験で setmelanotide 投与中に十分な安全性及び臨床的に意味のあるベネフィットが示されていることが必要とされた。

2.7.3.1.2.3.3 治験薬

いずれの LTE 試験でも、忍容性又は安全性の理由で減量が妥当とされる場合を除き、被験者は先行試験終了時の投与量と同量の setmelanotide で開始した。

RM-493-022 試験では、治験依頼者との協議後に安全性、忍容性、又は有効性の理由により用量変更を検討することができた。Setmelanotide の用量が忍容できない場合、治験責任医師は 0.5 mg まで減量することができた。18 歳以上の被験者で 3 mg QD 投与を 6 ヵ月以上忍容された場合、治験責任医師の判断により、絶対体重が 60 kg を超える被験者には最大 5 mg QD 投与まで、絶対体重が 50 超～60 kg 未満の被験者には最大 4 mg QD 投与まで増量可能であった。

実施中の RM-493-042 試験では、setmelanotide の用量は 0.5 mg まで減量可能とした。6 歳以上の被験者は、過去の治療経験や setmelanotide の忍容性に基づき、0.5～3 mg の範囲内で任意の安定用量を調整することが可能である。6 歳未満の被験者は、過去の治療経験や setmelanotide の忍容性に基づき、0.5～2.5 mg の範囲内で任意の安定用量を調整することが可能とした。

2.7.3.1.2.3.4 主要有効性評価項目

いずれの LTE 試験でも主要有効性評価項目を特定していないが、BMI 算出のために両試験で体重及び身長のデータを収集した。RM-493-022 試験では腹囲データも収集した。

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

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

（Faucher 2025）で要約された。

抄録（Favero 2025）によると、イタリアの女性患者 2 例は、16 週間以上 setmelanotide を投与された。1 例目は 2[redacted] 歳女性（体重 14[redacted].5 kg、BMI 45.4 kg/m^2）で、7 歳の時に頭蓋咽頭腫の脳外科手術を受け、肥満、下垂体機能低下症、脂肪肝、高インスリン症、高トリグリセリド血症及び視野欠損（visual deficit）の既往があり、以前にリラグルチドで治療したが体重には効果が認められなかった。Setmelanotide は 0.5 mg/day で開始され、Week 16 で 2.5 mg/day まで段階的に増量された。2 例目は 1[redacted] 歳女性（体重 12[redacted].8 kg、BMI 42.5 kg/m^2）で、17 歳の時に頭蓋咽頭腫の脳外科手術を受け、視野欠損（visual deficit）、下垂体機能低下症、肥満及び脂肪肝を合併していた。Setmelanotide は 1.0 mg/day で開始され、Week 9 に最終用量の 3.0 mg/day まで増量された。

発表（Faucher 2025）によると、フランスの 14 施設では、後天性 HO 患者 30 例（小児 10 例、成人 20 例）及び先天性 HO 患者 5 例（小児 4 例、成人 1 例）は、最長 9 ヵ月間 setmelanotide を QD 投与された。BMI、BMI Z スコア（小児）、及び空腹感（Daily Hunger Questionnaire）を評価した。フランスで投与を受けた被験者のベースライン特性の要約を表 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3-4 被験者のベースライン特性（Faucher 2025）

Parameter	Acquired Hypothalamic Obesity		Congenital Hypothalamic Obesity	
	Paediatric (n=10)	Adult (n=20)	Paediatric (n=4)	Adult (n=1)
Age at setmelanotide initiation, mean (SD), y	12.7 (3.5)	31.5 (7.1)	13.3 (3.5); range 9-17 y	32.0
Sex, n (%)				
Female	5 (50)	13 (65)	1 (25)	1
Male	5 (50)	7 (35)	-	-
Age at onset of obesity, mean (SD), y	9.7 (4.3); n=8	15.5 (8.7); n=17	2.5 and <1 (n=2)	-
Age at tumour resection, mean (SD), y	6.7 (4.6); n=9	14.3 (8.8); n=17	-	-
BMI at baseline, mean (SD), kg/m^2	35.9 (9.5)	48.3 (21.6)	-	39.6
BMI z-score at baseline, mean (SD)	3.1 (1.0)	N/A	3.7 (0.5)	N/A
Concomitant treatment, n (%)				
GLP-1 receptor agonist	1 (10)	11 (55)	0	0
≥1 hormonal replacement therapy	9 (90)	20 (100)	4 (100)	1
Acquired HO etiology				
Craniopharyngioma	4	17	-	-
AQP4 antibody encephalitis	1	-	-	-
Astrocytoma	3	-	-	-
Ganglioma	1	-	-	-
Inflammatory viral disease affecting the pituitary gland	1	-	-	-
Langheransian histiocytosis	0	2	-	-
Neuroglial tumour	0	1		
Congenital HO etiology	N/A	N/A	SOD n=2; PSIS n=1; Hamartoma n=1	Rathke's cleft cyst

Abbreviations: AQP4 = aquaporin-4; BMI = body mass index; GLP-1 = glucagon-like peptide-1; HO = hypothalamic obesity; N/A = not applicable; PSIS = pituitary stalk interruption syndrome; SOD = septo-optic dysplasia; SD = standard

deviation.
Source: Faucher 2025

2.7.3.1.3 統計手法

2.7.3.1.3.1 RM-493-040 試験

2.7.3.1.3.1.1 有効性

有効性解析は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）までのすべての被験者を用いて実施した。特に断りのない限り、有効性解析では、無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で定義される修正 intent-to-treat 解析対象集団（mITT 集団）を用いた。

欠測データは多重代入法（MI）（wash-out 補完法、5.3.5.1.1-1 RM-493-040 CSR, Appendix 16.1.9 Statistical Analysis Plan Version 3 参照）を用いた。必要に応じて、最終観測値の代入（LOCF）法も用いて解析した。

主要評価項目：

治療レジメンで治験薬を 52 週間投与したときの BMI のベースラインからの平均変化率の setmelanotide 群とプラセボ群の差は、残差分散の不均一性の可能性を考慮し、不等分散を仮定した共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて mITT 集団を対象に推定した。本モデルを、年齢層（18 歳以上、12 歳以上 18 歳未満、12 歳未満）及び部分集団（日本人集団、非日本人集団）の層別因子により適宜調整した。群ごとの最小二乗（LS）平均値及び群間差、対応する 95%信頼区間（CI）及び p 値をモデルに基づき示した。統計解析計画書に記載のとおり、2 次元ティッピングポイント解析及び主要有効性評価項目の観察解析も感度分析／補足的解析として実施した。

PMDA の要望で効果の一貫性を検討するため、日本人被験者を対象に主要解析を再度実施した。なお、一貫性は、日本人症例数の設計根拠とした「国際共同治験に関する基本的考え方について」[厚生労働省（MHLW）医薬食品局（PFSB）審査管理課長通知 第 0928010 号] 方法 1 を参考に、日本人被験者で観察された治療効果が全被験者で観察された全体の治療効果の 50%以上であることと定義し、一貫性判断の閾値とした。比較対象は全被験者であり、日本人 12 例全例を含めた。

主要な副次評価項目：

主要な副次評価項目は、事前に規定した階層順に従って統計学的検定を実施した。

第 1 の主要な副次評価項目は、治療レジメンで setmelanotide を約 52 週投与後に、ベースラインから BMI が 5%以上低下した成人（18 歳以上）又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した小児（18 歳未満）の割合をプラセボと比較することであり、解析では、BMI（該当する場合、BMI Z スコア）に基づき、各投与群の二項割合を算出した。群間解析は、年齢層及び部分集団（日本人集団、非日本人集団）を層別因子により調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定で実施した。PROC FREQ の COMMONRISKDIFF オプションにより、全層にわたる成功のリスク差（setmelanotide 群からプラセボ群を差し引いた）の調整推定値を 95% CI 及び

p 値と算出した。

第 2 の主要な副次評価項目は、治療レジメンで setmelanotide を約 52 週投与後に、ベースラインから BMI が 5%以上低下した被験者の割合をプラセボと比較することであり、第 1 の主要な副次評価項目と同じ方法で解析した。

第 3 の主要な副次評価項目は、mITT 集団の 12 歳以上の被験者（ピボタルコホート）を対象に、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときの日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較することであった。この評価項目は、主要評価項目と同様の ANCOVA モデルを用いて解析した。解析前に、各空腹感評価の来院直前の 7 日間の日次空腹スコア（平均値）を個別に示した。平均値の算出に十分なデータとするため、7 日間のうち 1 日以上の空腹スコアが記録され、解析に利用可能な場合に 1 週間の空腹スコアを評価可能とした。

主要な副次有効性評価項目の各解析についても、PMDA の要望で効果の一貫性を検討するため、日本人を対象に再解析した。なお、一貫性は PMDA 評価の方法 1 に基づき、日本人被験者で観察された治療効果が全被験者で観察された全体の治療効果の 50%以上であることと定義した。比較対象は全被験者であり、日本人 12 例全例が含まれる。

その他の有効性評価項目：

二項割合に基づく解析（例：BMI が 10%以上低下した被験者の割合）は、第 1 の主要な副次評価項目と同じ方法で実施した。一方、ベースラインからの変化量を用いる評価項目（例：1 週間の過食症状複合スコアの平均変化量）は、主要評価項目と同様の ANCOVA モデルを用いて解析した。

2.7.3.1.3.1.2 安全性

安全性解析は、いずれも安全性解析対象集団（setmelanotide 又はプラセボの投与を 1 回以上受けたすべての被験者）を対象に実施した。安全性の解析は、実際に受けた投与に基づき実施した。すべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語を用いてコード化し、実際に受けた投与別の表及び一覧表で示した。有害事象は MedDRA Version 27.1 を用いてコード化した。有害事象の重症度は、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）を用いて治験責任医師が評価した。

2.7.3.1.3.2 RM-493-030 試験

有効性解析は、setmelanotide を 1 回以上投与され、ベースラインの体重データを有するすべての被験者で定義される Full Analysis Set（FAS）を用いて実施した。

主要有効性評価項目（16 週間の setmelanotide 投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合）の解析では、有意水準を片側 0.05 とした正確な二項検定を用いて、帰無仮説として主要評価項目の達成割合 0.05（過去の対照群での達成割合が 5%であったことから設定）と比較することで評価した。16 週間の setmelanotide 投与後に BMI がベースラインから 5%

以上低下した被験者数及びその二項割合、並びに対応する両側 90% CI 及び片側二項検定の p 値を示した。CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。主要な副次有効性評価項目（表 2.7.3-3 に規定）は、主要な有効性解析と同じ方法で解析した。

2.7.3.1.3.3 長期継続投与試験（RM-493-022 試験、RM-493-042 試験）

体重に対する setmelanotide の長期有効性を評価するため、RM-493-030 試験（ベースライン値のみ）、RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験のデータを用いて、ベースラインからの平均変化率（すべての被験者）及び BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量（18 歳未満の被験者）の推移を記述的に要約した。

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

イタリア（Favero 2025）及びフランス（Faucher 2025）での setmelanotide の拡大アクセス試験の抄録及び発表に基づき、得られたなデータを記述的に要約した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

4 歳以上の後天性 HO 患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験である RM-493-040 試験の主要な有効性結果を 2.7.3.2.1 項に示す。6～40 歳の後天性 HO 患者を対象とした非盲検、第 2 相、検証試験である RM-493-030 試験の主要解析及び主要な副次解析の結果を 2.7.3.2.2 項に示す。RM-493-030 試験で投与を受け、その後 LTE 試験である RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験に組み入れられた被験者の結果は、setmelanotide の長期投与での効果の持続性を裏付けるものであり、2.7.3.5 項に示す。最後に、イタリア及びフランスでの早期アクセスプログラムで setmelanotide 投与を受けた HO 患者の結果の要約を 2.7.3.2.3 項に示す。

これらの後天性 HO 患者を対象とした試験では、体重関連パラメータ及び空腹感で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少が認められた。測定された項目では、これらの体重及び空腹感の減少に加えて、腹囲及び過食症状の統計学的に有意な減少、並びに心血管代謝パラメータ及び生活の質の改善も認められた点は重要である。

2.7.3.2.1 RM-493-040 試験（追加解析 2）

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

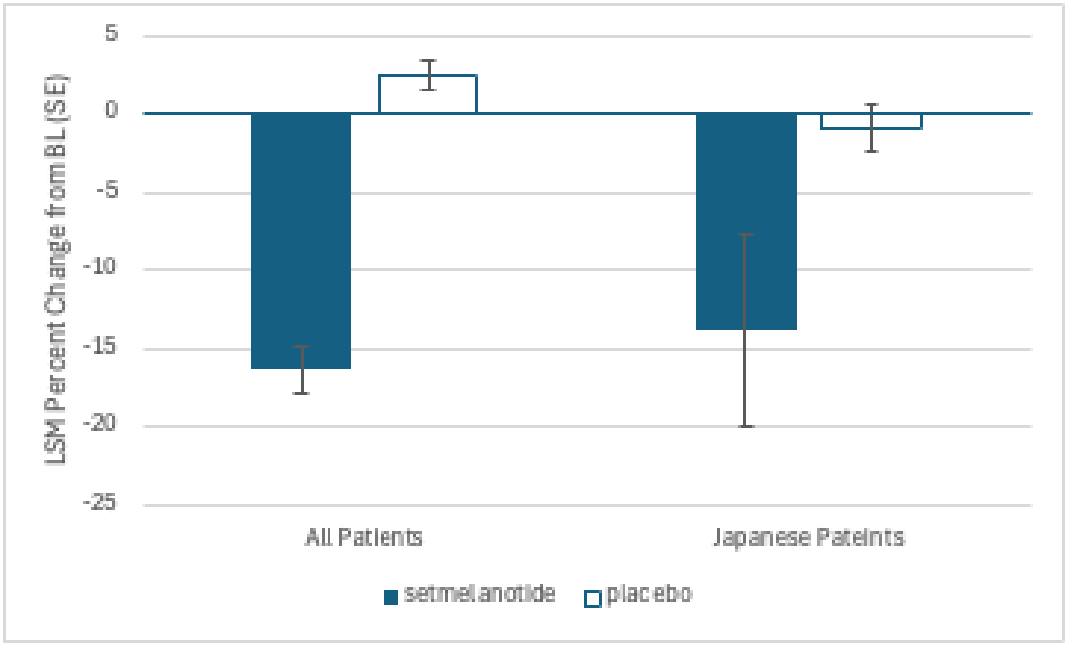
RM-493-040 試験の主要評価項目は、治療レジメンで setmelanotide を約 52 週間投与したときの BMI のベースラインからの平均変化率をプラセボと比較することであった。

全被験者を対象とした解析では、setmelanotide 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意（$p<0.0001$）かつ臨床的に意味のある BMI の低下が認められ、本ピボタル試験の主要評価項目は達成された。ベースラインでは、いずれの投与群でも BMI の平均値は 35 kg/m^2 超（setmelanotide 群：36.04 kg/m^2、プラセボ群：36.35 kg/m^2）であり、クラス 2 の肥満と一致して

いた。Setmelanotide を 52 週間投与後、BMI の LS 平均値はベースラインから 16.35%低下した（図 2.7.3-3）。一方、プラセボ群では 2.43%増加し、setmelanotide 群とプラセボ群との差（LS 平均値の差）は−18.78%であった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3, Table 14.2.1.1.1B）。

日本人集団でも同様の結果が得られ、治療レジメンで 52 週間投与後、setmelanotide 群では BMI の LS 平均値はベースラインから 13.90%低下し、臨床的に意味のある低下が認められた。プラセボ群では 0.94%低下し、プラセボ群との LS 平均値の差は−12.96%であった（図 2.7.3-3、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.1C）。一貫性解析の結果、日本人集団で認められた治療効果は、全体の治療効果の 69.0%であった（表 2.7.3-5）。この効果は PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を明らかに上回っていた。

図 2.7.3-3　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）



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

表 2.7.3-5 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）

MI Estimand [1]	Statistic	Japanese (N=12)		All patients (N=142)
Percent Change	n	12		142
	LSM Difference (Setmelanotide-Placebo)	-12.96		-18.78
	95% CI	-25.25, -0.67		-22.26, -15.29
	p-value	0.0388		<0.0001
	Ratio of LSM Difference values, % [2]		69.00	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values.

ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the stratification factors of age group (≥18 years, ≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Rubin's Rule was used to provide the overall estimates of differences in LS means, corresponding 95% CI and p-value.

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

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

Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.2

2.7.3.2.1.2 主要な副次有効性評価項目

RM-493-040 試験の主要な副次評価項目の統計学的検定は、表 2.7.3-2 に示す事前に規定した階層順に従って実施した。本試験は、両側 0.05 の有意水準でのステップダウン検定手順に基づいて、3 つの主要な副次有効性評価項目で統計学的な有意水準に到達した。

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

第 1 の副次評価項目は、臨床的に意味のある低下と規定した BMI（18 歳以上）のベースラインからの 5%以上の低下又は BMI Z スコア（18 歳未満）のベースラインからの 0.2 ポイント以上の低下が認められた被験者の割合であった。52 週間の治療レジメンを投与した結果、全被験者では、本評価項目を達成した setmelanotide 群の被験者の割合（80.87%）は、プラセボ群（23.46%）と比較して統計学的に有意に高かった（p<0.0001、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.1B）。

日本人集団では、治療レジメンで 52 週間投与したとき、本評価項目を達成した被験者の割合は setmelanotide 群で 63.0%、プラセボ群で 25.0%であった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.1C）。一貫性評価では、日本人集団で観察された治療効果は、全被験者で観察された全体の治療効果の 62.74%であり（表 2.7.3-6）、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を明らかに上回っていた。

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）

MI Estimand[1]	Statistic	Japanese (N=12)		All patients (N=142)
Adult Patients with ≥5% Reduction in BMI or Pediatric Patients with ≥0.2 BMI-Z Score Reduction	n	12		139
	Risk Difference (Setmelanotide-Placebo)	38.00		60.57
	95% CI	-16.23, 92.23		47.33, 73.80
	p-value	0.1696		<0.0001
	Ratio of Risk Difference values, %[2]		62.74	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values.
BMI Z-Score calculated for patients <18 years old only is a measure of relative weight adjusted for child's age, sex and height at the time of data collection. The Z-Scores were calculated using the World Health Organization's WHO 2007 BMI SAS Macro Package. Patient numbers [redacted], [redacted], and [redacted] aged out of the World Health Organization's BMI Z-Score reference ranges prior to primary efficacy endpoint and are therefore excluded from this analysis.
Risk Difference (Setmelanotide-Placebo) was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese) for all patients cohort and stratification factors of subpopulation only for Japanese cohort. For each MI dataset, the COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate over all stratification factors. Rubin's Rule (PROC MIANALYZE) was used to provide the overall estimates of risk differences with corresponding 95% CI and p-value.
[1] MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing,

on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days, prior to start of Bridging Visits] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.

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

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

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

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

日本人集団でも同様の結果が得られ、治療レジメンで治験薬を 52 週間投与後、本評価項目を達成した被験者の割合は setmelanotide 群で 62.5%、プラセボ群で 0%であった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3, Table 14.2.2.1.4C）。一貫性評価では、日本人被験者で観察された治療効果は、全被験者で観察された全体の治療効果の 94.37%であり（表 2.7.3-7）、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を上回っていた。

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）

MI Estimand [1]	Statistic	Japanese (N=12)		All patients (N=142)
Patients with ≥ 5% Reduction in BMI from Baseline After 52 Weeks on Therapeutic Regimen	n	12		142
	Risk Difference (Setmelanotide-Placebo)	63.00		66.76
	95% CI	29.24, 96.76		54.59, 78.93
	p-value	0.0003		<0.0001
	Ratio of Risk Difference values, % [2]		94.37	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values.

Risk Difference (Setmelanotide-Placebo) was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese). For each MI dataset, the COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate over all stratification factors. Rubin's Rule (PROC MIANALYZE) was used to provide the overall estimates of risk differences with corresponding 95% CI and p-value.

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

[2] Ratio of risk difference values reflects the ratio of the risk difference of the Japanese subpopulation in the numerator, and the risk difference of the Overall population in the denominator. Consistency is determined as an observed treatment effect

on the Japanese Subpopulation if the ratio of the risk difference is at least 50% of the overall treatment effect.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.6

重要なことに、臨床的に意味のある BMI の低下を達成した被験者の割合に対する setmelanotide の顕著で統計学的に有意な効果は、全被験者の解析でより厳格な閾値である 10%、15%及び 20%以上を用いた場合も維持された（表 2.7.3-8）。

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）

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

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

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

第 3 の主要な副次評価項目は、12 歳以上の被験者を対象に日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較することであった。

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

日本人集団では、日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの変化量（LS 平均値）は、setmelanotide 群で−0.93、プラセボ群で−0.40 であった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.2.1C）。Setmelanotide 群とプラセボ群の LS 平均値の差が全体集団（−1.19）と比較して日本人集団（−0.53）で小さかったことは、翻訳の問題で質問票の理解が困難であったことが影響している可能性がある。日本人で認められた治療効果（44.86%、表 2.7.3-9）は、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を超えなかったが、全体集団と治療効果の方向性は一致しており、日本人集団と非日本人集団の間で臨床的に意味のある差を示すものではないと考えられる。

表 2.7.3-9　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）

Estimand [1]	**Statistic**	**Japanese (N=12)**		**All patients (N=110)**
Change	n	12		98
	LSM Difference (Setmelanotide-Placebo)	-0.53		-1.19
	95% CI	-1.38, 0.31		-1.93, -0.45
	p-value	0.2171		0.0015
	Ratio of LSM Difference values % [2]		44.86	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; MI = wash-our multiple implication; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the baseline weekly average hunger score, stratification factors of age group (≥18 years, and ≥12 and <18 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Rubin's Rule was used to provide the overall estimates of differences in LS means, corresponding 95% CI and p-value.

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

[2] Ratio of LSM Difference values reflects the ratio of the LSM Difference of the Japanese subpopulation in the numerator, and the LSM difference of the Overall population in the denominator. Consistency is determined as an observed treatment effect on the Japanese Subpopulation if the ratio of LSM difference values is at least 50% of the overall treatment effect.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.2.3

2.7.3.2.1.3 その他の選択された有効性評価項目

以下の評価項目は、日本人 12 例を含む全被験者コホートのみを対象に解析したことに留意すること。

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

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

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

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

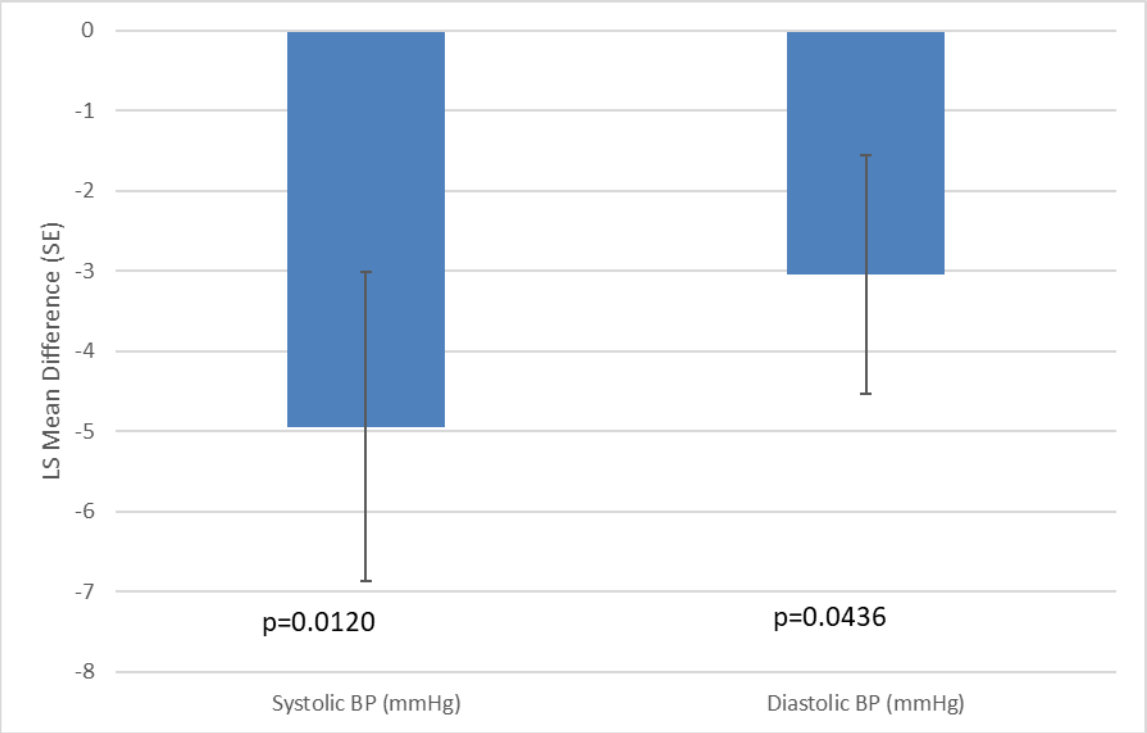
2.7.3.2.1.3.3 腹囲のベースラインからの平均変化量

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

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

治療レジメンで 52 週間投与後の収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（LS 平均値）は、いずれもプラセボ群と比較して setmelanotide 群で大きく低下し、その差は統計学的に有意であった（図 2.7.3-4）。

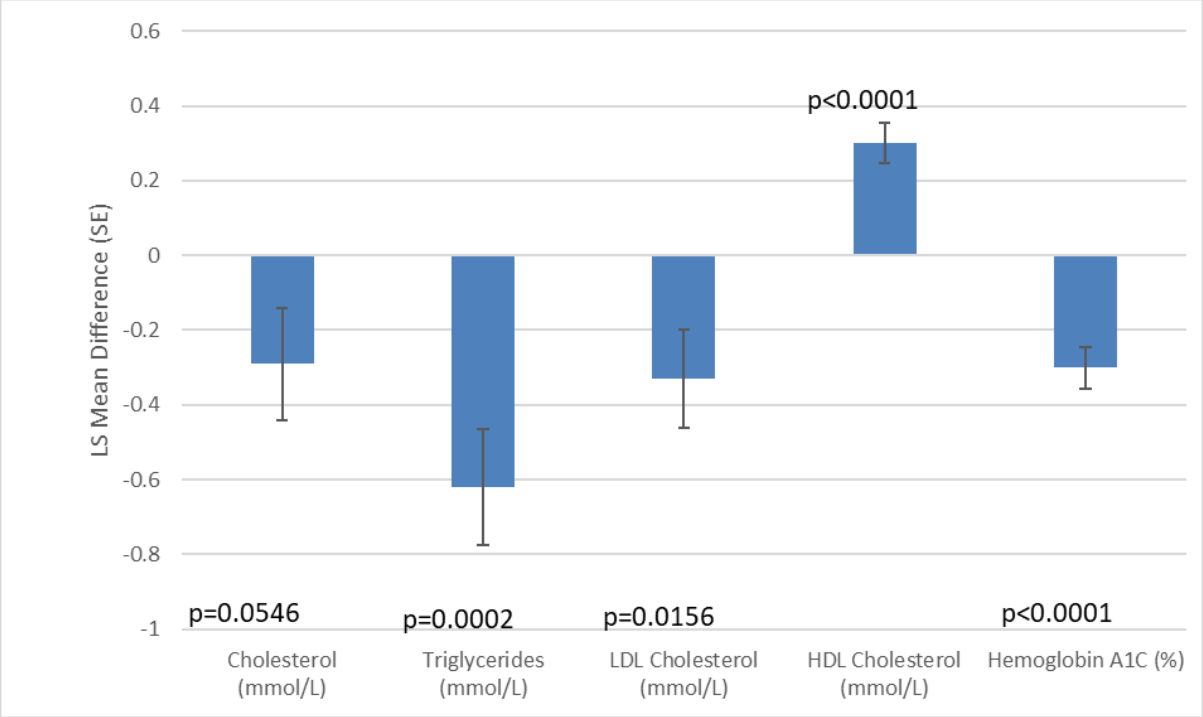
図 2.7.3-4　治療レジメンで 52 週間投与後の血圧のベースラインからの変化量（LS 平均値）の setmelanotide 群とプラセボ群の差（全被験者、mITT 集団）



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

治療レジメンで 52 週間投与後の脂質及び 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を図 2.7.3-5 に示す。Setmelanotide 群では、プラセボ群と比較して高比重リポタンパク（HDL）コレステロールの LS 平均値に統計学的に有意かつ好ましい増加がみられ、その他の脂質及び HbA1c、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（プラセボ群との LS 平均値の差：−6.33、p=0.0320）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（プラセボ群との LS 平均値の差：−13.57、p=0.0229）及び CRP（プラセボ群との LS 平均値の差：−2.62、p=0.0886）では統計学的に有意な（又はコレステロール及び CRP は有意に近い）LS 平均値の低下が認められた（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.11.1B）。

図 2.7.3-5　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）



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

2.7.3.2.1.3.5 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

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

治療レジメンで 52 週間投与後の成人での IWQOL-Lite-CT の総スコア及び身体機能スコアは、いずれもプラセボ群と比較して setmelanotide 群で高く、統計学的に有意（$p \leq 0.0002$）な改善が示された（表 2.7.3-10）。なお、IWQOL-Lite-CT の総スコアで 16.6 ポイントの改善は臨床的に意味があるとみなされた（Kolotkin 2021）。

成人と同様に、setmelanotide 群の小児でも、IWQOL-Kids の総スコアで測定した体重が生活の質に及ぼす影響は大きく、統計学的に有意（$p=0.0056$）な改善が認められた（表 2.7.3-10）。なお、このスケールで 4.8 以上の変化は臨床的に意味のあると考えられる（Modi 2010）。

表 2.7.3-10　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）

Mean Change from Baseline in IWQOL Scores in Adult (≥18 Years) Patients After 52 Weeks on Therapeutic Regimen (All Patients, mITT Analysis Set)			
Mean Change from Baseline in IWQOL Physical Function Transformed Total Scores	**Statistic**	**Setmelanotide N=45**	**Placebo N=21**
	N ANCOVA LSM (SE)[1] 95% CI	35 26.10 (2.954) (20.07, 32.12)	18 -0.74 (5.281) (-12.01, 10.52)
	LSM Difference (SE) 95% CI p-value	26.84 (6.059) 14.37, 39.31 0.0002	
Mean Change from Baseline in IWQOL Transformed Total Scores	N ANCOVA LSM (SE)[1] 95% CI	35 29.47 (2.179) (25.01, 33.93)	18 3.88 (4.296) (-5.37, 13.13)
	LSM Difference (SE) 95% CI p-value	25.59 (4.827) 15.58, 35.60 <0.0001	
Mean Change from Baseline in IWQOL Scores Pediatric (11<18 Years) Patients After 52 Weeks on Therapeutic Regimen (All Patients, mITT Analysis Set)			
Mean Change from Baseline in IWQOL Overall Transformed Total Scores	**Statistic**	**Setmelanotide N=49**	**Placebo N=27**
	N ANCOVA LSM (SE)[2] 95% CI	17 11.66 (2.206) (7.04, 16.27)	14 -1.26 (3.263) (-8.45, 5.93)
	LSM Difference (SE) 95% CI p-value	12.92 (4.104) 4.30, 21.54 0.0056	

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

[1] ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the baseline measurements, and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LS means, differences in LS means, corresponding CI and p-value are presented.

[2] ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the baseline measurements, stratification factors of age group (≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LS means, differences in LS means, corresponding CI and p-value are presented.

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

2.7.3.2.1.3.6 試験終了時の質的インタビュー

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

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

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

感が改善したと報告する傾向が強く、30 例中 23 例（setmelanotide 群 22 例、プラセボ群 1 例）は、臨床試験期間中に体重及び空腹感の両方の減少を経験又は観察された。さらに、この 23 例中 19 例で身体活動の増加（setmelanotide 群 18 例、プラセボ群 1 例）、14 例でエネルギー消費量の増加も認められた（いずれも setmelanotide 群 14 例）。特に、空腹感及び体重の減少を報告した 23 例では、身体活動への参加能力及び意欲の改善に対応した身体的変化（すなわち、疼痛の軽減、エネルギー消費量の改善）を含む好影響が一貫して報告された。空腹感の減少は広範囲にわたるベネフィットをもたらすものとしても記述され、自尊心、社会的及び家族の活動や関係、並びに集中力／注意力に対する好影響が報告された。空腹感及び体重が減少したと報告した参加者全員が、この変化には非常に意味があり、自分又は子供（及び家族）が以前より「正常な」生活を送ることができるようになったと報告した。

2.7.3.2.2 RM-493-030 試験

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

RM-493-030 試験の主要評価項目は、ベースラインから Week 16 までに BMI が 5%以上低下した被験者の割合であった。主要有効性評価項目を達成した被験者の割合は 88.9%であり、統計学的に有意であった（p<0.0001、表 2.7.3-11）。実測データで解析した感度分析（p<0.001、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.1.2）、MI を用いた解析（p<0.001、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.1.3）及び治験実施計画書に適合した解析対象集団を用いた解析（p<0.001、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.1.4）でも一貫した結果が得られた。

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）

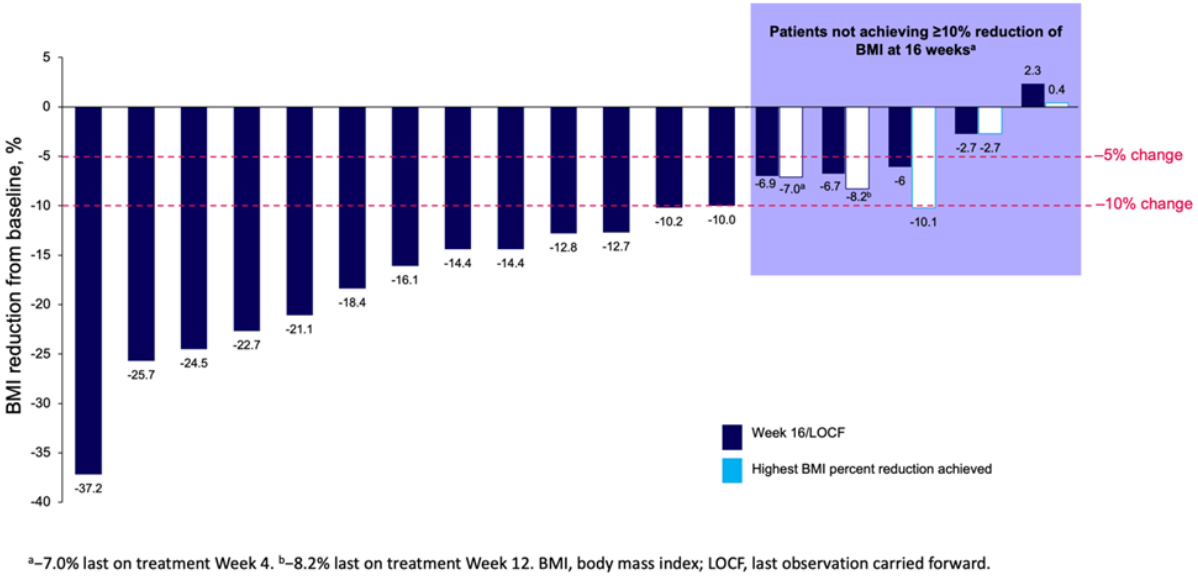
Parameter	Statistic	Total (N=18)
Patients with ≥5% BMI Reduction from Baseline	m/n (%)	16/18 (88.9)
	90% CI	(69.0, 98.0)
	p-value	<0.0001 ***

Abbreviations: BMI = body mass index, CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward.
Note: For m/n, m = number of patients who met the criterion, n = number of patients with non-missing assessment.
Note: Two-sided 90% CI is calculated using the Clopper-Pearson method; p-value is from the one-sided exact binomial test comparing to the null hypothesis of 0.05; *** statistically significant at p<0.001.
Source: 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.1.1

Setmelanotide の効果は各被験者で安定かつ一貫して認められ、Week 16 に BMI がベースラインから 10%以上低下した被験者は 18 例中 13 例、16 週間の投与期間のいずれか時点で BMI が 10%以上低下した被験者は 18 例中 14 例、少なくともベースラインより低下した被験者は 18 例中 17 例であった（図 2.7.3-6）。Week 16 に BMI がベースラインから 10%以上低下しなかった被験者は 5 例（青の枠で強調）であり、その内訳は setmelanotide 投与の早期中止が 2 例、setmelanotide 投与の遵守不良が 1 例、setmelanotide 減量後に体重が再び増加が 1 例、並びに用量漸増期に BMI がさらに 1.5%上昇した後、3 mg 投与下の Week 16 にベースラインから−2.7%低下

（最大値から−4.2%低下）した被験者が 1 例であった。

図 2.7.3-6　Week 16 の BMI のベースラインからの低下率（LOCF、FAS）



[a]–7.0% last on treatment Week 4. [b]–8.2% last on treatment Week 12. BMI, body mass index; LOCF, last observation carried forward.

Abbreviations: BMI = body mass index; LOCF = last observation carried forward.
Source: 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Figure 3

2.7.3.2.2.2　主要な副次有効性評価項目

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

第 1 の主要な副次評価項目は、Week 16 の体重がベースラインから 5%以上減少した 18 歳以上の被験者と 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であった。第 1 の副次評価項目を達成した被験者の割合は 88.9%であり、統計学的に有意な低下がみられた（p<0.0001、表 2.7.3-12）。実測データを用いた再解析でも一貫した結果が得られた（p<0.0001、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.3.2）。

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）

Parameter	Statistic	Total (N=18)
Patients with ≥0.2 BMI Z-Score Reduction or ≥5% Body Weight Reduction from Baseline	m/n (%)	16/18 (88.9)
	90% CI	(69.0, 98.0)
	p-value	<0.0001 ***

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward.
Note: For m/n, m = number of patients who met the criterion, n = number of patients with non-missing assessment.
Note Two-sided 90% CI is calculated using the Clopper-Pearson method; p-value is from the one-sided exact binomial test comparing to the null hypothesis of 0.05; *** statistically significant at p<0.001.
Source: 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.3.1

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

第 2 の主要な副次評価項目は、6 歳以上 18 歳未満の被験者のうち、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被験者の割合であった。第 2 の副次評価項目を達成した被験者の割合は 92.3%であり、統計学的に有意であった（p<0.0001、表 2.7.3-13）。

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）

Parameter	Statistic	Total (N=18)
Patients with ≥0.2 BMI Z-Score Reduction from Baseline	m/n (%)	12/13 (92.3)
	90% CI	(68.4, 99.6)
	p-value	< 0.0001 ***

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; WHO = World Health Organization.
Note 1: For m/n, m = number of patients who met the criterion, n = number of patients with non-missing assessment.
Note 2: WHO 2007 reference standard growth chart was used to calculate a patient's BMI z-score.
Note 3: Baseline is defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug.
Note 4: Only patients less than 18 years old are included in this analysis.
Note 5: Two-sided 90% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.
Note 6: p-value is from the one-sided exact binomial test comparing to the null hypothesis of 0.05.
Note 7: *** statistically significant at p<0.001.
Source: 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.4.1

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

第 3 の主要な副次評価項目は、18 歳以上の被験者のうち、Week 16 の体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合であった。第 3 の副次評価項目を達成した被験者の割合は 80%（4/5 例）であり、統計学的に有意であった（p<0.0001、表 2.7.3-14）。体重が 5%以上減少しなかった 1 例は setmelanotide 投与の遵守不良があり、45 バイアル中 18 バイアルを未使用で返却した。

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）

Parameter	Statistic	Total (N=18)
Patients with ≥5% Body Weight Reduction from Baseline	m/n (%)	4/5 (80.0)
	90% CI	(34.3, 99.0)
	p-value	<0.0001

Abbreviations: CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward.
Note: For m/n, m = number of patients who met the criterion, n = number of patients with non-missing assessment.
Note: Two-sided 90% CI is calculated using the Clopper-Pearson method; p-value is from the one-sided exact binomial test comparing to the null hypothesis of 0.05; statistically significant at p<0.001.
Source: 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.5.1

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

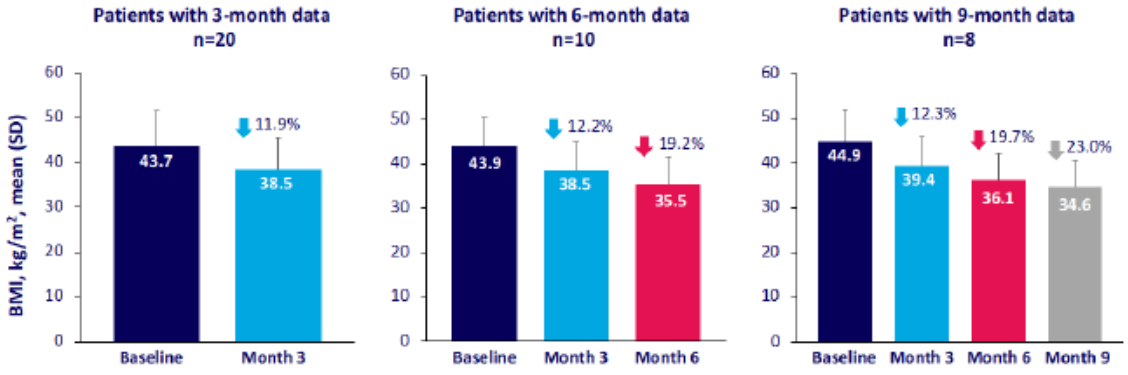
イタリア及びフランスの HO 患者に対して setmelanotide の早期アクセスプログラムを用いた場合、体重の顕著な減少が認められた（Favero 2025、Faucher 2025）。

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

フランスでは、後天性 HO 患者に最長 9 ヵ月間 setmelanotide を投与したとき、成人患者で BMI のベースラインからの臨床的に意味のある低下（5%以上の低下、図 2.7.3-7 A）、小児患者で BMI Z スコアの臨床的に意味のある低下（0.2 ポイント以上の低下、図 2.7.3-7 B）、及び成人患者で空腹感の一貫した低下（図 2.7.3-7 C）が認められた。小児の先天性 HO 患者でも BMI Z スコアの臨床的に意味のある低下が認められ（図 2.7.3-8）、成人の先天性 HO 患者 1 例では、BMI がベースラインの 39.6 kg/m^2 から 3 ヵ月時点で 35.5 kg/m^2 及び 6 ヵ月時点で 33.7 kg/m^2 に低下し、setmelanotide を投与 6 ヵ月後の BMI のベースラインからの変化率は 14.8%であった。

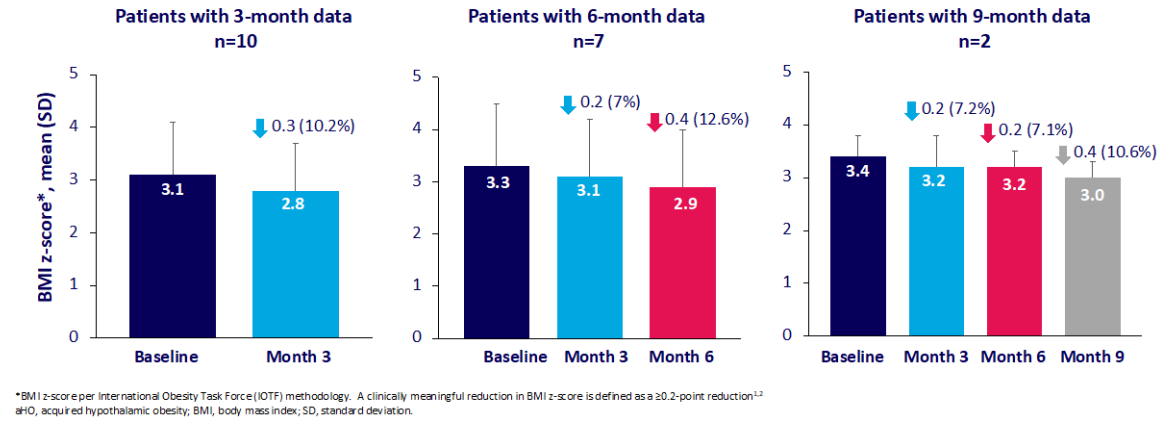
図 2.7.3-7 後天性 HO 患者に setmelanotide を最長 9 ヵ月投与したときの BMI、BMI Z スコア及び空腹感に対する効果

A) BMI in Adult Patients



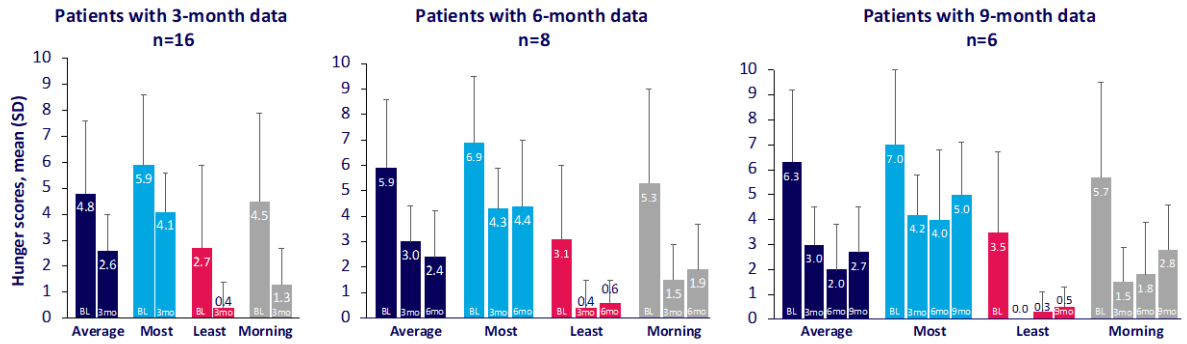
aHO, acquired hypothalamic obesity; BMI, body mass index; SD, standard deviation.

B) BMI Z-Scores in Pediatric Patients



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

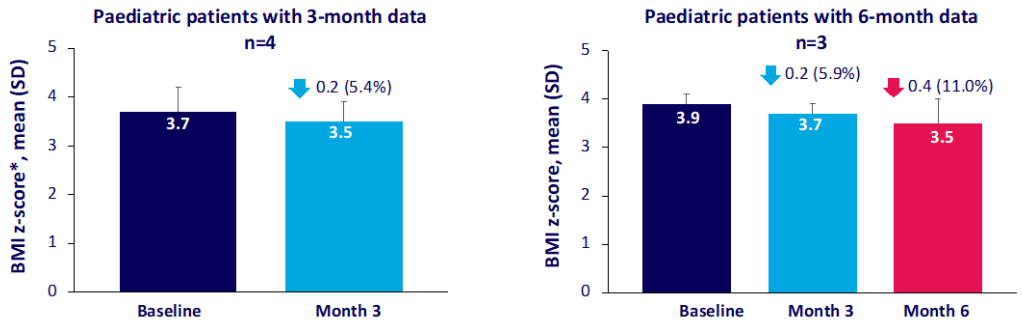
C) Hunger in Adult Patients



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

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

図 2.7.3-8 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



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

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

以下の項では、第3相ピボタル試験のRM-493-040試験（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での、4歳以上の後天性HO患者全例を対象とした体重関連パラメータ及び空腹感／過食に対するsetmelanotideの良好な効果を、第2相のRM-493-030試験での6～40歳の後天性HO患者での良好な有効性の結果と比較した。第3相試験（RM-493-040試験）と第2相試験（RM-493-030試験）は試験デザインと試験期間が一部異なるため、これら2試験のデータを併合することは適切ではなかった。RM-493-040試験は無作為化プラセボ対照試験であり、RM-493-030試験は非盲検試験であった。RM-493-040試験では、治療レジメンで52週間投与した時点で主要評価項目を評価し、投与期間は最長60週間としたが、RM-493-030試験の投与期間は16週間であった。しかし、両試験の全被験者はBMIが30 kg/m^{2}以上（18歳以下の被験者ではBMIが95パーセンタイル以上）の肥満を伴う後天性HOの確定診断を受けているため、両試験の主要データを並べて比較することは有益であり、試験間の効果の一貫性を明確に示すものである。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 RM-493-040試験（ピボタル試験）

全体の組入れ時の平均年齢は21.4歳（範囲：4～66歳）であった。18歳未満は53.5%、18歳以上は46.5%であった。男性40.1%、女性59.9%で、大部分（75.4%）は白人であった。基礎疾患として後天性HOと診断されていること及び組入れ基準［BMIが30 kg/m^{2}以上（18歳以上）又はBMIが95パーセンタイル以上（18歳未満）］と一致して、すべての年齢層を含めた全被験者のBMIの平均値は36.14 kg/m^{2}であり、18歳未満の被験者でのBMI Zスコアの平均値は3.59、BMIの95パーセンタイルに対する割合は131.05%であった。Setmelanotide群とプラセボ群のパラメータは同様であった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.2.1.1）。

日本人集団の年齢は全体集団よりやや高く、平均年齢はsetmelanotide群が30.1歳、プラセボ群が32.5歳であった。いずれの投与群にも12歳未満はおらず、setmelanotide群では全例が18歳以上、プラセボ群では1例が12歳以上18歳未満、残りの3例が18歳以上であった。Setmelanotide群では大部分［7例（87.5%）］は女性であり、プラセボ群では男女とも50%であった。基礎疾患として後天性HOと診断されていること及び組入れ基準［BMIが30 kg/m^{2}以上（18歳以上）又はBMIが95パーセンタイル以上（18歳未満）］と一致して、すべての年齢層を含めた日本人被験者のBMIの平均値はsetmelanotide群が37.71、プラセボ群が32.33であった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.2.1.1C）。

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

められた多数の病歴の有病率は、setmelanotide 群とプラセボ群で全般的に非常に類似していた（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.3）。

2.7.3.3.1.2 RM-493-030 試験

第 2 相検証的試験の被験者は、白人（77.8%）及び男性（61.1%）が大部分を占めた。年齢の範囲は 6～24 歳で、18 歳未満は 13 例、18 歳以上は 5 例であった。ベースライン時の BMI の平均値は 37.95 kg/m^2 であった（5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.1.2）。

RM-493-040 試験と同様に、本試験の被験者も試験開始時に高度に複雑な医学的背景を有していた。18 例の組入れ被験者のうち、14 例に頭蓋咽頭腫、3 例に視床下部過誤腫、1 例に視床下部の若年性毛細胞性星細胞腫の既往歴があった。その他の主な病歴（被験者の 30%以上）は、肥満、甲状腺機能低下症、尿崩症、成長ホルモン欠乏症、副腎機能不全、下垂体機能低下症、続発性性腺機能低下、過食、頭痛及び不安であった（5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.1.3）。

2.7.3.3.2 すべての有効性試験の結果の比較検討

以下の項では、第 3 相ピボタル試験の RM-493-040 試験の結果を第 2 相の RM-493-030 試験の結果と比較した。選択した評価項目は、第 3 相試験の主要評価項目と 3 つの主要な副次評価項目のほか、両試験で評価された主要評価項目及び主要な副次評価項目のデータを裏付けるその他の評価項目（BMI Z スコア及び腹囲など）である。前述したように、試験期間の違いがあるにかかわらず、これらの評価項目では 2 試験の結果は一貫しており、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある結果が認められた。

2.7.3.3.2.1 BMI のベースラインからの平均変化率

第 3 相ピボタル試験（RM-493-040 試験）では、治療レジメンで 52 週間投与後の BMI の変化率（LS 平均値）は、setmelanotide 群で−16.35%及びプラセボ群で＋2.43%であり、プラセボ群との LS 平均値の差は−18.78%であった。同様に、第 2 相試験（RM-493-030 試験）では、setmelanotide を 16 週間投与したときの BMI の平均変化率は−14.906%であり、95% CI に 0 を含まなかったことから、ベースラインから統計学的に有意な低下であることが示された（表 2.7.3-15）。

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

Visit/ Value	RM-493-040			RM-493-030	
	Statistic	Setmelanotide N=94	Placebo N=48	Statistic	Setmelanotide N=18
Baseline Actual	n	94	48	n	18
	Mean (SD)	36.04 (9.180)	36.35 (8.768)	Mean (SD)	38.035 (6.4873)
	Median	33.99	34.55	Median	39.263
	Min, Max	21.3, 69.2	21.3, 70.0	Min, Max	22.93, 50.35
	95% CI	(34.16, 37.92)	(33.81, 38.90)	90% CI	(35.3755, 40.6954)
Primary Timepoint Actual	n	94	48	n	17
	Mean (SD)	29.85 (7.975)	37.34 (9.476)	Mean (SD)	32.339 (7.1092)
	Median	29.17	37.78	Median	32.545
	Min, Max	15.9, 59.5	18.9, 70.2	Min, Max	14.40, 45.33
	95% CI	(28.23, 31.46)	(34.65, 40.02)	90% CI	(29.3286, 35.3492)
Change from Baseline at Primary Timepoint	n	94	48	n	17
	Mean (SD)	-6.19 (5.966)	0.98 (2.118)	Mean (SD)	-5.460 (3.2052)
	Median	-4.99	1.20	Median	-5.094
	Min, Max	-22.6, 5.1	-5.0, 6.6	Min, Max	-9.66, 1.01
	95% CI	(-7.41, -4.98)	(0.37, 1.59)	90% CI	(-6.8176, -4.1032)
Percent Change from Baseline at Primary Timepoint	n	94	48	n	17
	Mean (SD)	-16.35 (14.246)	2.42 (6.519)	Mean (SD)	-14.906 (9.5715)
	Median	-15.77	3.58	Median	-14.390
	Min, Max	-46.8, 15.5	-17.8, 17.8	Min, Max	-37.19, 2.29
	95% CI	(-19.26, -13.44)	(0.54, 4.30)	90% CI	(-18.9586, -10.8526)
	n	94	48	NC	
	ANCOVA LSM (SE)	-16.35 (1.496)	2.43 (0.959)		
	95% CI for the LSM	(-19.29, -13.42)	(0.55, 4.30)		
	LSM Difference (SE)	-18.78 (1.777)			
	95% CI of LSM Difference	-22.26, -15.29			
	p-value	<0.0001			

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; Max = maximum; Min = minimum; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; NC = not calculated; SD = standard deviation; SE = standard error.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.1B; 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.10.1

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

RM-493-040 試験では、治療レジメンで 52 週間投与後、臨床的に意味のある変化［BMI がベースラインから 5%以上低下（18 歳以上の成人）、BMI Z スコアがベースラインから 0.2 ポイント以上低下（18 歳未満の小児）］が認められた被験者の割合は、setmelanotide 群で 80.87%、プラセボ群で 23.46%であり、setmelanotide 群で統計学的に有意に高かった（p<0.0001）。

同様に RM-493-030 試験では、setmelanotide を 16 週間投与した結果、本評価項目を達成した被験者の割合は 88.9%であり、統計学的に有意に高かった（p<0.0001）（表 2.7.3-16）。

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

RM-493-040			RM-493-030	
Statistic	**Setmelanotide N=94**	**Placebo N=48**	**Statistic**	**Setmelanotide N=18**
Estimated % 95% CI	80.87 72.62, 89.12	23.46 11.34, 35.58	n(%) 90% CI	16/18 (88.9) 68.97, 97.99
p-value	<0.0001		p-value	<0.0001

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; N = number of patients in the treatment group.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.1B; 5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.1

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

RM-493-040 試験では、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は、setmelanotide 群が 77.16%及びプラセボ群が 10.63%であり、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001）。

同様に RM-493-030 試験では、setmelanotide を 16 週間投与したとき、本評価項目を達成した被験者の割合は 88.9%であり、統計学的に有意であった（p<0.0001）（表 2.7.3-17）。

また RM-493-040 試験では、setmelanotide 投与により BMI がベースラインから 10%以上低下した被験者の割合は、setmelanotide 群で 61.85%、プラセボ群で 4.25%であり、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001）。同様に RM-493-030 試験の事後解析では、本評価項目を達成した被験者の割合は 72.2%であり、統計学的に有意に高かった（p<0.0001）（表 2.7.3-17）

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

Proportion of Patients with≥5% Reduction from Baseline				
RM-493-040			**Statistic RM-493-030**	
Statistic	**Setmelanotide (N=94)**	**Placebo (N=48)**	**Statistic**	**Setmelanotide (N=18)**
% 95% CI	77.16 68.54, 85.78	10.63 1.82, 19.43	n (%) 90% CI	16/18 (88.9) 69.0, 98.0
p-value	<0.0001		p-value	<0.0001
Proportion of Patients with ≥10% Reduction from Baseline				
RM-493-040			**RM-493-030**	
Statistic	**Setmelanotide (N=94)**	**Placebo (N=48)**	**Statistic**	**Setmelanotide (N=18)**
% 95% CI	61.85 52.00, 71.70	4.25 0.00, 10.01	n (%) 90% CI	13/18 (72.2) 50.22, 88.36
p-value	<0.0001		p-value	<0.0001

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; N = number of patients in the treatment group.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.4B (≥5% reduction); 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.3.1B (≥10% reduction); 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.1.1. (≥5% reduction); 5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.3 (≥10% reduction)

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

RM-493-040 試験では、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は、setmelanotide 群が−2.53 及びプラセボ群が−1.34 であり、その差は統計学的に有意であった（p=0.0015）。

同様に RM-493-030 試験では、setmelanotide を 16 週間投与したときの日次最高空腹スコアの平均変化量は−2.922 であり、90% CI に 0 を含まなかったことからベースラインからの統計学的に有意な低下であることが示された（表 2.7.3-18）。

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

Timepoint Value	RM-493-040			RM-493-030	
	Statistic	Setmelanotide N=74	Placebo N=36	Statistic	Setmelanotide N=12
Baseline Actual	n	66	32	n	12
	Mean (SD)	6.70 (2.204)	7.05 (2.028)	Mean (SD)	6.645 (1.5714)
	Median	7.14	7.17	Median	6.750
	Min, Max	0.0, 10.0	1.1, 10.0	Min, Max	4.00, 8.71
	95% CI	(6.16, 7.25)	(6.32, 7.78)	90% CI	5.8306, 7.4599
Primary Timepoint Actual	n	66	32	n	11
	Mean (SD)	4.22 (2.293)	5.64 (2.075)	Mean (SD)	3.691 (2.5493)
	Median	4.25	6.00	Median	4.000
	Min, Max	0.0, 8.7	0.0, 9.0	Min, Max	0, 7.60
	95% CI	(3.64, 4.80)	(4.91, 6.36)	90% CI	(2.2978, 5.0841)
Change from Baseline at Primary Timepoint	n	66	32	n	11
	Mean (SD)	-2.49 (2.252)	-1.41 (1.576)	Mean (SD)	-2.922 (2.2851)
	Median	-2.03	-0.97	Median	-3.200
	Min, Max	-7.8, 2.1	-5.0, 1.3	Min, Max	-7.00, 0.43
	95% CI	(-3.06, -1.92)	(-1.97, -0.86)	90% CI	(-4.1708, -1.6733)
	n	66	32	NC	
	ANCOVA LSM (SE)	-2.53 (0.257)	-1.34 (0.276)		
	95% CI for the LSM	(-3.03, -2.02)	(-1.88, -0.79)		
	LSM Difference (SE)	-1.19 (0.376)			
	95% CI of LSM Difference	-1.93, -0.45			
	p-value	0.0015			

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; max = maximum; min = minimum; N = number of Randomized Patients; n = number of patients with non-missing values; NC = not calculated; SD = standard deviation; SE = standard error.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.2.2.1B; 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.7.2

2.7.3.3.2.4 腹囲のベースラインからの平均変化量

RM-493-040 試験では、治療レジメンで 52 週間投与後の腹囲の平均変化量は、setmelanotide 群で−11.75 cm 及びプラセボ群で＋3.14 cm であり、その差は統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。

同様に RM-493-030 試験では、setmelanotide を 16 週間投与後の腹囲の平均変化量は−11.996 cm であり、90% CI に 0 を含まなかったことからベースラインからの統計学的に有意な減少であることが示された（表 2.7.3-19）。

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

Value	RM-493-040			RM-493-030	
	Statistic	Setmelanotide N=94	Placebo N=48	Statistic	Setmelanotide N=18
Baseline Actual	n	94	48	n	18
	Mean (SD)	107.13 (20.925)	108.14 (17.556)	Mean (SD)	114.070 (16.3538)
	Median	106.00	107.25	Median	119.800
	Min, Max	48.3, 187.0	66.5, 150.5	Min, Max	76.20, 142.60
	95% CI	(102.84, 111.42)	(103.04, 113.24)	90% CI	(107.3648, 120.7759)
Primary Timepoint Actual	n	84	46	n	16
	Mean (SD)	95.03 (19.041)	110.99 (19.687)	Mean (SD)	103.946 (14.1081)
	Median	94.45	112.70	Median	106.567
	Min, Max	57.9, 184.0	65.0, 159.0	Min, Max	73.90, 131.70
	95% CI	(90.90, 99.16)	(105.14, 116.84)	90% CI	(97.7628, 110.1289)
Change from Baseline at Primary Timepoint	n	84	46	n	16
	Mean (SD)	-11.74 (12.648)	3.13 (5.981)	Mean (SD)	-11.996 (5.8121)
	Median	-10.50	3.10	Median	-11.533
	Min, Max	-41.5, 34.9	-8.0, 19.1	Min, Max	-23.83, -1.17
	95% CI	(-14.49, -9.00)	(1.36, 4.91)	90% CI	(-14.5431, -9.4486)
	n	84	46	NC	
	ANCOVA LSM (SE)	-11.75 (1.329)	3.14 (0.930)		
	95% CI	(-14.40, -9.09)	(1.24, 5.04)		
	LSM Difference (SE)	-14.89 (1.623)			
	95% CI	-18.10, -11.67			
	p-value	<0.0001			

Abbreviations ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; NC = not calculated; SD = standard deviation; SE = standard error.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.10.1B; 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.12.1

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

RM-493-040 試験では、治療レジメンで 52 週間投与後の BMI Z スコアの平均変化量は、setmelanotide 群が−1.43 及びプラセボ群が−0.11 であり、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001）。

同様に RM-493-030 試験では、setmelanotide を 16 週間投与後の BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量は−1.280 であり、90% CI に 0 を含まなかったことからベースラインからの統計学的に有意な低下であることが示された（表 2.7.3-20）。

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

Value	RM-493-040			RM-493-030	
	Statistic	Setmelanotide N=49	Placebo N=27	Statistic	Setmelanotide N=13
Baseline Actual	n	49	27	n	13
	Mean (SD)	3.69 (1.807)	3.41 (1.281)	Mean (SD)	3.935 (0.9080)
	Median	3.01	3.18	Median	3.702
	Min, Max	2.0, 10.4	1.9, 7.5	Min, Max	2.45, 5.71
	95% CI	(3.17, 4.20)	(2.90, 3.91)	90% CI	(3.4860, 4.3837)
Primary Timepoint Actual	n	46	27	n	13
	Mean (SD)	2.27 (1.603)	3.30 (1.308)	Mean (SD)	2.655 (1.2553)
	Median	2.20	3.36	Median	2.807
	Min, Max	-1.0, 7.3	1.2, 6.2	Min, Max	-0.88, 4.25
	95% CI	(1.80, 2.73)	(2.81, 3.80)	90% CI	(2.0342, 3.2752)
Change from Baseline at Primary Timepoint	n	46	27	n	13
	Mean (SD)	-1.43 (1.144)	-0.10 (0.546)	Mean (SD)	-1.280 (1.0352)
	Median	-1.26	0.00	Median	-1.139
	Min, Max	-3.9, 0.5	-1.3, 1.0	Min, Max	-4.41, -0.16
	95% CI	(-1.77, -1.10)	(-0.31, 0.11)	90% CI	(-1.7918, -0.7684)
	n	46	27	NC	
	ANCOVA LSM (SE)	-1.43 (0.144)	-0.11 (0.106)		
	95% CI	(-1.71, -1.15)	(-0.32, 0.10)		
	LSM Difference (SE)	-1.32 (0.179)			
	95% CI	-1.67, -0.97			
	p-value	<0.0001			

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squares mean; max = maximum; min = minimum; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; NC = not calculated; SD = standard deviation; SE = standard error.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.2.3.6.1B; 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.13.2

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

以下に述べるように、第 3 相試験（2.7.3.3.3.1 項）及び第 2 相試験（2.7.3.3.3.2 項）では、年齢、性別、人種及び民族の部分集団間で setmelanotide の良好な効果が一貫して認められた。

2.7.3.3.3.1 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）

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

一部の部分集団の被験者数が非常に少なかったにもかかわらず、治療レジメンでの setmelanotide の 52 週間投与が有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目に及ぼす影響について、少なくとも年齢、性別、人種、民族及び地域にわたって全体と同様の結果が得られたことは重要である（表 2.7.3-21）。第 3 の主要な副次評価項目（最高空腹スコア）で例外が 1 つあ

り、人種別の最高空腹スコアは、「その他」の部分集団において setmelanotide 群よりプラセボ群でベースラインからの変化量が大きかった。

表 2.7.3-21 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

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

Abbreviations: BMI = body mass index.
Source: 5.3.5.1.1-3

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）

RM-493-030 試験での人種（5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE 30.5.2）、民族（5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE 30.5.3）及び性別（5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE 30.5.1）の BMI のベースラインからの変化率の事後解析では、評価した部分集団の間で一貫した効果が認められた。また、年齢カテゴリ別の BMI のベースラインからの変化率の解析は事前に規定されており、評価した年齢カテゴリ間で一貫した臨床的に意味のある効果（すなわち、5%以上の低下）が認められた（表 2.7.3-22）。

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）

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

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Source: 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.2.10.2 (patients <18 years); RM-493-030 CSR Table 14.2.10.2 (patients ≥18 years); RM-493-030 CSR Table 14.2.10.3 (patients 6 to <12 years); RM-493-030 CSR Table 14.2.10.3 (≥12 to <18 years)

2.7.3.3.4 有効性の結論

HO 患者に対する setmelanotide の有効性に関する実質的な根拠は、単一で適切かつ十分に管理されたプラセボ対照試験の RM-493-040 試験より得られた。さらに、既承認の適応症［POMC/PCSK1、LEPR 欠損及びバルデー・ビードル症候群に起因する肥満（2.5.1.3 項）］で示された setmelanotide の治療効果の作用機序的な根拠、第 2 相試験（RM-493-030 試験）のデータ、HO 患者での長期投与データ（RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験）、並びにイタリア及びフランスでの早期アクセスプログラムを通じて取得した setmelanotide 投与患者のリアルワールドデータを setmelanotide の有効性を示す根拠として含めた。

第 3 相試験（RM-493-040 試験）では、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与することにより、HO の 2 つの主要症状である体重及び空腹感／過食に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある顕著な効果が示され、本試験では主要評価項目及び 3 つの主要な副次評価項目がいずれも達成された。

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変化率の setmelanotide 群とプラセボ群の LS 平均値の差（−18.78%）は統計学的に有意であり（p<0.0001）、setmelanotide 群では臨床的に意味のある 5%以上の低下が示され、本試験の主要評価項目が達成された。BMI に対する setmelanotide の効果は、複数の感度分析、並びに年齢、性別、人種、民族及び地域別の部分集団解析でも同様に認められた。さらに、一貫性解析では、日本人集団で認められた治療効果は全被験者で認められた全体的な治療効果の 69.0%であった。この結果は、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断に必要な最低閾値 50%と比較して頑健であると考えられる。

治療レジメンで 52 週間投与後、BMI が 5%以上低下した成人又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した小児の割合はプラセボ群（23.46%）と比較して setmelanotide 群（80.87%）で統計学的に有意に高く（p<0.0001）、RM-493-040 試験の第 1 の主要な副次評価項目が達成された。この結果は、年齢、性別、人種、民族及び地域別の部分集団解析でも同様に認められた。重要なことに、一貫性解析で日本人集団に認められた効果は全被験者で認められた全体の治療効果の 62.74%であり、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を明らかに上回り、頑健性が示された。

同様に、setmelanotide 投与で BMI が 5%以上低下した被験者の割合（setmelanotide 群：77.16%、プラセボ群：10.63%）は、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高く（p<0.0001）、

RM-493-040 試験の第 2 の主要な副次評価項目が達成された。この結果は、年齢、性別、人種、民族及び地域別の部分集団解析でも同様に認められた。一貫性解析で日本人集団に認められた治療効果は全被験者で認められた全体の治療効果の 94.37%であり、頑健性が示された。さらに、臨床的に意味のある BMI の低下を達成した被験者の割合に対する setmelanotide の顕著な効果は、より厳格な閾値である 10%、15%及び 20%を用いた場合にも同様に認められた（$p<0.0001$）。

HO 患者の大部分（Müller 2011、Kayadjanian 2023）に過食がみられるため、RM-493-040 試験の第 3 の主要な副次有効性評価項目は、12 歳以上の被験者を対象とした日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較することとした。治療レジメンで 52 週間投与後、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の setmelanotide 群とプラセボ群の差は−1.19 ポイントで統計学的に有意であり（$p=0.0015$）、RM-493-040 試験の第 3 の主要な副次評価項目が達成された。この結果は、年齢、性別、人種、民族及び地域別の部分集団解析でもほとんど同様であった。日本人で認められた治療効果（44.86%）は PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を超えなかったが、全体集団と治療効果の方向性は一致しており、日本人集団と非日本人集団の間で臨床的に意味のある差を示すものではないと考えられる。空腹感に対する setmelanotide の良好な効果と同様に、setmelanotide 投与によって、12 歳以上の被験者及び自己報告できない被験者での過食症状複合スコアも統計学的に有意に低下した（$p=0.0189$）。

BMI に対する効果と同様に、BMI Z スコア（$p<0.0001$）及び全被験者の腹囲（$p<0.0001$）に対しても setmelanotide の統計学的に有意な低下が認められた。収縮期及び拡張期血圧の統計学的に有意な低下（$p<0.05$）、並びに脂質及び HbA1c の改善（$p\leq0.0546$）も認められた。体重及び過食の両方に対する setmelanotide の減少効果は、IWQOL-Lite-CT（18 歳以上の被験者、$p=0.0002$）及び IWQOL-Kids（11 歳以上 18 歳未満の被験者、$p=0.0056$）で測定した自己報告による生活の質に対する統計学的に有意な効果に反映された点が重要である。

後天性 HO 患者の体重及び空腹感に対して認められた setmelanotide の顕著な効果は、RM-493-040 試験に参加した患者及びその介護者の同意を得て実施された試験終了時の質的インタビューの結果によって裏付けられている。なお、インタビューを受けた setmelanotide 投与参加者の 23 例中 22 例が試験期間中に体重及び空腹感の両方の減少を経験又は観察し、さらに疼痛の軽減及びエネルギー消費量の改善などの身体的変化も認められた。これらは身体活動への意欲及び能力の向上と関連していた。空腹感の減少は多方面にわたるベネフィットをもたらし、自己肯定感の向上、社会的活動及び家族の活動やその他の人間関係、並びに集中力や注意力に対する好影響が報告された。空腹感及び体重が減少したと報告した参加者全員が、この変化には非常に意味があり、自分や子供（及び家族）が以前より「正常な」生活が送ることができるようになったと報告した。

第 3 相試験で認められた良好な効果は第 2 相の RM-493-030 試験でもみられ、16 週間の setmelanotide 投与により BMI の平均値は 14.906%低下し、95% CI に 0 を含まなかったことからベースラインからの統計学的に有意な低下であることが示された。また、16 週間の setmelanotide 投与により、BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合は 88.9%、

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）した被験者の割合は 88.9%であり、主要評価項目及び主要な副次評価項目が達成され、その変化はいずれも統計学的に有意であった（p<0.0001）。最後に、RM-493-030 試験では、12 歳以上の被験者に setmelanotide を 16 週間投与したとき、最高空腹スコアの平均値は 2.922 ポイント低下し、90% CI に 0 を含まなかったことからベースラインからの統計学的に有意な低下であることが示された。

Setmelanotide の長期有効性は、第 3 相試験（RM-493-040 試験）で最初に setmelanotide に無作為化され、最長 120 週間にわたって投与を受けた被験者のデータ、及び第 2 相試験（RM-493-030 試験）から LTE 試験に組み入れられ、最長 144 週間（2.5 年以上）にわたって setmelanotide 投与を受けた被験者のデータにより裏付けられた（2.7.3.5 項）。

前述した試験で認められた setmelanotide の良好な効果は、イタリア及びフランスでの早期アクセスプログラムを通じて setmelanotide を 16 週間～9 ヵ月間投与された HO 患者のデータによってさらに裏付けられ、BMI 及び体重の臨床的に意味のある顕著な低下が示された（Favero 2025、Faucher 2025）。

試験間、評価項目間及び部分集団間での高い結果の一貫性は、空腹感の軽減や安静時エネルギー消費量の増加を介して、BMI 及び関連指標の低下につながる MC4R アゴニストの作用機序と一致している。日本人集団での setmelanotide の有効性及び安全性に、全体集団と比較して差は認められなかったことは重要である。追加解析 2 の最終データ（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、すべての主要評価項目及び主要な副次評価項目について、全体集団と日本人集団で一貫した効果が示された。これらの結果は、地域にかかわらず、α-MSH と類似した活性を有する setmelanotide が HO 患者に対して有効であることを強く支持している。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

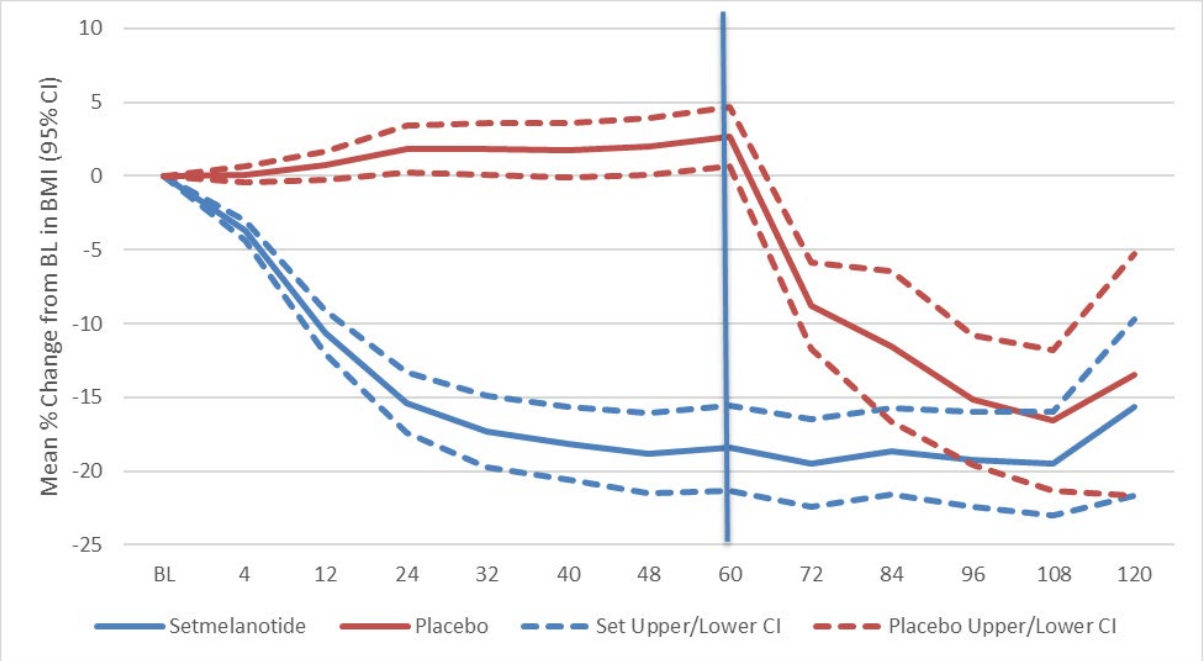
Setmelanotide の推奨用法・用量の考察は 2.5.3.3 項に示す。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

第 3 相試験の RM-493-040 試験において、治療レジメンで 52 週間投与後、主要評価項目及び 3 つの主要な副次的評価項目の結果はプラセボと比較して setmelanotide 群で顕著かつ良好であったことから、後天性 HO に対する setmelanotide の長期有効性が裏付けられた（2.7.3.2.1 項）。さらに、RM-493-040 試験の二重盲検試験終了後のブリッジング来院期間に、非盲検 setmelanotide 投与を受けた被験者のデータによっても裏付けられた。二重盲検投与期間の完了後、161 例中 125 例（88.0%）（setmelanotide 群：82 例、プラセボ群：43 例）がブリッジング来院期間の非盲検 setmelanotide 投与に同意した（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3, Table 14.1.1.1）。データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、最初に setmelanotide 群に無作為化された被験者は setmelanotide を最長約 132 週間投与され、最初にプラセボ群に無作為化された被験者は setmelanotide を最長約 72 週間投与された。最初に setmelanotide 群に無作為化された被験者では、setmelanotide の BMI 低下に対する顕著な効果は最長 120 週間の投与期間にわたって持続し

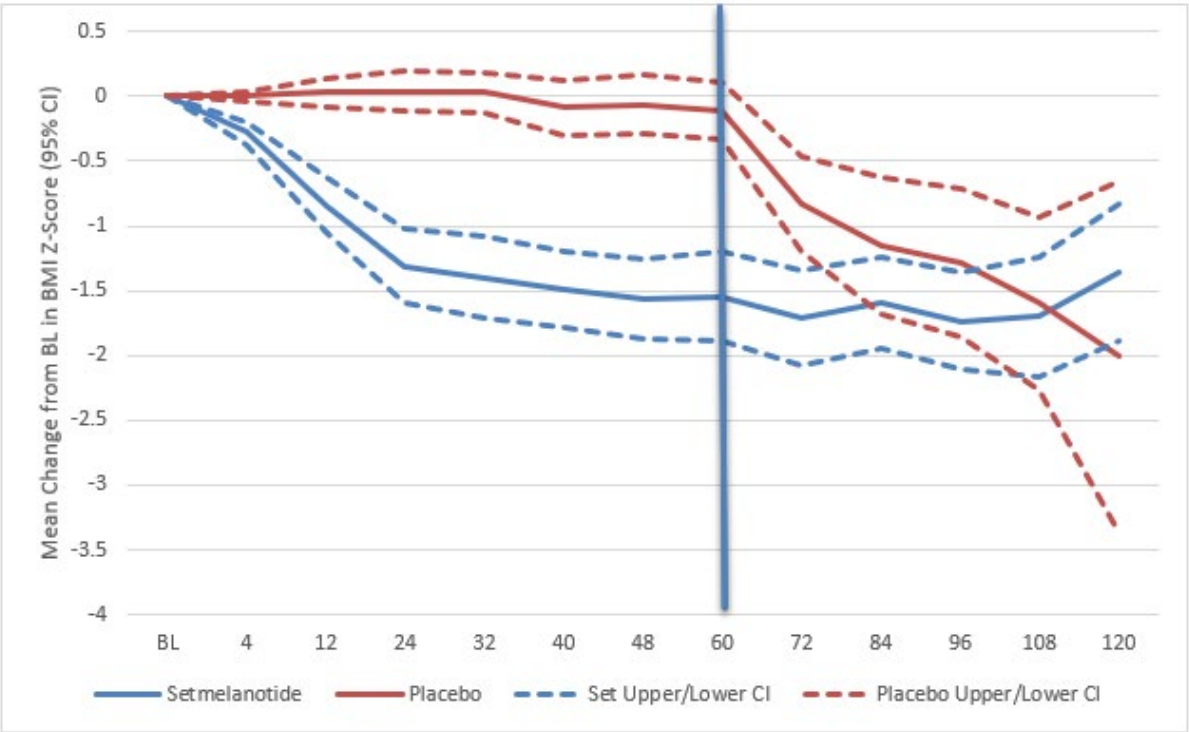
た（図 2.7.3-9）。特に、最初にプラセボ群に無作為化された被験者は、非盲検 setmelanotide 投与に移行後、BMI が顕著に低下した（図の青色の縦線で示す）。18 歳未満の被験者での BMI Z スコアでも同様の結果が認められた（図 2.7.3-10）。

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）



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

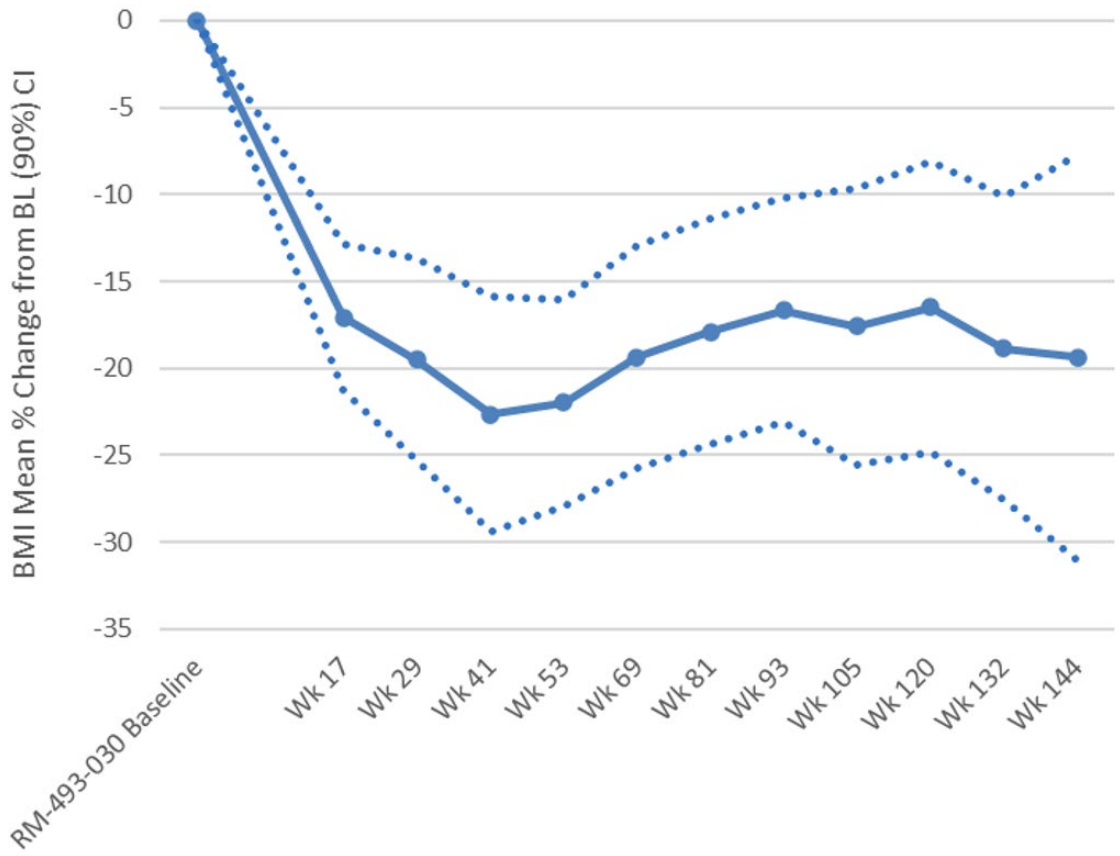
図 2.7.3-10　18 歳未満の被験者での BMI Z スコアの RM-493-040 試験ベースラインからの平均変化量の推移（mITT 集団、観察データ）



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

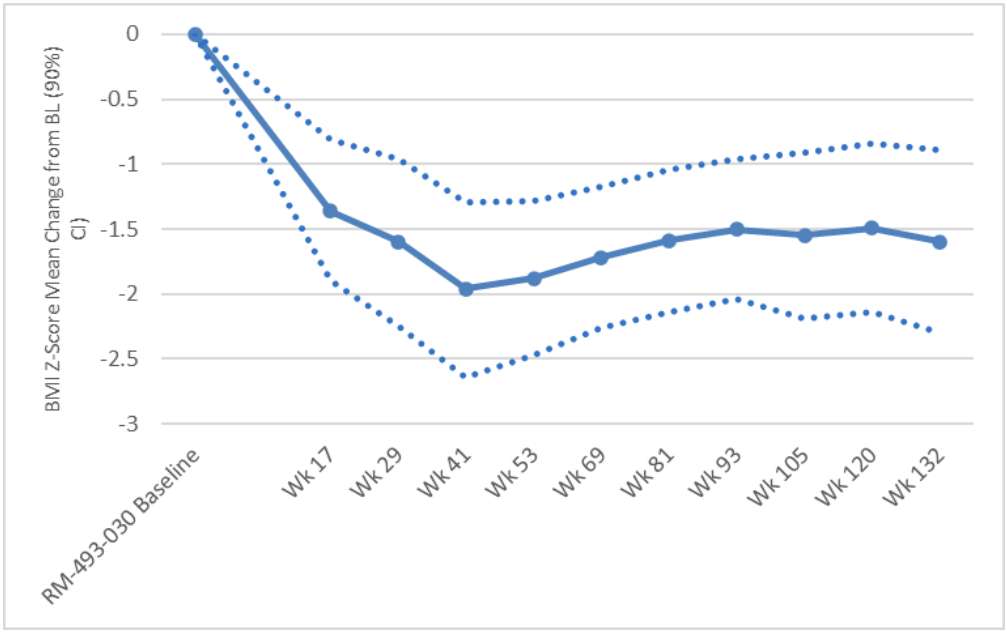
Setmelanotide の長期有効性は、第 2 相試験（RM-493-030 試験）の結果でも裏付けられ、被験者の多く（14/18 例、77.8%）は LTE 試験の RM-493-022 試験に組み入れられ、11 例は 022 試験終了後に別の LTE 試験（RM-493-042 試験）に移行した。BMI 及び BMI Z スコア（18 歳未満）での RM-493-030 試験のベースラインからの顕著な低下は、最長 144 週（2.5 年以上）にわたって持続した（図 2.7.3-11 及び図 2.7.3-12）。なお、RM-493-022 試験に組み入れられた 14 例中 12 例の後天性 HO 患者は 18 歳未満であった。

図 2.7.3-11　BMI の RM-493-030 試験ベースラインからの平均変化率の推移



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

図 2.7.3-12　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



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

2.7.3.6 参考文献

Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Dec;6(12):944-53. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30389323; PMCID: PMC6249991.

Emet DC, Ozon A, Alikasifoglu A, Kandemir N, Gonc N. Alpha-melanocyte-stimulating hormone is elevated in hypothalamic obesity associated with childhood craniopharyngioma. Obesity (Silver Spring). 2021 Feb;29(2):402-8. doi: 10.1002/oby.23087. PMID: 33491320.

Erfurth EM. Diagnosis, background, and treatment of hypothalamic damage in craniopharyngioma. Neuroendocrinology. 2020;110(9-10):767-79. doi: 10.1159/000509616. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32580186; PMCID: PMC7490511.

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

Faucher P, Gatta-Cherifi B, Faucher S, Albarel F, Azar-Kolakez A, Barat P, et al. Real-world setmelanotide weight outcomes in French patients with acquired or congenital hypothalamic obesity. Oral Presentation at European Congress on Obesity. May 2025.

Favero V, Cozzi R, Chiodini I, Cannavò S, and Cotta O. First Italian real-world experience in treatment of adult patients with acquired hypothalamic obesity with setmelanotide under national early access use. Abstract at Società Italiana di Ematologia. June 2025.

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

Ford AL, Hunt LP, Cooper A, Shield JP. What reduction in BMI SDS is required in obese adolescents to improve body composition and cardiometabolic health? Arch Dis Child. 2010;95:256 61.

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

Kayadjanian N, Hsu EA, Wood AM, Carson DS. Caregiver burden and its relationship to health-related quality of life in craniopharyngioma survivors. J Clin Endocrinol Metab. 2023 Dec 21;109(1):e76-e87. doi: 10.1210/clinem/dgad488.

Kolotkin RL, Williams VSL, von Huth Smith L, Meincke HH, Qin S, Williams N, Fehnel SE. Confirmatory psychometric evaluations of the Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version

(IWQOL-Lite-CT). Clin Obes. 2021 Oct;11(5):e12477. doi: 10.1111/cob.12477. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34296522; PMCID: PMC9285468.

Kolsgaard ML, Joner G, Brunborg C, Anderssen SA, Tonstad S, Andersen LF. Reduction in BMI z-score and improvement in cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents. The Oslo Adiposity Intervention Study - a hospital/public health nurse combined treatment. BMC Pediatr. 2011;11:47.

Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment. Trends Mol Med. 2019 Feb;25(2):136-48. doi: 10.1016/j.molmed.2018.12.002. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30642682.

Modi AC, Zeller MH. The IWQOL-Kids(©): establishing minimal clinically important difference scores and test-retest reliability. Int J Pediatr Obes. 2011 Jun;6(2-2):e94-6. doi: 10.3109/17477166.2010.500391. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20883106; PMCID: PMC3480077.

Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1981-91. doi: 10.1210/jc.2011-0174. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21508127.

PMDA Guidance “Basic Principles on Global Clinical Trials” (Notification No. 0928010 by the Evaluation and Licensing Division, PFSB, MHLW). Accessed at: https://www.pmda.go.jp/files/000153265.pdf

Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4. Epub 2009 Mar 18. PMID: 19299006; PMCID: PMC2662372.

Rhythm Pharmaceuticals. IMCIVREE (setmelanotide) United States Prescribing Information (USPI). US Food and Drug Administration (FDA). 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). European Commission. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imcivree-epar-product-information_en.pdf. Accessed 1 June 2026.

Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):177-89. doi:10.1038/s41574-019-0310-7.

Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schroter W, Leonhardt. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. Eur J Endocrinol. 1998;138:89-91.

Roth CL, Hunneman DH, Gebhardt U, Stoffel-Wagner B, Reinehr T, Müller HL. Reduced sympathetic metabolites in urine of obese patients with craniopharyngioma. Pediatr Res. 2007 Apr;61(4):496-501. doi: 10.1203/pdr.0b013e3180332cd6. PMID: 17515878.

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

Sohn JW, Harris LE, Berglund ED, Liu T, Vong L, Lowell BB, et al. Melanocortin 4 receptors reciprocally regulate sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons. Cell. 2013 Jan 31;152(3):612-9. doi: 10.1016/j.cell.2012.12.022. PMID: 23374353; PMCID: PMC3711728.

US Preventive Services Task Force; Grossman DC, Bibbins Domingo K, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for obesity in children and adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2017 Jun 20;317(23):2417 26. doi: 10.1001/jama.2017.6803. PMID: 28632874.

Visaria A, Setoguchi S. Body mass index and all-cause mortality in a 21st century U.S. population: A National Health Interview Survey analysis. PLoS One. 2023 Jul 5;18(7):e0287218. doi: 10.1371/journal.pone.0287218. PMID: 37405977; PMCID: PMC10321632.

Wiegand S, Keller KM, Lob Corzilius T, Pott W, Reinehr T, Röbl M, et al. Predicting weight loss and maintenance in overweight/obese pediatric patients. Horm Res Paediatr. 2014;82(6):380 7. doi: 10.1159/000368963. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25531074.

Xu H, Cupples LA, Stokes A, Liu CT. Association of obesity with mortality over 24 years of weight history: findings from the Framingham Heart Study. JAMA Netw Open. 2018 Nov 2;1(7):e184587. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4587. Erratum in: JAMA Netw Open. 2018 Dec 7;1(8):e186657. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6657. PMID: 30646366; PMCID: PMC6324399.

Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. PeerJ. 2015 Mar 24;3:e856. doi: 10.7717/peerj.856. PMID: 25825681; PMCID: PMC4375971.

付録 A：2.7.3 で使用した表一覧

5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.1.	The proportion of patients with ≥ 5% reduction in BMI in adult patients (≥ 18 years of age), or BMI Z-score reduction of ≥0.2 points in pediatric patients (<18 years of age) from Baseline at 16 Weeks of Treatment (LOCF) FAS population
5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.3.	The proportion of patients with >=10% reduction in BMI from Baseline at 16 Weeks of Treatment (LOCF) FAS population
5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.5.1	BMI (kg/m^2) Change and Percent Change from Baseline to 16 Weeks of Treatment by Sex (LOCF) FAS Population
5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.5.2	BMI (kg/m^2) Change and Percent Change from Baseline to 16 Weeks of Treatment by Race (LOCF) FAS Population
5.3.5.3.2 Adhoc Table ISE30.5.3	BMI (kg/m^2) Change and Percent Change from Baseline to 16 Weeks of Treatment by Ethnicity (LOCF) FAS Population
5.3.5.3.2 ISE Table e4.1	Summary of BMI Z-score Actual Value, Change, and Percent Change from Index Baseline by Visit Over the Time Subjects Entering into LTE Studies with Age <18
5.3.5.3.2 ISE Table e6.1	Summary of BMI (kg/m^2) Actual Value, Change, and Percent Change from Index Baseline by Visit Over the Time All Subjects Entering into LTE Studies

目次

略語一覧 4
2.7.4 臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 参加者の内訳 14
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
2.7.4.2 有害事象 21
2.7.4.2.1 比較的よくみられた有害事象 21
2.7.4.2.2 比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象 25
2.7.4.2.3 グレード 3 以上の有害事象 29
2.7.4.2.4 治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象 32
2.7.4.2.5 死亡 34
2.7.4.2.5.1 HO 患者での死亡 34
2.7.4.2.5.2 Setmelanotide の臨床開発プログラムで報告されたその他の死亡 36
2.7.4.2.6 重篤な有害事象 36
2.7.4.2.7 治験薬と関連のある重篤な有害事象 40
2.7.4.2.7.1 全 HO 患者での治験薬と関連のある重篤な有害事象 40
2.7.4.2.7.2 Setmelanotide QD 投与を受けた全参加者での治験薬と関連のある重篤な有害事象 42
2.7.4.2.8 その他の重要な有害事象 45
2.7.4.2.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 45
2.7.4.2.8.2 治験薬の投与中断に至った有害事象 48
2.7.4.2.9 特に注目すべき事象 51
2.7.4.3 臨床検査値の評価 54
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 56
2.7.4.4.1 バイタルサイン 56
2.7.4.4.1.1 バイタルサインに関連する有害事象 56
2.7.4.4.1.2 RM-493-040 試験での 24 時間自由行動下血圧測定 58
2.7.4.4.2 身体所見 58
2.7.4.4.3 QTc 試験 58
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 60
2.7.4.5.1 内因性要因 60
2.7.4.5.1.1 年齢 60
2.7.4.5.1.2 性別 63
2.7.4.5.1.3 人種 63
2.7.4.5.1.4 民族 63

2.7.4.5.1.5 臓器機能不全 63
2.7.4.5.1.5.1 腎障害 63
2.7.4.5.1.5.2 肝障害 64
2.7.4.5.1.6 その他の集団 64
2.7.4.5.2 外因性要因 64
2.7.4.5.3 薬物相互作用 64
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 65
2.7.4.5.4.1 妊娠時の使用 65
2.7.4.5.4.2 授乳時の使用 65
2.7.4.5.5 過量投与 66
2.7.4.5.6 薬物乱用 66
2.7.4.5.7 離脱及び反跳現象 67
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 67
2.7.4.6 日本人集団の部分集団解析（RM-496-040 試験） 67
2.7.4.6.1 医薬品への曝露 67
2.7.4.6.1.1 参加者の内訳 67
2.7.4.6.1.2 全般的な曝露状況 71
2.7.4.6.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 71
2.7.4.6.2 有害事象 72
2.7.4.6.2.1 比較的よくみられた有害事象 72
2.7.4.6.2.2 グレード 3 以上の有害事象 77
2.7.4.6.2.3 死亡 77
2.7.4.6.2.4 重篤な有害事象 77
2.7.4.6.2.5 その他の重要な有害事象 78
2.7.4.6.2.6 特に注目すべき事象 79
2.7.4.6.3 臨床検査値の評価 81
2.7.4.6.4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 81
2.7.4.7 市販後データ 81
参考文献 83
付録 A：RM-493-042 試験の HO 患者に発現した重篤な有害事象の叙述 84
付録 B：ISS の表及び一覧表 95

表一覧

表 2.7.4-1 臨床的安全性でデータを示した完了及び継続中の試験一覧 9
表 2.7.4-2 QD 投与の臨床開発プログラムでの参加者の内訳（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点） 15
表 2.7.4-3 QD 投与の臨床開発プログラムでの全般的な曝露状況（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点） 17
表 2.7.4-4 QD 投与の臨床開発プログラムでの人口統計学的特性及びベースライン特性（20[redacted]

年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 19
表 2.7.4-5 比較的よくみられた有害事象（発現割合が全参加者又は全 HO 患者で 5%以上）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 22
表 2.7.4-6 比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合が全参加者又は全 HO 患者で 2%以上）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 26
表 2.7.4-7 グレード 3 以上の有害事象（全参加者で 2 例以上に発現）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 30
表 2.7.4-8 治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象（全 HO 患者で 1 例以上又は全参加者で 2 例以上に発現）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 33
表 2.7.4-9 重篤な有害事象（全参加者で 2 例以上に発現）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 38
表 2.7.4-10 治験薬の投与中止に至った有害事象（発現割合が全参加者又は全 HO 患者の 1%以上）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 47
表 2.7.4-11 治験薬の投与中断に至った有害事象（発現割合が全参加者又は全 HO 患者の 1%以上）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 49
表 2.7.4-12 特に注目すべき事象：カテゴリ別及び MedDRA 基本語別（発現割合が全参加者又は全 HO 患者の 3%以上） （20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 52
表 2.7.4-13 臨床検査値異常に関連する有害事象（発現割合が全参加者又は全 HO 患者の 2%以上）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 55
表 2.7.4-14 バイタルサイン異常に関連する有害事象（全 HO 患者で 1 例以上に発現）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 57
表 2.7.4-15 RM-493-040 試験での 24 時間自由行動下血圧パラメータの平均値のベースラインから投与終了までの変化（全患者、安全性解析集団） 58
表 2.7.4-16 年齢区分別及び全体の有害事象（発現割合が setmelanotide 投与を受けた全参加者で 5%以上）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 61
表 2.7.4-17 日本人集団及び全体集団の内訳（RM-493-040 試験、二重盲検期間）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 69
表 2.7.4-18 日本人集団及び全体集団の曝露状況（RM-493-040 試験、二重盲検投与期間）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 71
表 2.7.4-19 日本人集団及び全体集団の人口統計学的特性及びベースライン特性 （RM-493-040 試験） 72
表 2.7.4-20 比較的よくみられた有害事象（setmelanotide 群で全体集団の発現割合が 5%以上又は日本人集団で 2 例以上）及び 治験薬と関連のある有害事象（RM-493-040 試験、二重盲検投与期間）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 74
表 2.7.4-21 カテゴリ別及び MedDRA 基本語別の特に注目すべき事象 （全体集団の setmelanotide 群の 5%以上又は日本人集団の 1 例以上に発現） （RM-493-040 試験、二重盲検投与期間）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点） 80

略語一覧

略語	定義（英語）	定義（日本語）
ABPM	Ambulatory blood pressure monitoring	24 時間自由行動下血圧測定
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CDI-2	Children's Depression Inventory 2	—
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	—
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
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DILI	Drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
DNR	Do not resuscitate	蘇生処置拒否
ECG	Electrocardiogram	心電図
EOT	End of treatment	投与終了時
EU	European Union	欧州連合
HO	Hypothalamic obesity	視床下部性肥満
ISR	Injection site reaction	注射部位反応
IV	Intravenous	静脈内
ISS	Integrated summary of safety	—
LEPR	Leptin receptor	レプチン受容体
LTE	Long-term extension	長期継続
MC4R	Melanocortin-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
mPEG-DSPE	N-(carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000)-1, 2-distearoyl-3-phosphotidylethanolamine	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
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
PASS	Post Authorization Safety Study	市販後安全性試験
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCOS	Polycystic ovarian syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PCP	Primary care provider	プライマリケア医
PCSK1	Proprotein convertase subtilisin/kexin	プロタンパク質転換酵素サブチリ

略語	定義（英語）	定義（日本語）
	Type 1	シン／ケキシン 1 型
PHIP	Pleckstrin homology domain-interacting protein	—
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 欠損、PCSK1 欠損及び LEPR 欠損の総称
PT	Preferred term	基本語
QD	Once daily	1 日 1 回
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcF	Corrected Fredericia QT interval	Fridericia 法で補正した QT
RDO	Rare diseases of obesity (including genetic, syndromic, or acquired diseases)	希少肥満疾患（遺伝性、症候性、又は後天性の疾患を含む）
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Oxygen saturation	酸素飽和度
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UK	United Kingdom	英国
US	United States	米国
USPI	United States Prescribing Information	米国添付文書
UV	Ultraviolet	紫外線
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
VP	Ventriculo-peritoneal	脳室腹腔

2.7.4 臨床的安全性の概要

本概要の目的は、後天性視床下部性肥満（HO）を有する 4 歳以上の患者に対する setmelanotide の日本での承認を裏付けることである。

なお、2025 年 12 月 5 日の日本での初回承認申請後、米国及び欧州連合（EU）では 4 歳以上の後天性 HO 患者に対する setmelanotide（IMCIVREE）の適応が承認された。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本概要では、setmelanotide QD 投与の臨床開発プログラムで追加解析 2 のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに得られた全試験の横断データ（複数の臨床試験を統合した安全性データ）を示す。全試験を通じて、計 1475 例がプラセボを含む治験薬の QD 投与を受けた。このうち、11 例のデータは盲検性を維持している。本概要では、HO 患者 160 例から得られた盲検解除後データ（RM-493-040 試験の日本人 12 例を含む）に焦点を当てた。また、setmelanotide QD 投与の安全性プロファイルについては、RDO 患者 927 例及び参加者 1215 例のデータも参考として示す。追加解析 1 のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降に新たに setmelanotide の投与を開始した HO 患者はなく、日本人の HO 患者は 12 例全例が投与終了時（EOT）来院を完了又は試験を中止した。また、setmelanotide QD 投与を受けた 228 例の患者から、新たに非盲検の安全性データが得られた。

用語注：本概要では以下の用語を使用する。

- 「参加者」は、setmelanotide の臨床試験に参加した肥満の他は健康な被験者（RM-493-029 試験に参加した腎機能障害者を含む）及び RDO（遺伝性、症候性、後天性を含む）患者の両方を含む集団を指す。
- 「患者」は、setmelanotide の臨床試験に参加した RDO を有する集団を指す。
- 「被験者」は、setmelanotide の臨床試験に参加した肥満の他は健康な集団（RM-493-029 試験に参加した腎機能障害者を含む）を指す。

HO 患者のデータは、第 3 相ピボタル試験である RM-493-040 試験（142 例）及び第 2 相試験である RM-493-030 試験（18 例）、並びにその長期継続投与（LTE）試験である RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験から得られた。日本での初回承認申請以降、これらの試験の組入れ状況及び試験デザインに変更はなかった。これらの試験の概要を以下に要約する。

- RM-493-040 試験：本試験は 4 歳以上の HO 患者を対象とした第 3 相、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、無作為化試験（被験薬群とプラセボ群が 2：1 の比）である。二重盲検投与期間は最長 60 週間で、最長 8 週間の用量調整期間とそれに続く治療レジメンでの 52 週間投与期間で構成された。安全性と忍容性に基づいて治療レジメンの用量まで漸増し、体重 20 kg 未満の患者では最短 2 週間で治療用量に到達した。ほとんどの患者では 4～8 週間で忍容性が確認され、最高用量の治療レジメンに到達した。二重盲検投与期間中、患者は約 4 週間ごとに来院又は在宅での遠隔診療で評価を受けた。二重盲検投与期間を完了し

た患者は、ブリッジング来院で非盲検下の setmelanotide 投与に適格とされた。ブリッジング来院開始時に全患者は改めて治療用レジメンの用量まで漸増され、ブリッジング期間中は約 12 週間ごとに来院で評価を受けた。本試験には計 12 例の日本人患者（setmelanotide 群：8 例、プラセボ群：4 例）が含まれ、本概要では日本人部分集団として示した。

- RM-493-030 試験：本試験は第 2 相、多施設、非盲検試験であり、6 歳から 40 歳までの HO 患者を対象とした。本試験では 16 週間にわたって非盲検下で setmelanotide を投与し、最初の 2〜4 週間で 3.0 mg/日に漸増し、その後は試験期間にわたって 3.0 mg を継続した。16 週間の投与を完了した患者は、LTE 試験（RM-493-022 試験／RM-493-042 試験）に移行し、非盲検下で setmelanotide 投与を継続することが可能であった。
- RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験：いずれも、Rhythm 社の setmelanotide の先行試験で投与を受けた患者を対象とした非盲検 LTE 試験である。いずれの試験でも患者は 3 ヵ月ごとに評価を受け、先行試験の完了時と同じ用量で投与を開始した。忍容性や安全性の理由で減量する場合もあった。RM-493-022 試験では、RM-493-030 試験に組み入れられた HO 患者 14 例が setmelanotide 投与を受け、そのうち 11 例は RM-493-022 試験完了後に LTE 試験である RM-493-042 試験に移行した。

本概要の 2.7.4.1 項から 2.7.4.5 項では、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに得られた安全性データを以下の併合解析集団について要約し、比較した。

- RM-493-040 試験の HO 患者：本試験の二重盲検投与期間中に setmelanotide 投与を受けた 94 例（setmelanotide 群）及びプラセボ投与を受けた 48 例（プラセボ群）の計 142 例のデータを投与群別に要約した（この集団の安全性データは二重盲検投与期間のみを対象とした）。
  注：本集団の追加解析 2 の結果は、RM-493-040 試験治験総括報告書（CSR）Addendum 3 の表及び一覧表に基づく。
- RM-493-030 試験の HO 患者（18 例）：本試験では、全患者が非盲検下 setmelanotide QD 投与を受けた。
  注：この集団の結果は、RM-493-030 試験の最終 CSR の表及び一覧表に基づく。これらのデータは日本での初回承認申請時から変更されていない。
- LTE 試験の HO 患者：RM-493-030 試験の HO 患者のうち、非盲検 LTE 試験で setmelanotide QD 投与を継続した患者（14 例）。RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験のデータを併合解析した（該当する場合）。
- 全 HO 患者：以下の試験のいずれかの時点で setmelanotide QD 投与を受けたすべての HO 患者を統合した集団（155 例）。
  - RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に setmelanotide 投与を受けた患者（94 例）。
  - RM-493-040 試験の非盲検ブリッジング来院期間に setmelanotide 投与を受けた患者（setmelanotide 投与期間のデータのみを含め、プラセボ投与期間のデータは除外した）。二重盲検投与期間にプラセボ投与を受け、その後ブリッジング来院期間に非盲検下 setmelanotide 投与に移行した 43 例を含む。
  - RM-493-030 試験で setmelanotide 投与を受けた患者（18 例）。

- LTE 試験で setmelanotide 投与を受けた RM-493-030 試験の患者。

- 盲検解除後データを有するすべての RDO（HO を含む）患者で、いずれかの時点で setmelanotide QD 投与を受けたすべての被験者を統合した集団（927 例）。
- 全参加者：すべての臨床試験のいずれかの時点で setmelanotide を QD 投与され、盲検解除後データを有するすべての参加者（RDO 患者及び肥満の他は健康な被験者）を統合した集団（1215 例）。

2.7.4.6 項では、RM-493-040 試験に参加したすべての日本人 HO 患者（12 例）のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを要約する。Setmelanotide QD 投与を受けた日本人患者は少数（8 例）であるため、setmelanotide QD 投与を受けたより大きな患者集団との間に見かけ上の差が認められる場合があるが、その解釈には注意が必要である。

- RM-493-040 試験の二重盲検投与期間の setmelanotide 群（8 例）とプラセボ群（4 例）のデータを投与群別に要約した（この集団の安全性データは二重盲検投与期間のみを対象とした）。データカットオフ時点で、日本人患者 12 例全例が EOT 来院を完了するか（11 例）、EOT 来院前に試験を中止（1 例）した。

本概要特有の表及び一覧表を付録 B に示す。

本概要で安全性データを示した臨床試験の一覧を評価資料と参考資料の区別とともに表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1　臨床的安全性でデータを示した完了及び継続中の試験一覧

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

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

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

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

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

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

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

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

[c] 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、RM-493-040 試験では計 137 例が setmelanotide 投与を受けた。このうち、94 例は二重盲検投与期間に setmelanotide 投与を受け、43 例はプラセボ投与を受けた後、ブリッジング来院期間に非盲検下で setmelanotide 投与に切り替えた。

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

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

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

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

[h] RM-493-035 試験は完了し、Setmelanotide の非盲検下安全性プロファイルの完全性のため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の RM-493-035 試験のデータを本概要に含めた。しかし、本試験の CSR は未完成のため、臨床データパッケージとして個別の CSR は含めなかった。

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

2.7.4.1.2 参加者の内訳

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの setmelanotide QD 投与の臨床開発プログラムの参加者の内訳を表 2.7.4-2 に示す。

データカットオフ時点で HO 患者の多くは試験継続中であり、その大部分は RM-493-040 試験のブリッジング来院又は LTE 試験である RM-493-042 試験を継続していた。前回のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）と今回のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の間で、RM-493-040 試験では新たに 11 例（setmelanotide 群 7 例、プラセボ群 4 例）が二重盲検投与期間を完了し、1 例（setmelanotide 群）が二重盲検投与期間を中止した。

RM-493-040 試験の HO 患者の二重盲検投与期間での早期中止割合は、setmelanotide 群で 10.6%であった。また、setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者の早期中止割合は 15.5%であり、setmelanotide 投与を受けた全 RDO 患者の 46.4%及び全参加者の 39.0%と比較して低かった。有害事象による中止割合は低く、RM-493-040 試験では setmelanotide 群（3.2%）とプラセボ群（4.2%）で同程度であった。また、setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者での有害事象による中止割合（4.5%）は、全 RDO 患者（12.8%）及び全参加者（11.5%）よりも低かった。

参加者の内訳は、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.1.1（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.1.1（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 1.4.1（LTE 試験の HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 1.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 1.2.1（全 RDO 患者）及び 5.3.5.3.3 ISS Table 1.1.1（全参加者）に示した。

表 2.7.4-2 QD 投与の臨床開発プログラムでの参加者の内訳（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

Disposition	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)	Setmelanotide (N=18) n (%)	Setmelanotide (N=14) n (%)	Setmelanotide (N=155) n (%)	Setmelanotide (N=927) n (%)	Setmelanotide (N=1215) n (%)
Study Disposition							
Ongoing	0	0	0	11 (78.6)	123 (79.4)	249 (26.9)	249 (20.5)
Completed	84 (89.4)	44 (91.7)	16 (88.9)	0	8 (5.2)	248 (26.8)	492 (40.5)
Discontinued	10 (10.6)	4 (8.3)	2 (11.1)	3 (21.4)	24 (15.5)	430 (46.4)	474 (39.0)
Primary Reason for Study Discontinuation							
Adverse Event	3 (3.2)	2 (4.2)	2 (11.1)	0	7 (4.5)	119 (12.8)	140 (11.5)
Death	1 (1.1)	0	0	0	2 (1.3)	4 (0.4)	4 (0.3)
Lack of Efficacy	0	0	0	0	0	19 (2.0)	19 (1.6)
Lost to Follow-Up	0	0	0	0	0	20 (2.2)	21 (1.7)
Non-Compliance with Study Drug	0	0	0	2 (14.3)	2 (1.3)	6 (0.6)	9 (0.7)
Physician Decision	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	13 (1.4)	14 (1.2)
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	10 (1.1)	10 (0.8)
Site Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	4 (0.4)	4 (0.3)
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	65 (7.0)	65 (5.3)
Withdrawal by Parent/Guardian	1 (1.1)	1 (2.1)	0	0	4 (2.6)	16 (1.7)	26 (2.1)
Withdrawal by Participant	4 (4.3)	1 (2.1)	0	1 (7.1)	8 (5.2)	99 (10.7)	105 (8.6)
Other	0	0	0	0	0	55 (5.9)	57 (4.7)

Abbreviations: HO=hypothalamic obesity; LTE=long-term extension; QD=once daily; RDO=rare diseases of obesity.

[a] All patients with HO in RM-493-040 includes data during only the double-blind treatment period of Study RM-493-040.

[b] LTE includes patients with HO from index Study RM-493-030 who participated in a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

[c] All patients with HO includes data from all patients who received setmelanotide as part of either double-blind treatment in Study RM-493-040, open-label Bridging Visits in Study RM-493-040 (only data while receiving setmelanotide), open-label treatment in Study RM-493-030, or open-label treatment as part of a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

Note: Placebo data are only shown for patients with HO, because this is the population of interest.

Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.1.1 (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.1.1 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 1.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 1.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 1.2.1 (all patients with RDO), and 5.3.5.3.3 ISS Table 1.1.1 (all participants).

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の臨床開発プログラムで setmelanotide QD 投与を受けた全参加者の全般的な曝露状況を表 2.7.4-3 に示す。

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間での setmelanotide 群とプラセボ群の曝露期間の平均値及び中央値は同程度であった。Setmelanotide の曝露期間の中央値は、全 RDO 患者（359 日）と比較して全 HO 患者（743 日）で長かった一方、曝露期間の平均値は全 RDO 患者（518.1 日）と全 HO 患者（657.9 日）で差が小さかった。全参加者の setmelanotide 投与期間の中央値（143 日）及び平均値（403.9 日）は、第 1 相試験での曝露が限られていたため、全 RDO 患者より短かった。しかし、この差は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点と比較して小さく、主に RM-493-035 試験の約 52 週間の二重盲検投与期間に setmelanotide 投与を受けた 146 例の盲検解除後データが追加されたことによる。

曝露状況の概要は、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.4.1（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.5.6（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 3.4.1（LTE 試験の HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 3.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 3.2.1（全 RDO 患者）及び 5.3.5.3.3 ISS Table 3.1.1（全参加者）に示した。

表 2.7.4-3 QD 投与の臨床開発プログラムでの全般的な曝露状況（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

Parameter Statistic	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94)	Placebo (N=48)	Setmelanotide (N=18)	Setmelanotide (N=14)	Setmelanotide (N=155)	Setmelanotide (N=927)	Setmelanotide (N=1215)
Time on Treatment (days)							
n	94	48	18	14	155	927	1215
Mean (SD)	386.26 (85.673)	384.72 (89.348)	111.50 (19.123)	1401.7 (290.65)	657.9 (367.99)	518.1 (533.59)	403.9 (509.40)
Median	413	413	113	1497	743	359	143
Min, Max	32.9, 434.7	23.1, 452.2	52, 158	743, 1685	1, 1685	1, 2781	1, 2781
Duration of Exposure, n (%)							
<1 month	NR	NR	NR	0	2 (1.3)	70 (7.6)	254 (20.9)
1 to <3 months	NR	NR	NR	0	6 (3.9)	120 (12.9)	201 (16.5)
3 to <6 months	NR	NR	NR	0	10 (6.5)	170 (18.3)	193 (15.9)
6 to <12 months	NR	NR	NR	0	18 (11.6)	118 (12.7)	118 (9.7)
12 to <18 months	NR	NR	NR	0	27 (17.4)	120 (12.9)	120 (9.9)
≥18 months	NR	NR	NR	14 (100.0)	92 (9.4)	329 (35.5)	329 (27.1)

Abbreviations: HO=hypothalamic obesity; LTE=long-term extension; Max=maximum; Min=minimum; NR=not reported; QD=once daily; RDO=rare diseases of obesity; SD=standard deviation.

[a] All patients with HO in RM-493-040 includes data during only the double-blind treatment period of Study RM-493-040.

[b] LTE includes patients with HO from index Study RM-493-030 who participated in a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

[c] All patients with HO includes data from all patients who received setmelanotide as part of either double-blind treatment in Study RM-493-040, open-label Bridging Visits in Study RM-493-040 (only data while receiving setmelanotide), open-label treatment in Study RM-493-030, or open-label treatment as part of a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

Note: Placebo data are only shown for patients with HO, because this is the population of interest.

Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.4.1 (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.5.6 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 3.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 3.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 3.2.1 (all patients with RDO), and 5.3.5.3.3 ISS Table 3.1.1 (all participants).

2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

臨床開発プログラムで setmelanotide QD 投与を受けた全参加者の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.4-4 に示す。

Setmelanotide 投与を受けた他の集団と同様に、全 HO 患者（RM-493-040 試験の患者を含む）の多くは女性、白人、非ヒスパニック系／非ラテン系であり、治験実施計画書で規定した肥満の基準を満たしていた。その他の集団と対照的に、全 HO 患者の多くは 18 歳未満であった。

人口統計及びベースライン特性の要約は、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.2.1.1 及び Listing 16.2.2（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.1.2 及び Listing 16.2.4.1（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 2.4.1（LTE 試験の HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 2.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 2.2.1（全 RDO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 2.1.1（全参加者）に示した。

表 2.7.4-4 QD 投与の臨床開発プログラムでの人口統計学的特性及びベースライン特性（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

Demographic or Characteristic	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94)	Placebo (N=48)	Setmelanotide (N=18)	Setmelanotide (N=14)	Setmelanotide (N=155)	Setmelanotide (N=927)	Setmelanotide (N=1215)
Sex, n (%)							
Male	40 (42.6)	17 (35.4)	11 (61.1)	10 (71.4)	67 (43.2)	358 (38.6)	498 (41.0)
Female	54 (57.4)	31 (64.6)	7 (38.9)	4 (28.6)	88 (56.8)	569 (61.4)	717 (59.0)
Age, n (%)							
2 to <6 years[d]	2 (2.1)	2 (4.2)	0	0	3 (1.9)	15 (1.6)	15 (1.2)
6 to <12 years	18 (19.1)	10 (20.8)	5 (27.8)	5 (35.7)	32 (20.6)	149 (16.1)	149 (12.3)
12 to <18 years	29 (30.9)	15 (31.3)	8 (44.4)	7 (50.0)	50 (32.3)	243 (26.2)	243 (20.0)
2 to <18 years	49 (52.1)	27 (56.3)	13 (72.2)	12 (85.7)	85 (54.8)	407 (43.9)	407 (33.5)
≥18 years	45 (47.9)	21 (43.8)	5 (27.8)	2 (14.3)	70 (45.2)	520 (56.1)	808 (66.5)
Race, n (%)							
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	5 (0.5)	7 (0.6)
Asian	11 (11.7)	5 (10.4)	0	0	16 (10.3)	30 (3.2)	31 (2.6)
Black or African American	6 (6.4)	1 (2.1)	3 (16.7)	2 (14.3)	10 (6.5)	82 (8.8)	204 (16.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	1 (5.6)	1 (7.1)	1 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.2)
White	71 (75.5)	36 (75.0)	14 (77.8)	11 (78.6)	116 (74.8)	720 (77.7)	871 (71.7)
Other	6 (6.4)	6 (12.5)	0	0	12 (7.7)	63 (6.8)	74 (6.1)
Not Reported	0	0	0	0	0	17 (1.8)	17 (1.4)
Missing	0	0	0	0	0	9 (1.0)	9 (0.7)
Ethnicity, n (%)							
Hispanic or Latino	8 (8.5)	8 (16.7)	4 (22.2)	4 (28.6)	19 (12.3)	130 (14.0)	192 (15.8)
Not Hispanic or Latino	85 (90.4)	40 (83.3)	14 (77.8)	10 (71.4)	135 (87.1)	754 (81.3)	980 (80.7)
Not reported	0	0	0	0	0	23 (2.5)	23 (1.9)
Missing/Unknown	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	20 (2.2)	20 (1.6)
Body Mass Index (kg/m^2)							
n	94	48	18	14	155	927	1215
Mean (SD)	36.04 (9.180)	36.35 (8.768)	37.95 (6.532)	37.1 (7.04)	36.4 (8.77)	42.4 (10.91)	40.6 (10.57)

Demographic or Characteristic	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94)	Placebo (N=48)	Setmelanotide (N=18)	Setmelanotide (N=14)	Setmelanotide (N=155)	Setmelanotide (N=927)	Setmelanotide (N=1215)
Median	33.99	34.55	39.27	37.5	34.3	41.4	39.4
Min, Max	21.3, 69.2	21.3, 70.0	22.9, 50.3	23, 50	21, 70	19, 91	19, 91

Abbreviations: HO=hypothalamic obesity; LTE=long-term extension; Max=maximum; Min=minimum; QD=once daily; RDO=rare diseases of obesity; SD=standard deviation.

[a] All patients with HO in RM-493-040 includes data during only the double-blind treatment period of Study RM-493-040.

[b] LTE includes patients with HO from index Study RM-493-030 who participated in a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

[c] All patients with HO includes data from all patients who received setmelanotide as part of either double-blind treatment in Study RM-493-040, open-label Bridging Visits in Study RM-493-040 (only data while receiving setmelanotide), open-label treatment in Study RM-493-030, or open-label treatment as part of a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

[d] Patients with HO are 4 to <6 years of age.

Note: Placebo data are only shown for patients with HO, because this is the population of interest.

Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.2.1.1 and Listing 16.2.2 (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.1.2 and Listing 2 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 2.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 2.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 2.2.1 (all patients with RDO), and 5.3.5.3.3 ISS Table 2.1.1 (all participants).

2.7.4.2 有害事象

本項では、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の setmelanotide QD 投与の臨床開発プログラムで認められた治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）を示す。

2.7.4.2.1 比較的よくみられた有害事象

比較的よくみられた有害事象（発現割合が全参加者又は全 HO 患者の 5%以上）を表 2.7.4-5 に示す。

RM-493-040 試験に組み入れられた患者の大部分は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で二重盲検投与期間を完了していたため、今回のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの比較的よくみられた有害事象の発現割合の変化はいずれの投与群でも小さかった。また、setmelanotide QD 投与を受けた 228 例（約 20%の増加）のデータが追加されたが、全参加者で認められた比較的よくみられた有害事象のプロファイルに変化はなかった。

重要な点として、HO 患者での setmelanotide の有害事象プロファイルは、本データカットオフ時点でも既知の setmelanotide の有害事象プロファイル（全 RDO 患者及び全参加者で認められたものを含む）と一致している。また、setmelanotide と関連があるとされる事象（例：皮膚色素過剰、頭痛、メラノサイト性母斑、自発陰茎勃起、勃起増強）の発現割合は、他の setmelanotide 投与を受けた集団と比較して、全 HO 患者では同程度又はそれ以下であった。例外は悪心及び嘔吐のみであり、いずれの事象も発現割合は全 RDO 患者及び全参加者と比較して全 HO 患者で高かった（10%超）。HO 患者は複雑な病歴から消化器症状の基礎疾患の有病率が高いことに留意すべきであり、このことが全体的に HO 患者で悪心及び嘔吐の訴えが多いことに寄与している可能性がある。RM-493-040 試験のプラセボ群では、悪心は 25.0%、嘔吐は 18.8%であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析によるこれまでの結果と一致して、注射部位の局所反応（例：注射部位そう痒感、注射部位疼痛、注射部位内出血、注射部位浮腫、注射部位反応）、並びに疲労及び発熱の発現割合は、setmelanotide 群とプラセボ群で同程度又はプラセボ群で高かった。これは一部の消化器系事象（例：下痢、腹痛、上腹部痛）及び頭痛、更に男性では自発陰茎勃起（ただし、勃起増強は該当せず）についても同様であった。

すべての有害事象の集計は、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2A（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.1.2（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 4.4.1（LTE 試験の全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 4.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 4.2.1（全 RDO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 4.1.1（全参加者）に示した。

表 2.7.4-5 比較的よくみられた有害事象（発現割合が全参加者又は全 HO 患者で 5%以上）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）

System Organ Class Preferred Term	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)	Setmelanotide (N=18) n (%)	Setmelanotide (N=14) n (%)	Setmelanotide (N=155) n (%)	Setmelanotide (N=927) n (%)	Setmelanotide (N=1215) n (%)
Number of participants with at least 1 TEAE	**94 (100.0)**	**44 (91.7)**	**18 (100)**	**14 (100.0)**	**146 (94.2)**	**901 (97.2)**	**1152 (94.8)**
皮膚および皮下組織障害	**61 (64.9)**	**18 (37.5)**	**7 (38.9)**	**6 (42.9)**	**95 (61.3)**	**735 (79.3)**	**874 (71.9)**
皮膚色素過剰	53 (56.4)	4 (8.3)	6 (33.3)	4 (28.6)	83 (53.5)	673 (72.6)	791 (65.1)
発疹	4 (4.3)	3 (6.3)	1 (5.6)	0	9 (5.8)	32 (3.5)	36 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**58 (61.7)**	**34 (70.8)**	**8 (44.4)**	**6 (42.9)**	**90 (58.1)**	**600 (64.7)**	**721 (59.3)**
注射部位紅斑	16 (17.0)	6 (12.5)	1 (5.6)	0	19 (12.3)	283 (30.5)	330 (27.2)
注射部位そう痒感	16 (17.0)	8 (16.7)	2 (11.1)	0	19 (12.3)	228 (24.6)	255 (21.0)
注射部位疼痛	11 (11.7)	7 (14.6)	3 (16.7)	1 (7.1)	14 (9.0)	171 (18.4)	202 (16.6)
注射部位硬結	8 (8.5)	2 (4.2)	1 (5.6)	3 (21.4)	14 (9.0)	190 (20.5)	198 (16.3)
疲労	10 (10.6)	5 (10.4)	3 (16.7)	1 (7.1)	26 (16.8)	158 (17.0)	180 (14.8)
注射部位内出血	4 (4.3)	2 (4.2)	0	0	5 (3.2)	108 (11.7)	112 (9.2)
注射部位浮腫	7 (7.4)	4 (8.3)	0	0	8 (5.2)	108 (11.7)	110 (9.1)
注射部位反応	22 (23.4)	11 (22.9)	0	0	23 (14.8)	67 (7.2)	69 (5.7)
発熱	7 (7.4)	6 (12.5)	2 (11.1)	1 (7.1)	13 (8.4)	66 (7.1)	67 (5.5)
インフルエンザ様疾患	6 (6.4)	3 (6.3)	0	0	8 (5.2)	27 (2.9)	28 (2.3)
胃腸障害	**71 (75.5)**	**27 (56.3)**	**14 (77.8)**	**9 (64.3)**	**119 (76.8)**	**595 (64.2)**	**741 (61.0)**
悪心	52 (55.3)	12 (25.0)	11 (61.1)	1 (7.1)	81 (52.3)	389 (42.0)	502 (41.3)
嘔吐	36 (38.3)	9 (18.8)	6 (33.3)	7 (50.0)	58 (37.4)	228 (24.6)	277 (22.8)
下痢	20 (21.3)	10 (20.8)	4 (22.2)	2 (14.3)	37 (23.9)	156 (16.8)	181 (14.9)
腹痛	12 (12.8)	6 (12.5)	3 (16.7)	2 (14.3)	20 (12.9)	94 (10.1)	106 (8.7)
上腹部痛	7 (7.4)	7 (14.6)	1 (5.6)	0	9 (5.8)	77 (8.3)	80 (6.6)
便秘	11 (11.7)	3 (6.3)	0	0	13 (8.4)	47 (5.1)	55 (4.5)
感染症および寄生虫症	**56 (59.6)**	**22 (45.8)**	**8 (44.4)**	**10 (71.4)**	**93 (60.0)**	**476 (51.3)**	**506 (41.6)**
上気道感染	15 (16.0)	7 (14.6)	2 (11.1)	6 (42.9)	25 (16.1)	110 (11.9)	117 (9.6)
上咽頭炎	11 (11.7)	7 (14.6)	0	2 (14.3)	17 (11.0)	122 (13.2)	124 (10.2)

System Organ Class Preferred Term	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)	Setmelanotide (N=18) n (%)	Setmelanotide (N=14) n (%)	Setmelanotide (N=155) n (%)	Setmelanotide (N=927) n (%)	Setmelanotide (N=1215) n (%)
COVID-19	12 (12.8)	5 (10.4)	4 (22.2)	3 (21.4)	24 (15.5)	117 (12.6)	117 (9.6)
インフルエンザ	5 (5.3)	5 (10.4)	0	2 (14.3)	12 (7.7)	70 (7.6)	70 (5.8)
胃腸炎	8 (8.5)	1 (2.1)	1 (5.6)	1 (7.1)	12 (7.7)	45 (4.9)	49 (4.0)
中耳炎	5 (5.3)	1 (2.1)	0	0	8 (5.2)	24 (2.6)	24 (2.0)
神経系障害	**48 (51.1)**	**20 (41.7)**	**5 (27.8)**	**6 (42.9)**	**81 (52.3)**	**380 (41.0)**	**466 (38.4)**
頭痛	34 (36.2)	15 (31.3)	2 (11.1)	3 (21.4)	53 (34.2)	282 (30.4)	358 (29.5)
浮動性めまい	11 (11.7)	2 (4.2)	0	2 (14.3)	21 (13.5)	82 (8.8)	91 (7.5)
臨床検査	**28 (29.8)**	**16 (33.3)**	**4 (22.2)**	**6 (42.9)**	**45 (29.0)**	**207 (22.3)**	**216 (17.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.3)	0	1 (5.6)	2 (14.3)	8 (5.2)	35 (3.8)	35 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	**22 (23.4)**	**12 (25.0)**	**3 (16.7)**	**5 (35.7)**	**38 (24.5)**	**236 (25.5)**	**276 (22.7)**
背部痛	7 (7.4)	1 (2.1)	2 (11.1)	3 (21.4)	12 (7.7)	73 (7.9)	89 (7.3)
関節痛	6 (6.4)	2 (4.2)	0	0	10 (6.5)	65 (7.0)	75 (6.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**17 (18.1)**	**5 (10.4)**	**0**	**2 (14.3)**	**25 (16.1)**	**286 (30.9)**	**294 (24.2)**
メラノサイト性母斑	14 (14.9)	3 (6.3)	0	0	18 (11.6)	246 (26.5)	253 (20.8)
生殖系および乳房障害	**14 (14.9)**	**5 (10.4)**	**3 (16.7)**	**3 (21.4)**	**25 (16.1)**	**215 (23.2)**	**271 (22.3)**
勃起増強	4 (4.3)[d]	1 (2.1)[e]	3 (16.7)[f]	3 (21.4)[g]	13 (8.4)[h]	60 (6.5)[i]	72 (5.9)[j]
自発陰茎勃起	3 (3.2)[k]	1 (2.1)[l]	0	0	3 (1.9)[m]	39 (4.2)[n]	67 (5.5)[o]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**26 (27.7)**	**13 (27.1)**	**3 (16.7)**	**4 (28.6)**	**43 (27.7)**	**210 (22.7)**	**234 (19.3)**
咳嗽	11 (11.7)	6 (12.5)	1 (5.6)	2 (14.3)	18 (11.6)	88 (9.5)	91 (7.5)
口腔咽頭痛	10 (10.6)	2 (4.2)	0	2 (14.3)	15 (9.7)	49 (5.3)	51 (4.2)
鼻閉	4 (4.3)	5 (10.4)	1 (5.6)	0	9 (5.8)	26 (2.8)	29 (2.4)
代謝および栄養障害	**23 (24.5)**	**8 (16.7)**	**1 (5.6)**	**4 (28.6)**	**38 (24.5)**	**163 (17.6)**	**206 (17.0)**
食欲減退	11 (11.7)	1 (2.1)	0	0	14 (9.0)	41 (4.4)	84 (6.9)
低ナトリウム血症	6 (6.4)	1 (2.1)	0	1 (7.1)	9 (5.8)	9 (1.0)	9 (0.7)

Abbreviations: HO=hypothalamic obesity; LTE=long-term extension; RDO=rare diseases of obesity; TEAE=treatment-emergent adverse event.

[a] All patients with HO in RM-493-040 includes data during only the double-blind treatment period of Study RM-493-040.

[b] LTE includes patients with HO from index Study RM-493-030 who participated in a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

[c] All patients with HO includes data from all patients who received setmelanotide as part of either double-blind treatment in Study RM-493-040, open-label Bridging Visits in Study RM-493-040 (only data while receiving setmelanotide), open-label treatment in Study RM-493-030, or open-label treatment as part of a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

[d] Using the denominator of N=40 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 10.0%.
[e] Using the denominator of N=17 for males, the percentage of placebo-treated patients with erection increased is 5.9%.
[f] Using the denominator of N=11 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 27.3%.
[g] Using the denominator of N=10 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 30.0%.
[h] Using the denominator of N=67 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 19.4%.
[i] Using the denominator of N=358 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 16.8%.
[j] Using the denominator of N=498 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 14.5%.
[k] Using the denominator of N=40 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with spontaneous penile erection is 7.5%.
[l] Using the denominator of N=17 for males, the percentage of placebo-treated patients with spontaneous penile erection is 5.9%.
[m] Using the denominator of N=67 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with spontaneous penile erection is 4.5%.
[n] Using the denominator of N=358 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with spontaneous penile erection is 10.9%.
[o] Using the denominator of N=498 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with spontaneous penile erection is 13.5%.
Note: Placebo data are only shown for patients with HO, because this is the population of interest.
Note: Data from Study RM-493-030 were coded using MedDRA v24.0; all other data were coded using MedDRA v27.1.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2A (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.1.2 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 4.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 4.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 4.2.1 (all patients with RDO), and 5.3.5.3.3 ISS Table 4.1.1 (all participants).

2.7.4.2.2 比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象

有害事象と治験薬との因果関係は治験責任医師が評価した。

比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合が全参加者又は全 HO 患者で 2%以上）を表 2.7.4-6 に示す。

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

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

重要な点として、RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に認められた治験薬と関連のある有害事象の発現割合は全般的に低く、setmelanotide 群とプラセボ群で同程度であった。例外として、皮膚色素過剰、悪心、嘔吐、頭痛及びメラノサイト性母斑を含む有害事象は、setmelanotide 投与でよくみられることが知られている。プラセボ群と比較して setmelanotide 群で顕著に発現割合が高かった他の治験薬と関連のある事象は、setmelanotide の作用機序に関連する食欲減退であった。

すべての治験薬と関連のある有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.3A（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.1.4（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 5.4.1（LTE 試験の全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 5.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 5.2.1（全 RDO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 5.1.1（全参加者）に示した。

表 2.7.4-6 比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（発現割合が全参加者又は全 HO 患者で 2%以上）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）

System Organ Class Preferred Term	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)	Setmelanotide (N=18) n (%)	Setmelanotide (N=14) n (%)	Setmelanotide (N=155) n (%)	Setmelanotide (N=927) n (%)	Setmelanotide (N=1215) n (%)
Number of participants with at least 1 treatment-related TEAE	**83 (88.3)**	**33 (68.8)**	**15 (83.3)**	**11 (78.6)**	**130 (83.9)**	**864 (93.2)**	**1088 (89.5)**
皮膚および皮下組織障害	**54 (57.4)**	**5 (10.4)**	**6 (33.3)**	**5 (35.7)**	85 (54.8)	708 (76.4)	**841 (69.2)**
皮膚色素過剰	51 (54.3)	1 (2.1)	6 (33.3)	4 (28.6)	81 (52.3)	669 (72.2)	787 (64.8)
雀卵斑	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	2 (1.3)	29 (3.1)	36 (3.0)
そう痒症	2 (2.1)	0	0	0	3 (1.9)	21 (2.3)	27 (2.2)
皮膚乾燥	2 (2.1)	0	0	0	4 (2.6)	10 (1.1)	16 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**53 (56.4)**	**27 (56.3)**	**7 (38.9)**	**4 (28.6)**	**75 (48.4)**	**542 (58.5)**	**647 (53.3)**
注射部位紅斑	16 (17.0)	6 (12.5)	1 (5.6)	0	19 (12.3)	276 (29.8)	321 (26.4)
注射部位そう痒感	15 (16.0)	8 (16.7)	2 (11.1)	0	17 (11.0)	221 (23.8)	248 (20.4)
注射部位疼痛	11 (11.7)	7 (14.6)	3 (16.7)	1 (7.1)	14 (9.0)	167 (18.0)	198 (16.3)
注射部位硬結	8 (8.5)	2 (4.2)	1 (5.6)	3 (21.4)	14 (9.0)	186 (20.1)	194 (16.0)
注射部位内出血	4 (4.3)	2 (4.2)	0	0	5 (3.2)	106 (11.4)	109 (9.0)
疲労	6 (6.4)	1 (2.1)	3 (16.7)	0	14 (9.0)	107 (11.5)	128 (10.5)
注射部位浮腫	7 (7.4)	4 (8.3)	0	0	8 (5.2)	106 (11.4)	108 (8.9)
注射部位反応	22 (23.4)	11 (22.9)	0	0	23 (14.8)	66 (7.1)	68 (5.6)
注射部位腫脹	5 (5.3)	1 (2.1)	1 (5.6)	0	6 (3.9)	30 (3.2)	43 (3.5)
注射部位変色	1 (1.1)	0	0	0	2 (1.3)	32 (3.5)	33 (2.7)
注射部位出血	2 (2.1)	0	0	0	2 (1.3)	27 (2.9)	28 (2.3)
胃腸障害	**59 (62.8)**	**13 (27.1)**	**13 (72.2)**	**4 (28.6)**	**95 (61.3)**	**460 (49.6)**	**591 (48.6)**
悪心	47 (50.0)	6 (12.5)	11 (61.1)	1 (7.1)	75 (48.4)	342 (36.9)	444 (36.5)
嘔吐	28 (29.8)	1 (2.1)	5 (27.8)	4 (28.6)	43 (27.7)	158 (17.0)	206 (17.0)
下痢	12 (12.8)	4 (8.3)	4 (22.2)	0	22 (14.2)	81 (8.7)	101 (8.3)
腹痛	6 (6.4)	3 (6.3)	2 (11.1)	0	9 (5.8)	44 (4.7)	51 (4.2)
上腹部痛	5 (5.3)	0	1 (5.6)	0	6 (3.9)	33 (3.6)	36 (3.0)
便秘	6 (6.4)	2 (4.2)	0	0	7 (4.5)	23 (2.5)	30 (2.5)
胃食道逆流性疾患	3 (3.2)	1 (2.1)	0	0	4 (2.6)	13 (1.4)	15 (1.2)

System Organ Class Preferred Term	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)	Setmelanotide (N=18) n (%)	Setmelanotide (N=14) n (%)	Setmelanotide (N=155) n (%)	Setmelanotide (N=927) n (%)	Setmelanotide (N=1215) n (%)
神経系障害	**21 (22.3)**	**3 (6.3)**	**1 (5.6)**	**0**	**30 (19.4)**	**208 (22.4)**	**278 (22.9)**
頭痛	17 (18.1)	2 (4.2)	1 (5.6)	0	24 (15.5)	162 (17.5)	224 (18.4)
浮動性めまい	5 (5.3)	1 (2.1)	0	0	7 (4.5)	38 (4.1)	46 (3.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**13 (13.8)**	**2 (4.2)**	**0**	**0**	**17 (11.0)**	**244 (26.3)**	**252 (20.7)**
メラノサイト性母斑	13 (13.8)	2 (4.2)	0	0	17 (11.0)	233 (25.1)	240 (19.8)
生殖系および乳房障害	**12 (12.8)**	**2 (4.2)**	**3 (16.7)**	**3 (21.4)**	**20 (12.9)**	**153 (16.5)**	**204 (16.8)**
自発陰茎勃起	3 (3.2)[d]	1 (2.1)[e]	0	0	3 (1.9)[f]	39 (4.2)[g]	67 (5.5)[h]
勃起増強	4 (4.3)[i]	1 (2.1)[j]	3 (16.7)[k]	3 (21.4)[l]	12 (7.7)[m]	59 (6.4)[n]	71 (5.8)[o]
生殖器痛	4 (4.3)	0	0	0	4 (2.6)	4 (0.4)	4 (0.3)
精神障害	**7 (7.4)**	**2 (4.2)**	**0**	**1 (7.1)**	**12 (7.7)**	**138 (14.9)**	**162 (13.3)**
リビドー亢進	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.6)	40 (4.3)	40 (3.3)
性的興奮障害	0	0	0	0	0	24 (2.6)	35 (2.9)
不眠症	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	19 (2.0)	26 (2.1)
代謝および栄養障害	**17 (18.1)**	**2 (4.2)**	**0**	**1 (7.1)**	**22 (14.2)**	**64 (6.9)**	**107 (8.8)**
食欲減退	11 (11.7)	1 (2.1)	0	0	14 (9.0)	39 (4.2)	82 (6.7)
低ナトリウム血症	4 (4.3)	1 (2.1)	0	0	4 (2.6)	4 (0.4)	4 (0.3)
臨床検査	**6 (6.4)**	**1 (2.1)**	**2 (11.1)**	**1 (7.1)**	**10 (6.5)**	**54 (5.8)**	**59 (4.9)**
体重減少	2 (2.1)	0	1 (5.6)	1 (7.1)	4 (2.6)	4 (0.4)	4 (0.3)

Abbreviations: HO=hypothalamic obesity; LTE=long-term extension; RDO=rare diseases of obesity; TEAE=treatment-emergent adverse event.

[a] All patients with HO in RM-493-040 includes data during only the double-blind treatment period of Study RM-493-040.

[b] LTE includes patients with HO from index Study RM-493-030 who participated in a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

[c] All patients with HO includes data from all patients who received setmelanotide as part of either double-blind treatment in Study RM-493-040, open-label Bridging Visits in Study RM-493-040 (only data while receiving setmelanotide), open-label treatment in Study RM-493-030, or open-label treatment as part of a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

[d] Using the denominator of N=40 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with spontaneous penile erection is 7.5%.

[e] Using the denominator of N=17 for males, the percentage of placebo-treated patients with spontaneous penile erection is 5.9%.

[f] Using the denominator of N=67 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with spontaneous penile erection is 4.5%.

[g] Using the denominator of N=358 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with spontaneous penile erection is 10.9%.

[h] Using the denominator of N=498 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with spontaneous penile erection is 13.5%.

[i] Using the denominator of N=40 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 10.0%.

[j] Using the denominator of N=17 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 5.9%.

[k] Using the denominator of N=11 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 27.3%.
[l] Using the denominator of N=10 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 30.0%.
[m] Using the denominator of N=67 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 17.9%.
[n] Using the denominator of N=358 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 16.5%.
[o] Using the denominator of N=498 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 14.3%.
Note: Placebo data are only shown for patients with HO, because this is the population of interest.
Note: Data from Study RM-493-030 were coded using MedDRA v24.0; all other data were coded using MedDRA v27.1.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.3A (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.1.4 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 5.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 5.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 5.2.1 (all patients with RDO), and 5.3.5.3.3 ISS Table 5.1.1 (all participants).

2.7.4.2.3 グレード 3 以上の有害事象

全参加者で 2 例以上に発現したグレード 3 以上の有害事象の要約を表 2.7.4-7 に示す。

全体として、setmelanotide 投与を受けたすべての集団でのグレード 3 以上の有害事象の発現割合は低かった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降、setmelanotide 投与を受けた全参加者で 2 例以上に発現したグレード 3 以上の有害事象に低血圧、高血圧、大うつ病、肺塞栓症及び失神の 5 つの基本語（PT）が新たに追加された。

Setmelanotide 投与を受けた全ての参加者で 5 例以上に認められたグレード 3 以上の有害事象のうち、HO 患者に認められた事象は、腹痛、急性副腎皮質機能不全、悪心、嘔吐及び頭痛であった。RM-493-040 試験の二重盲検投与期間にプラセボ群ではグレード 3 以上の腹痛、悪心、頭痛及び急性副腎皮質機能不全は認められなかったが、グレード 3 以上の嘔吐は setmelanotide 群（1.1%）と比較してプラセボ群（4.2%）で多く認められた。Setmelanotide 投与を受けた参加者で 2 例以上に発現し、かつ setmelanotide 投与を受けた HO 患者のみに認められたグレード 3 以上の有害事象は、副腎機能不全、高ナトリウム血症、頭蓋咽頭腫、脱水、低ナトリウム血症、高血圧及び失神寸前の状態であった。高血圧及び失神寸前の状態を除き、いずれの事象も頭蓋咽頭腫又は腫瘍の治療に起因する視床下部／下垂体の損傷との関連が考えられた。グレード 3 以上の高ナトリウム血症が HO 患者にのみ発現したが、その発現割合は setmelanotide 群とプラセボ群で同じであった。

重症度別のすべての有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2A1（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.1.3（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 12.4.1（LTE 試験の全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 12.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 12.2.1（全 RDO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 12.1.1（全参加者）に示した。

表 2.7.4-7 グレード 3 以上の有害事象（全参加者で 2 例以上に発現）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）

Preferred Term	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)	Setmelanotide (N=18) n (%)	Setmelanotide (N=14) n (%)	Setmelanotide (N=155) n (%)	Setmelanotide (N=927) n (%)	Setmelanotide (N=1215) n (%)
悪心	2 (2.1)	0	0	0	2 (1.3)	8 (0.9)	9 (0.7)
腹痛	2 (2.1)	0	0	0	3 (1.9)	6 (0.6)	7 (0.6)
頭痛	0	0	0	0	1 (0.6)	6 (0.6)	7 (0.6)
うつ病	0	0	0	0	0	6 (0.6)	6 (0.5)
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	4 (0.4)	6 (0.5)
嘔吐	1 (1.1)	2 (4.2)	0	1 (7.1)	2 (1.3)	5 (0.5)	6 (0.5)
急性副腎皮質機能不全	2 (2.1)	0	0	1 (7.1)	3 (1.9)	5 (0.5)	5 (0.4)
自殺念慮	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.6)	4 (0.4)	4 (0.3)
上腹部痛	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.2)
副腎機能不全	3 (3.2)	0	0	0	3 (1.9)	3 (0.3)	3 (0.2)
貧血	0	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.2)
不安	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.2)
虫垂炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.2)
抑うつ気分	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.2)
低血糖	0	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.2)
高ナトリウム血症	2 (2.1)	1 (2.1)	0	0	3 (1.9)	3 (0.3)	3 (0.2)
低血圧	0	0	0	0	2 (1.3)	3 (0.3)	3 (0.2)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
アナフィラキシー反応	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
無力症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
背部痛	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
頭蓋咽頭腫	0	0	0	2 (14.3)	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
脱水	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
胃腸炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
急性肝炎	0	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.2)
高血圧	2 (2.1)	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
大うつ病	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)

Preferred Term	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)	Setmelanotide (N=18) n (%)	Setmelanotide (N=14) n (%)	Setmelanotide (N=155) n (%)	Setmelanotide (N=927) n (%)	Setmelanotide (N=1215) n (%)
悪夢	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
膵炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
肺炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
失神寸前の状態	2 (2.1)	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
発熱	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
痙攣発作	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
失神	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)

Abbreviations: HO=hypothalamic obesity; LTE=long-term extension; RDO=rare diseases of obesity; TEAE=treatment-emergent adverse event.

[a] All patients with HO in RM-493-040 includes data during only the double-blind treatment period of Study RM-493-040.

[b] LTE includes patients with HO from index Study RM-493-030 who participated in a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

[c] All patients with HO includes data from all patients who received setmelanotide as part of either double-blind treatment in Study RM-493-040, open-label Bridging Visits in Study RM-493-040 (only data while receiving setmelanotide), open-label treatment in Study RM-493-030, or open-label treatment as part of a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).

Note: Placebo data are only shown for patients with HO, because this is the population of interest.

Note: Data from Study RM-493-030 were coded using MedDRA v24.0; all other data were coded using MedDRA v27.1.

Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2A1 (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.1.3 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 12.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 12.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 12.2.1 (all patients with RDO), and 5.3.5.3.3 ISS Table 12.1.1 (all participants).

2.7.4.2.4 治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象

全 HO 患者で 1 例以上又は全参加者で 2 例以上に発現したすべての治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象を表 2.7.4-8 に示す。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降、安全性データベースに setmelanotide 投与を受けた参加者が約 20%追加されたが、setmelanotide 投与を受けた全参加者で 2 例以上に新たに発現した治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象の PT はなかった。

重要な点として、HO 患者数は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析から増加しておらず、全 HO 患者で 2 例以上に発現した治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象は高ナトリウム血症のみであった。治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、全 HO 患者で全 RDO 患者及び全参加者と同様に低かった。

重症度別の治験薬と関連のあるすべての有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.3A1（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.1.5（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 13.4.1（LTE 試験の全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 13.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 13.2.1（全 RDO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 13.1.1（全参加者）に示した。

表 2.7.4-8 治験薬と関連のあるグレード 3 以上の有害事象（全 HO 患者で 1 例以上又は全参加者で 2 例以上に発現）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点）

Preferred Term	All Patients with HO in RM-493-040 [a]		All Patients with HO in RM-493-030	All Patients with HO in LTE [b]	All Patients with HO [c]	All Patients with RDO	All Participants
	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)	Setmelanotide (N=18) n (%)	Setmelanotide (N=14) n (%)	Setmelanotide (N=155) n (%)	Setmelanotide (N=927) n (%)	Setmelanotide (N=1215) n (%)
悪心	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	7 (0.8)	8 (0.7)
頭痛	0	0	0	0	0	4 (0.4)	5 (0.4)
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	4 (0.4)	6 (0.5)
嘔吐	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	4 (0.4)	5 (0.4)
うつ病	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.2)
無力症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
腹痛	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
上腹部痛	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
高ナトリウム血症	2 (2.1)	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
脱水	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)
失神寸前の状態	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.1)

Abbreviations: HO=hypothalamic obesity; LTE=long-term extension; RDO=rare diseases of obesity; TEAE=treatment-emergent adverse event.
[a] All patients with HO in RM-493-040 includes data during only the double-blind treatment period of Study RM-493-040.
[b] LTE includes patients with HO from index Study RM-493-030 who participated in a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).
[c] All patients with HO includes data from all patients who received setmelanotide as part of either double-blind treatment in Study RM-493-040, open-label Bridging Visits in Study RM-493-040 (only data while receiving setmelanotide), open-label treatment in Study RM-493-030, or open-label treatment as part of a long-term extension study (RM-493-022/RM-493-042).
Note: Placebo data are only shown for patients with HO, because this is the population of interest.
Note: Data from Study RM 493-030 were coded using MedDRA v24.0; all other data were coded using MedDRA v27.1.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.3A1 (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.1.5 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 13.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 13.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 13.2.1 (all patients with RDO), 5.3.5.3.3 ISS Table 13.1.1 (all participants)