2.7.4.2.5 死亡

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

Setmelanotide の臨床開発プログラム全体で 4 例（そのうち、2 例は HO 患者）に死亡に至った有害事象が認められた（5.3.5.3.3 ISS Listing 9）。いずれも治験薬との因果関係は関連なしと評価された。

2.7.4.2.5.1 HO 患者での死亡

死亡に至った有害事象が認められた HO 患者 2 例の叙述を以下に示す。なお、1 例は RM-493-040 試験の二重盲検投与期間の完了後に死亡したため、ブリッジング来院期間のデータを含む要約表（例：setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者の併合解析の一部）にのみ含まれる。

患者[redacted]：組入れ時の年齢が[redacted]歳の白人男性の HO 患者で、RM-493-040 試験の非盲検ブリッジング来院期間に虚血性脳卒中のため死亡した。

患者は 20[redacted]年生まれで、生後 10 ヵ月時にトルコ鞍上部毛様類粘液性星細胞腫と診断された。20[redacted]年には水頭症及び胃食道逆流性疾患の既往があり、脳室腹腔（VP）シャント留置、胃瘻造設術、化学療法開始などの介入治療が行われた。20[redacted]年には尿崩症、中枢性甲状腺機能低下症、続発性副腎皮質機能不全、視床下部性肥満などの複数の内分泌疾患を併発した。20[redacted]年には頭痛を訴え、20[redacted]年には食道瘻、痙攣発作、視力障害、不全片麻痺、肝酵素上昇［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）］が報告された。同年、移植骨除去、VP シャント増設術修正、胃瘻管除去、腫瘍切除、中心静脈カテーテル留置、放射線療法、CERTAS バルブ挿入などの処置が行われた。20[redacted]年には左頚動脈狭窄が確認され、もやもや病と診断された。試験期間中には、水頭症（治験薬開始前）、カテーテル留置部位びらん（Day 257）、低体温による精神状態変化（Day 432）による入院歴があった。これらの以前の重篤な有害事象はいずれもグレード 3／重度であり、治験薬と関連なしと評価された。

患者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に治験薬（setmelanotide）0.5 mg を盲検下で初回投与された。Day 1 から Day 225（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、0.5 mg ずつ用量を漸増し、1 日総用量 3.0 mg に達した。患者は治験薬（setmelanotide）の二重盲検無作為化投与を完了し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 414）から setmelanotide の非盲検投与に切り替え、治験実施計画書に従って再度の用量調整を行った。setmelanotide の最終投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 545）と思われるが、患者の母親は最終投与について確信がなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 544）に発熱を伴わない下痢が発現し、その後悪化したため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 546）の夜に高ナトリウム血症性脱水の症状で救急外来を受診した。便培養の結果はアストロウイルス性腸炎が陽性であり、入院となった。検査所見として、午前 11:00 のナトリウム値は 148 mmol/L、午後 9:08 では 144 mmol/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 547）、ベースラインと比べて右側の脱力がより顕著となり、集中治療

室に移動した。検査所見として、午前 6:32 のナトリウム値は 159 mmol/L、午後 8:15 では 153 mmol/L であった。脳の磁気共鳴画像法（MRI）を実施したところ、左側により広範な皮質梗塞が認められ、病変部には左大脳皮質の大部分が含まれた。左基底核にも病変が認められ、視床の変位が疑われた。患者は緊急の血栓除去のため手術室へ搬送された。術後も気管挿管は継続され、小児神経科は大量の梗塞組織の腫脹と出血の懸念のもと、虚血性脳卒中の管理を継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 548）のコンピュータ断層撮影（CT）では、左側で再閉塞を伴うより広範な梗塞が認められ、右脳にも複数の新たな梗塞が確認された。患者は左側の減圧半側頭蓋骨切除術のために手術室へ緊急搬送された。臨床検査所見ではナトリウム値は 150 mmol/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 549）未明、患者は徐脈性心停止を起こし、2 分間の心肺蘇生法を実施された。同日、集中的治療を継続しても画像上の改善が得られなかったため、家族は蘇生処置拒否へコードステータスを変更した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 550）、神経学的状態が悪化し、右瞳孔が散大したため、家族はコンフォートケアへの移行と治療中止を決定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 551）の朝、気管内チューブが抜管され、家族と支援チームが同席する中、致死的な心肺停止に至った。剖検は実施されなかった。

事象の転帰は死亡（グレード 5）であり、暫定的な死因は虚血性脳卒中であった。

治験責任医師は虚血性脳卒中の事象を治験薬と関連なしと評価し、併用薬又は基礎疾患に起因すると判断した。リスク因子には、毛様類粘液性星細胞腫、頭蓋放射線療法歴、尿崩症、脱水が含まれた。治験依頼者も当該事象を治験薬と関連なしと評価した。

患者[redacted]：組入れ時の年齢が 1[redacted]歳の白人男性の HO 患者で、RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に痙攣発作により死亡した。

患者は 20[redacted]年生まれで、頭蓋咽頭腫（診断日不明）と診断され、20[redacted]年に初回切除が行われた。同月に水頭症、てんかん、不全片麻痺、顔面不全麻痺、失語症を発症した。その後腫瘍が病勢進行し、20[redacted]年と 20[redacted]年に切除が行われた。20[redacted]年までに下垂体機能低下症を発症した。20[redacted]年には甲状腺機能低下症及びアンドロゲン欠乏症、20[redacted]年には骨代謝障害と免疫系障害の診断が追加された。試験期間中には、低ナトリウム血症（治験薬投与開始前）及び痙攣発作（Day 3）による入院歴があった。これらの重篤な有害事象はいずれもグレード 3／重度であり、治験薬と関連なしと評価された。

患者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に治験薬（setmelanotide）0.5 mg を盲検下で初回投与された。Day 6 に一度、治験薬の偶発的過量投与（4.0 mg）が認められた（2.7.4.5.5 項）が、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）に 1.0 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）に 2.5 mg、最終的に 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 54）に 3.0 mg へ増量した。治験薬（setmelanotide）の最終投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日と報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 328）、抗てんかん治療に抵抗性の持続する強直間代性痙攣発作のため地元のクリニックに入院した。痙攣発作は、頭蓋咽頭腫を有し、複数回の腫瘍切除術を実施し

た患者ではよく知られた問題である。入院中、痙攣発作は救急治療薬に対してさらに抵抗性となった。頭蓋 MRI では原因となり得る所見は認められなかった。主治医と家族は緩和ケア体制への移行を決定した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 329）の検査結果は、ナトリウム 146 mmol/L（基準範囲：135～145 mmol/L）、ブリーバラセタム（抗てんかん薬）1.81 µg/mL（基準範囲 0.5～0.9 µg/mL）であった。患者は反復するてんかん重積状態を呈した。最初のてんかん重積発作ではベンゾジアゼピン系薬剤とレベチラセタムの投与を要した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 330）、誤嚥性肺炎に対してメチルプレドニゾロン投与を開始し、アンピシリン／スルバクタムも投与した。患者はモルヒネとミダゾラムの持続投与を受け、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 348）に死亡した。剖検の予定又は実施に関する情報は報告されなかった。

事象の転帰は死亡（グレード 5）であり、死因はてんかん／治療抵抗性の痙攣発作であった。

治験責任医師は死亡に至った痙攣発作を治験薬と関連なしと評価した。本事象は治験薬中止後に発現し、治験薬投与と時間的関連性はないと考えられた。治験依頼者も治験薬と関連なしと評価した。

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

Setmelanotide の臨床開発プログラムでは、その他に HO 患者以外の 2 例が死亡した。概要を以下に示す。

患者[redacted]：RM-493-014 試験に参加した MC4R 欠損性肥満の患者（5[redacted]歳、白人男性）が、急性心筋梗塞（冠動脈性心疾患に続発）のため死亡した。患者は心停止で救急外来に搬送された。車を掘り出す作業を手伝っている最中に呼吸困難を自覚して横になって休み、その後まもなく無呼吸・無反応となった。蘇生及び医療介入を実施したが翌日に死亡した。剖検では、アテローム動脈硬化性冠動脈疾患、心拡大（610 g）、左前下行枝の高度（95%超）閉塞（顕微鏡検査で塞栓性と判明）、左室心筋の急性虚血性変化及び慢性線維化、脳の顕微鏡検査で急性虚血性変化の所見、球形化を伴う心室拡大、肺・脾臓・肝臓の著明なうっ血、肥満（体格指数［BMI］39.7 kg/m^2、臍部の脂肪 6 cm、中等度の脂肪肝）が認められた。本事象は setmelanotide の初回投与 11 日後（Day 12）に発現し、治験責任医師は治験薬と多分関連なしと評価した。

患者[redacted]：RM-493-015 試験に参加した LEPR 欠損性肥満の患者（3[redacted]歳の白人女性）は、自動車事故の同乗者として受傷した外傷により死亡した。本事象は約 36 週間の試験参加後（Day 251）に発生し、治験責任医師は治験薬と関連なしと評価した。

2.7.4.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象のほとんどは 1 例のみの発現であった。全体で setmelanotide 投与を受けた参加者のうち、104 例（8.6%）に重篤な有害事象が発現した。注目すべき点として、重篤な有害事象の発現割合（8.6%）は、setmelanotide QD 投与を受けた 228 例の盲検解除後の安全性データを含めても、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析結果から変化しなかった。全参加者で 2 例以上に発現し

た重篤な有害事象を表 2.7.4-9 に示す。

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に認められた重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群（6.3%）と比較して setmelanotide 群（27.7%）で高く、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析結果から変化しなかった。同様に、Setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者（26.5%）での発現割合も、全 RDO 患者（10.9%）及び全参加者（8.6%）と比較して高かった。この差は、主として RM-493-040 試験で発現した重篤な有害事象に起因しており、少なくとも一部は当該患者集団の医学的複雑性の高さを反映したものと考えられる。Setmelanotide 投与を受けた HO 患者に認められた重篤な有害事象はほとんどが 1 例のみの発現であり、嘔吐、悪心及び頭痛（いずれも 2 例以下）を除き、setmelanotide の安全性プロファイルとの関連が認められなかった。さらに、setmelanotide 投与を受けた患者で嘔吐及びデスモプレシン不耐のために発現した高ナトリウム血症の 1 例（2.7.4.2.7.1 項）を除き、HO 患者に認められた重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと評価された。Setmelanotide 投与を受けた HO 患者で発現割合が最も高かった重篤な有害事象は、急性副腎皮質機能不全及び高ナトリウム血症（各 4 例、2.6%）、並びに副腎機能不全及び低ナトリウム血症（各 3 例、1.9%）であり、これらは基礎疾患（例：視床下部腫瘍、並びにその治療のための手術、化学療法及び放射線療法）や尿崩症などの併存疾患によると考えられる。Setmelanotide 群で重篤な有害事象の発現割合が高かったが、治験薬と関連のある作用を示唆するエビデンスはない。

HO 患者で発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示す。

- RM-493-040 試験の主要解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の叙述を 5.3.5.1.1-1 CSR Section 14.3.3 に示す。
- RM-493-040 試験の主要解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から追加解析 1（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの叙述を 5.3.5.1.1-2 CSR Addendum 2 Section 3.5 に示す。
- RM-493-040 試験の追加解析 1（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から追加解析 2（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの叙述を 5.3.5.1.1-3 CSR Addendum 3 Section 3.5 に示す。
- RM-493-030 試験の叙述を 5.3.5.2.1 CSR Section 14.3.3 に示す。
- RM-493-022 試験の叙述を 5.3.5.2.2 CSR Section 14.3.3 に示す。
- LTE 試験である RM-493-042 試験の HO 患者の叙述を本概要の付録 A に示す。本試験では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ以降に新たな重篤な有害事象が 1 例に認められた。

すべての重篤な有害事象を、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.4A（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.2.1（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 6.4.1（LTE 試験の全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 6.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 6.2.1（全 RDO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 6.1.1（全参加者）に示した。

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）

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 serious TEAE	**26 (27.7)**	**3 (6.3)**	**1 (5.6)**	**5 (35.7)**	**41 (26.5)**	**101 (10.9)**	**104 (8.6)**
感染症および寄生虫症	**11 (11.7)**	**0**	**1 (5.6)**	**1 (7.1)**	**16 (10.3)**	**24(2.6)**	**24 (2.0)**
虫垂炎	1 (1.1)	0	0	0	2 (1.3)	3 (0.3)	3 (0.2)
蜂巣炎	2 (2.1)	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
COVID-19	2 (2.1)	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
大腸菌性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
肺炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
神経系障害	**5 (5.3)**	**2 (4.2)**	**0**	**1 (7.1)**	**9 (5.8)**	**14 (1.5)**	**15 (1.2)**
意識消失	1 (1.1)	0	0	0	2 (1.3)	3 (0.3)	3 (0.2)
痙攣発作	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.2)
頭痛	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
胃腸障害	**2 (2.1)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**2 (1.3)**	**13 (1.4)**	**14 (1.2)**
嘔吐	1 (1.1)	1 (2.1)	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
胃腸出血	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
膵炎	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
精神障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**13 (1.4)**	**13 (1.1)**
うつ病	0	0	0	0	0	4 (0.4)	4 (0.3)
自殺念慮	0	0	0	0	0	3 (0.3)	3 (0.2)
大うつ病	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
代謝および栄養障害	**3 (3.2)**	**1 (2.1)**	**0**	**1 (7.1)**	**8 (5.2)**	**11 (1.2)**	**11 (0.9)**
高ナトリウム血症	2 (2.1)	1 (2.1)	0	0	4 (2.6)	4 (0.4)	4 (0.3)
低血糖	0	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.2)
低ナトリウム血症	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	3 (1.9)	3 (0.3)	3 (0.2)
脱水	0	0	0	1 (7.1)	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
内分泌障害	**5 (5.3)**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**7 (4.5)**	**9 (1.0)**	**9 (0.7)**
急性副腎皮質機能不全	2 (2.1)	0	0	1 (7.1)	4 (2.6)	6 (0.6)	6 (0.5)
副腎機能不全	3 (3.2)	0	0	0	3 (1.9)	3 (0.3)	3 (0.2)

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 (%)
肝胆道系障害	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.3)**	**5 (0.5)**	**6 (0.5)**
胆嚢炎	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**	**6 (0.6)**	**6 (0.5)**
急性呼吸不全	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.2)
肺塞栓症	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (0.3)**	**3 (0.2)**
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
血管障害	**1 (1.1)**	**0**	**0**	**0**	**2 (2.3)**	**3 (0.3)**	**3 (0.2)**
低血圧	0	0	0	0	2 (2.3)	3 (0.3)	3 (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 14.3.1.4A (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.2.1 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 6.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 6.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 6.2.1 (all patients with RDO), 5.3.5.3.3 ISS Table 6.1.1 (all participants)

黒色腫の重篤な有害事象

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降に黒色腫の重篤な有害事象は報告されなかった。

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、setmelanotide 投与を受けた 2 例（そのうち、1 例は市販後の患者）に重篤な有害事象である黒色腫が発現した。以下に症例の概要を示す。

臨床開発プログラムでは、setmelanotide 投与を受けたバルデー・ビードル症候群の 1 例に悪性黒色腫（グレード 3／重度）の重篤な有害事象が発現した。RM-493-022 試験（LTE 試験）での setmelanotide 3.0 mg 投与から市販の setmelanotide への切替え後に診断された。黒色腫は治験の定期的な皮膚検査（RM-493-022 試験の試験終了時来院）で特定され、完全切除により治療された。治験責任医師は因果関係について、患者が色白の皮膚型で日常的な日光曝露の記録があり、日焼け止めの使用が不完全又はまれであったことから治験薬と多分関連なしと評価した。治験依頼者も治験責任医師の評価に同意し、本事象を治験薬と関連なしと評価した。投与開始時に患者は色白（フィッツパトリック分類 2 型）で、顕著な紫外線曝露の報告と記録があり、高リスクと判断された。

市販後には、setmelanotide 投与を受けた 1 例が表在拡大型黒色腫第 1 期と特定された。バルデー・ビードル症候群に対する setmelanotide の投与開始約 5 ヵ月後の皮膚科診察で、主に体の上半身及び日光曝露部位の過剰色素沈着や体幹・背部の少数の母斑を含む所見が認められ、そのうち 2 つが疑わしいとされた。2 週間後に 2 病変（右 3 mm、左 6 mm）に対して切除生検が施行された。右病変は垂直進展期の表在拡大型黒色腫で、腫瘍厚は最大 0.6 mm、切除断端は陰性、病理学的分類は pT1a と報告された。左病変は主として真皮の複合母斑で、切除断端は陰性であった。その翌週、setmelanotide はベネフィットの欠如と有害反応の発現により医師により中止された。治験依頼者は本事象を setmelanotide と関連なしと評価した。顕著な紫外線曝露の記録がある高リスクな患者であり、setmelanotide 使用期間が比較的短かったためである。

いずれの事例も、setmelanotide の使用によって母斑の黒化が認められ、母斑の黒化に対する定期的かつ注意深い皮膚科的評価を受けていたため、既存の黒色腫が早期診断された可能性が高い。また、メラノコルチン 1 型受容体作動薬としての setmelanotide の生物学的作用は悪性化リスクを低減する保護作用があることを示唆しており、悪性化を誘発する可能性を示すエビデンスはない。

2.7.4.2.7 治験薬と関連のある重篤な有害事象

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

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降に全 HO 患者で治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、全 HO 患者で報告された治験薬と関連のある重篤な有害事象は 1 件のみであった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Listing 16.2.7.4）。当該事象の簡潔な叙述を以下に示す。

患者は[redacted]歳の白人男児で、RM-493-040 試験で setmelanotide 群に無作為化され、Day 44 から

Day 46 に高ナトリウム血症（グレード 3、重度）の治験薬と関連のある重篤な有害事象が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に setmelanotide 0.5 mg QD を初回投与した。当該事象発現前、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）に 1.0 mg に増量した。病歴にナトリウム異常はなかったが、尿濃縮能が障害され、過剰な水分喪失と高ナトリウム血症に至る尿崩症の病歴があり、併用薬にはデスモプレシンが含まれていた。

当該事象発現前に、患者には非重篤の有害事象である嘔吐（Day 1）、高ナトリウム血症（Day 1～4）及び低ナトリウム血症（Day 4～11）が認められ、高ナトリウム血症及び低ナトリウム血症によりデスモプレシンの用量調整に至った。また、悪心及び嘔吐（Day 6～11）もみられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）に嘔吐がみられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44）には水分を摂取しても保持できず、経口デスモプレシンも不耐容であったため、救急外来を受診した。同日、高ナトリウム血症（グレード 3／重度）並びに脱水及びアシドーシスのため入院し、小児集中治療室に収容された。

患者のナトリウム値は以下のとおりであった。

Date	Sodium Level (mmol/L)	Reference Range (mmol/L)
05-Mar-2024 time unknown (Day 44)	154	Not provided
05-Mar-2024 time unknown (Day 44)	158	Not provided
05-Mar-2024 time unknown (Day 44)	150	Not provided
07-Mar-2024 (Day 46)	147	Not provided
13-Mar-2024 (Day 52)	135	Noted as within normal range

患者は静脈内（IV）輸液、ヒドロコルチゾン、オンダンセトロンで治療された。オンダンセトロン投与後に嘔吐は消失し、IV 輸液を漸減しながら血中ナトリウム値は緩徐に是正された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 45）にデスモプレシンを投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 46）に全身状態が安定して退院となり、当該事象のグレードは下がり、非重篤かつグレード 2／中等度となった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 52）に臨床検査を再度実施したところ、ナトリウムは正常範囲であり、高ナトリウム血症（グレード 2／中等度）は同日に回復／消失と判断された。

治験薬に対する措置は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44）に一時中止（投与中断）され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）に再開された。

治験責任医師は、重篤な有害事象である高ナトリウム血症について、事象の発現が治験薬曝露と時間的関連を有すること、治験薬の中止又は減量で改善したこと、悪心及び嘔吐（治験薬に起因すると考えられた）に関連する生物学的妥当性があることを加味して、治験薬との因果関係を関連あるかもしれないと評価した。

患者は基礎疾患にアルギニン・バソプレシン欠乏を有し、更に水分摂取量の変動、感染、デスモプレシンの不遵守なども高ナトリウム血症の素因となり得ることから、治験依頼者は当該事象を治験薬と関連なしと評価した。

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

重篤な有害事象が認められた参加者の多くは、治験責任医師により事象と治験薬との因果関係は関連なしと評価された。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、setmelanotide 投与を受けた 1215 例中 9 例（0.7%）に認められ、そのうち HO 患者は 1 例のみであった（2.7.4.2.7.1 項）。治験薬と関連のある重篤な有害事象には、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降に新たに認められた 2 例の患者が含まれるが、全参加者での発現割合（0.7%）に変化はなかった。Setmelanotide 投与を受けた参加者に認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象は、うつ病が 2 例（0.2%）、大うつ病（新たに認められた事象）、虫垂炎（新たに認められた事象）、過敏症、胸痛、高ナトリウム血症、子宮内膜癌第 1 期及び喘息が各 1 例（0.1%）（5.3.5.3.3 ISS Table 7.1.1）であった。各事象の概要を以下に示す。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降に新たに認められた setmelanotide の投与患者での治験薬と関連のある重篤な有害事象

大うつ病（グレード 3/重度）：患者（RM-493-035 試験の参加者）は POMC 欠損症による肥満を有する男児であった。治験データベースには肥満以外の既往歴は報告されていなかった。CIOMS によると、患者にはうつ病を含む精神障害の既往はなかった。患者は setmelanotide（1 mg）QD 投与を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）に最大用量（3 mg）まで増量した。CIOMS によると、患者は 20[redacted]年[redacted]月（日付不明）にうつ症状が徐々に発現した。スクリーニングから Day 57 までの Children's Depression Inventory 2（CDI-2）スコアは正常（13 未満）であったが、Day 85 に CDI-2 スコアは 19（軽度の症状を示す）であった。Day 113（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）に患者の母親が症状に気付き、CDI-2 スコアは 25（中等度から重度のうつ症状を示す）であった。翌日に setmelanotide の投与を中止し、治験薬中止後に症状の速やかな改善が報告された。患者は、20[redacted]年初旬頃にうつ症状が発現したが、体重を減らしたいという強い意思のため、20[redacted]年[redacted]月まで報告しなかったことを明らかにした。診察により、患者は治験薬の投与中に易刺激性、感情の爆発の増加及び引きこもり等、人格及び行動に顕著な変化がみられたことが報告された。また、注意を持続する能力が低下し、ぼんやりと白日夢を見ていることが多い等、集中力に重大な問題が認められた。患者は明らかに悲しんだ様子を示し、幻視と思われる症状及び複数回の幻聴が認められ、それらが時に不安を引き起こしていた。Setmelanotide の投与中止後、Day 122 に患者は精神科的評価を受けた。評価時の心理学的所見では、患者は覚醒しており、見当識は保たれ、接触時は友好的で、軽度の抑うつ及び軽度の感情の回復低下が認められ、形式思考障害又は内容思考障害、幻覚、精神病の徴候、顕著な不安、強迫行為又はチックの徴候はなく、その時点で自傷又は他害の危険性を示す徴候は認められなかった。患者は精神病性症状を伴う重度のうつ病と診断された。治験責任医師は、治験薬の投与中止後に 2 回の来院で患者を診察し、症状が非常に速やかに軽快し、人格が著しく良好な方向に変化したことに強い印象を受けた。Day 160 に、患者の母親は学校での問題が完全に改善したが、集中力の問題はまだ認められると報告した。20[redacted]年[redacted]月（日付不明）、治験責任医師は患者の集中力の問題が

消失し、精神症状は認められず、本事象は回復／消失したと判断した。大うつ病の事象は、生物学的妥当性、治験薬曝露との時間的関連性及びうつ病と治験薬との関連が知られていることから、治験責任医師により setmelanotide と多分関連ありと評価された。また、本事象は治験薬の投与中止により改善した。治験依頼者は、治験薬投与開始後に症状が発現した時間的関連性及び治験薬の投与中止後（デチャレンジ）に向精神薬を必要とせず報告された症状が速やかに改善したことから、本事象を setmelanotide と関連あるかもしれないと評価した。

虫垂炎（グレード 3/重度）：患者（RM-493-035 試験の参加者）は SH2B1 遺伝子変異による肥満を有する男児であった。関連する既往歴はなかった。本事象の発現前、setmelanotide の忍容性は Day 1 から良好であった。腹痛及び消化器症状の悪化が 2 日間持続した後の Day 352 に、患者は病院に搬送され、虫垂周囲炎を伴う急性虫垂炎と診断された。同日、腹腔鏡下虫垂切除術が実施された。虫垂は破裂又は穿孔はしていなかったが、化膿性排液が認められたと報告された。Day 353 に急性虫垂炎の事象は回復／消失と判断され、患者は抗菌薬を処方されて退院した。治験責任医師は、既知の関連するリスク因子がないものの、生物学的妥当性（setmelanotide が胃排出を変化させ、虫垂炎の理論的リスクを高める可能性）から、setmelanotide と関連あるかもしれないと評価した。治験依頼者は、時間的関連性がないこと（患者は約 1 年間治験薬の投与を受けていた）及び生物学的妥当性がないこと（患者は投与初期に軽度かつ一過性の消化器症状を認めたのみで、その後消失していた）から、setmelanotide と関連なしと評価した。

新薬承認申請時に認められた setmelanotide 投与患者での治験薬と関連のある重篤な有害事象

うつ病（1 例目）：患者（RM-493-034 試験の参加者）は MC4R 経路に KSR2 遺伝子多型を有する成人女性であった。20[redacted]～20[redacted] 年に、主にいじめに関連するうつ病の既往があった。Day 7 に自殺念慮を伴ううつ病（グレード 3／重度）が発現した。患者は setmelanotide を継続し、治験実施計画書に従って Day 14 に用量を 2 mg から 3 mg に増量したが、その後注射部位疼痛のため setmelanotide は中止された。中止後、うつ病は Day 73 に消失した。治験責任医師は本事象を setmelanotide と関連あるかもしれないと評価した。治験依頼者はうつ病の病歴があることや、被験者の個人的なライフイベントがうつ病発症の重要な要因であると考え、setmelanotide と関連なしと評価した。

うつ病（2 例目）：患者（RM-493-034 試験の参加者）は MC4R 経路に KSR2 R752S（ヘテロ接合）遺伝子多型を有する成人女性であった。病歴として、速やかに自然回復する涙もろさの発作が散発的にあった。Day 52 にうつ病（グレード 3／重度）が発現した。セルトラリンを投与開始したが奏効せず中止となった。Setmelanotide は Day 111 に中止され、うつ病は Day 140 に消失した。治験責任医師は本事象を setmelanotide と多分関連ありと評価した。治験依頼者は、うつ病の病歴が報告されていないことから setmelanotide と関連あるかもしれないと評価した。

過敏症の 1 例：患者は RM-493-014 試験に参加した女児であった。Setmelanotide 投与開始の約 51 日後にアレルギー反応（グレード 2／中等度）のため入院し、再投与の 57 日後にも非重篤で軽度のアレルギー反応を呈した。アレルギー反応の病歴や重要な既往歴／併用薬は報告されなかった。事象は重度の顔面腫脹、悪心、脱力、悪寒を伴った。数時間後に経過観察のため入院し、オキサトミド滴剤を投与され、症状は軽快し同日退院した。発症前にも同一ロットのバイ

アルを用いて setmelanotide を注射していたが、反応はなかったことが記された。Setmelanotide に対する措置はなく、事象は消失した。治験責任医師は時間的関連から setmelanotide と関連あるかもしれないと評価したが、setmelanotide を連日投与した 3 ヵ月間にアレルギー事象が散発的（2 件）に発現したことに困惑していた。治験依頼者は事象が散発的で、その後も setmelanotide を継続投与して再発しなかったことから、setmelanotide と関連なしと評価した。

胸痛の 1 例：患者（RM-493-009 試験参加）は、肥満の他は健康な成人男性であった。患者は 83 日間の投与後に庭仕事中、非定型の胸痛（グレード 2／中等度）を発現した。精密検査の結果、心疾患及び肺疾患の病因は除外された。胸痛が消失した後の病院での診察及び治験責任医師の診察でも胸骨圧痛の所見はなかった。一時中断後に setmelanotide は再開され、被験者は試験を完了した。胸痛の他の病因は治験責任医師から提示されなかった。治験責任医師は本事象を setmelanotide と関連あるかもしれないと評価した。治験依頼者は本事象を setmelanotide と関連あるかもしれないと評価した。

高ナトリウム血症の 1 例：患者は RM-493-040 試験に参加した HO 患者の男児であった。詳細は上記の 2.7.4.2.7.1 項に示す。

子宮内膜癌第 1 期（グレード 3／重度）の 1 例：患者（先行試験 RM-493-014 試験にも参加）は、LTE 試験である RM-493-022 試験に参加した PCSK1 欠損性肥満の成人女性であった。既往歴として [redacted] 代で多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）に罹患し、家族歴には皮膚癌（母・父）及び卵巣癌（父方の祖母）があった。PCOS 診断前は月経周期が最長 6 ヵ月まで延長したが、診断後は産婦人科医の下でメドロキシプロゲステロンを用いて 3 ヵ月周期としていた。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に setmelanotide を投与開始し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに最大用量 3 mg に増量した。Setmelanotide は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで継続投与され、その時点で中止となった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の子宮内容除去術（D&C）の結果、子宮内膜癌第 1 期が陽性と判明した。生検では、背景に過形成を伴うポリープ断片が認められたが、癌が子宮内膜ポリープ内に限局していたかは判定不能であった。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験責任医師へ報告した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に子宮摘出術が実施された。転移は認められず、事象は消失と判断された。治験責任医師は、患者が約 3 年間 setmelanotide を投与され、他に明らかな素因がないとの判断から、本事象を setmelanotide と関連あるかもしれないと評価した。これに対して、治験依頼者は基礎疾患に肥満と PCOS があり、それらの方がより妥当な病因であるとして setmelanotide と関連なしと評価した。肥満は子宮内膜癌の最も強力な危険因子である。無排卵と無月経が持続し、黄体ホルモン拮抗を伴わず子宮内膜のエストロゲン曝露時間が延びる PCOS も、子宮内膜癌の重要な危険因子として知られている。さらに、setmelanotide の非臨床データでは発がん性増加へ結び付く機序は示されておらず、6 ヵ月間の発がん性試験データでも発がん性増加のエビデンスは認められていない。

喘息の 1 例：患者（RM-493-034 試験参加）は、MC4R 経路に pleckstrin homology domain-interacting protein（PHIP、ヘテロ接合）遺伝子多型を有する成人男性であった。病歴に喘息と複数の薬剤アレルギーがあった。Setmelanotide を 27 日間投与後、注射（setmelanotide 3 mg）から 10 分で息切れが発現した。同日、喘息（グレード 2／中等度）のため入院し、エピネフリン、イプラトロピウム臭化物/albuterol sulfate、ジフェンヒドラミン、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム、抗生物質、経口 prednisone、albuterol が投与された。3 日後に急性の喘息

増悪、気管支攣縮、setmelanotide に対する薬剤有害反応の可能性の診断で退院し、同日に消失と判断された。3 日後に治験責任医師の診察を受け、setmelanotide 2 mg を再投与したところ、まもなく重度の咳嗽と息切れを伴う喘息発作が再発した。患者はネブライザー治療を受け、帰宅許可となった。治験責任医師は setmelanotide を投与中止し、事象を注射剤の含有成分と関連あるかもしれないと評価した。治験依頼者は、発現が治験薬曝露と時間的に関連し、再投与で再発したことから、事象を setmelanotide と関連あるかもしれないと評価した。治験責任医師もまた setmelanotide に対する遅延型過敏反応の可能性を考慮した。

上記の重篤な有害事象に加えて、非重篤な肝酵素上昇（グレード 2、中等度）が 1 例の HO の成人女性（RM-493-030 試験）に発現し、治験依頼者により重篤な有害事象と判断された。本症例は独立した肝臓専門医により評価された。Setmelanotide の投与から 1 ヵ月でアミノトランスフェラーゼ上昇が認められ、ALT はベースラインで正常範囲であったが 579 U/L に上昇した。setmelanotide 投与中止（デチャレンジ）によりアミノトランスフェラーゼは低下し、ALT は 128 U/L に低下、その後 setmelanotide を再開した。3 mg QD で再投与（リチャレンジ）した 1 週間以内に ALT は 637 U/L のピークに達し、setmelanotide は中止された。中止（デチャレンジ）後、アミノトランスフェラーゼは 1 週間でベースラインレベルに回復した。2 回のデチャレンジ陽性とリチャレンジ陽性の経過により、setmelanotide がアミノトランスフェラーゼ上昇の原因であることが裏付けられた。本症例は、薬剤性肝障害（DILI）の可能性が高い（50%以上の可能性）と結論づけられた。治験責任医師は肝酵素上昇の事象を setmelanotide と関連あるかもしれないと評価した。肝疾患関連報告書では事象と setmelanotide の投与との因果関係を否定できないとされており、治験依頼者はこれに同意し、事象を setmelanotide と多分関連ありと評価した。したがって、治験依頼者は本事象を潜在的な DILI とみなした。ただし、臨床症状が明確でない肝酵素上昇という主に臨床検査所見の状況では、以下の交絡因子が事象に寄与した可能性に留意すべきである（基礎疾患の非アルコール性脂肪性肝疾患、A 型肝炎ウイルス曝露歴陽性、より進行した脂肪肝を示唆する良性再生性肝結節の存在、アルコール摂取の可能性）。

2.7.4.2.8 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

Setmelanotide 投与を受けた全参加者又は全 HO 患者の 1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-10 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本データカットオフ時点でも、全 RDO 患者（15.3%）及び全参加者（14.4%）と比較して、全 HO 患者（8.4%）で低かった。RM-493-040 試験の二重盲検投与期間にプラセボ群の HO 患者では、全参加者で最もよくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったが、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は setmelanotide 群（5.3%）とプラセボ群（6.3%）で同程度であった。本データカットオフ時点でも、治験薬の投与中止に至った有害事象で最も多かったのは、setmelanotide 投与を受けたすべての集団で皮膚色素過剰であった。

治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、すべての治験薬の投

与中止に至った有害事象と概ね同様であった。Setmelanotide 投与を受けた全参加者で最も多かった治験薬の投与中止に至った有害事象は皮膚色素過剰（4.9%）であり、次いで悪心（2.6%）、嘔吐（1.9%）、疲労（1.2%）、頭痛（1.1%）であった（5.3.5.3.3 ISS Table 9.1.1）。

HO 患者に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述を以下に示す。

- RM-493-040 試験の主要解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの叙述を 5.3.5.1.1-1 CSR Section 14.3.3 に示す。
- RM-493-040 試験の主要解析（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から追加解析 1（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの叙述を 5.3.5.1.1-2 CSR Addendum 2 Section 3.5 に示す。
- RM-493-040 試験の追加解析 1（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）から追加解析 2（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの叙述を 5.3.5.1.1-3 CSR Addendum 3 Section 3.5 に示す。
- RM-493-030 試験の叙述を 5.3.5.2.1 CSR Section 14.3.3 に示す。
- RM-493-022 試験及び RM-493-042 試験の HO 患者では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至ったすべての有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.6A（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.1.7（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 8.4.1（LTE 試験の全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 8.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 8.2.1（全 RDO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 8.1.1（全参加者）に示した。

治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.8（RM-493-040 試験 二重盲検）、5.3.5.2.1 RM 493-030 CSR Listing 16.2.7.4（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 9.4.1（LTE 試験の全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 9.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 9.2.1（全 RDO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 9.1.1（全参加者）に示した。

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）

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 leading to study drug discontinuation	**5 (5.3)**	**3 (6.3)**	**2 (11.1)**	**0**	**13 (8.4)**	**142 (15.3)**	**175 (14.4)**
皮膚および皮下組織障害	**2 (2.1)**	**0**	**1 (5.6)**	**0**	**5 (3.2)**	**58 (6.3)**	**63 (5.2)**
皮膚色素過剰	2 (2.1)	0	1 (5.6)	0	4 (2.6)	54 (5.8)	59 (4.9)
胃腸障害	**2 (2.1)**	**0**	**0**	**0**	**3 (1.9)**	**36 (3.9)**	**52 (4.3)**
悪心	1 (1.1)	0	0	0	2 (1.3)	25 (2.7)	33 (2.7)
嘔吐	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	17 (1.8)	25 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (1.1)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**2 (1.3)**	**27 (2.9)**	**32 (2.6)**
疲労	0	0	0	0	0	13 (1.4)	15 (1.2)
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**4 (2.6)**	**17 (1.8)**	**21 (1.7)**
傾眠	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
頭痛	0	0	0	0	1 (0.6)	12 (1.3)	14 (1.2)

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 14.3.1.6A (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Table 14.3.1.7 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 8.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 8.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 8.2.1 (all patients with RDO), and 5.3.5.3.3 ISS Table 8.1.1 (all participants)

2.7.4.2.8.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

Setmelanotide 投与を受けた全参加者又は全 HO 患者の 1%以上に認められた治験薬の投与中断に至った有害事象の要約を表 2.7.4-11 に示す。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、本データカットオフ時点でも全 RDO 患者（15.9%）及び全参加者（13.7%）と比較して、全 HO 患者（31.6%）で高かった。RM-493-040 試験の二重盲検投与期間での治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群（8.3%）と比較して、setmelanotide 群（24.5%）で高かった。全参加者で最も発現割合が高かった治験薬の投与中断に至った有害事象は嘔吐及び悪心であり、全 HO 患者及び RM-493-040 試験の二重盲検投与期間での setmelanotide 群でも同様であった。

治験薬の投与中断に至ったすべての有害事象と同様に、治験薬と関連のある治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合も、RM-493-040 試験の二重盲検投与期間ではプラセボ群（2.6%）と比較して setmelanotide 群（11.1%）で高かった。全参加者で最もよくみられた治験薬と関連のある治験薬の投与中断に至った有害事象は、本データカットオフ時点でも嘔吐（2.6%）及び悪心（2.4%）であり、全 HO 患者（嘔吐 4.5%、悪心 5.2%）及び RM-493-040 試験の二重盲検投与期間での setmelanotide 群（嘔吐 4.9%、悪心 3.7%）でも同様であった。その他に、全参加者又は全 HO 患者の 1%以上に認められた治験薬と関連のある治験薬の投与中断に至った有害事象は高ナトリウム血症及び食欲減退であり、高ナトリウム血症の発現割合は全参加者が 0.2%（2 例）及び全 HO 患者が 1.3%（2 例）、食欲減退の発現割合は全参加者が 0.2%（3 例）及び全 HO 患者が 1.3%（2 例）であった。

治験薬の投与中断に至ったすべての有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.6.1（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM- 493-030 CSR Listing 16.2.7.1（RM-493-030 試験）、5.3.5.3.3 ISS Table 10.4.1（LTE 試験の全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 10.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 10.2.1（全 RDO 患者）及び 5.3.5.3.3 ISS Table 10.1.1（全参加者）に示した。

治験薬と関連のある治験薬の投与中断に至ったすべての有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.6.2（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Listing 16.2.7.1（試験 RM-493-030）、5.3.5.3.3 ISS Table 11.4.1（LTE 試験の全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 11.3.1（全 HO 患者）、5.3.5.3.3 ISS Table 11.2.1（全 RDO 患者）及び 5.3.5.3.3 ISS Table 11.1.1（全参加者）に示した。

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）

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 leading to study drug interruption	**23 (24.5)**	**4 (8.3)**	**5 (27.8)**	**5 (35.7)**	**49 (31.6)**	**147 (15.9)**	**166 (13.7)**
胃腸障害	**8 (8.5)**	**2 (4.2)**	**2 (11.1)**	**2 (14.3)**	**18 (11.6)**	**59 (6.4)**	**68 (5.6)**
嘔吐	5 (5.3)	2 (4.2)	0	2 (14.3)	8 (5.2)	31 (3.3)	36 (3.0)
悪心	4 (4.3)	0	2 (11.1)	0	8 (5.2)	26 (2.8)	29 (2.4)
腹痛	2 (2.1)	0	0	0	2 (1.3)	7 (0.8)	7 (0.6)
下痢	1 (1.1)	0	0	0	2 (1.3)	8 (0.9)	9 (0.7)
感染症および寄生虫症	**7 (7.4)**	**1 (2.1)**	**2 (11.1)**	**1 (7.1)**	**15 (9.7)**	**33 (3.6)**	**35 (2.9)**
インフルエンザ	2 (2.1)	0	0	1 (7.1)	4 (2.6)	5 (0.5)	5 (0.4)
虫垂炎	1 (1.1)	0	0	0	2 (1.3)	3 (0.3)	3 (0.2)
COVID-19	1 (1.1)	0	1 (5.6)	0	2 (1.3)	8 (0.9)	8 (0.7)
肺炎	0	0	0	0	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
代謝および栄養障害	**3 (3.2)**	**0**	**1 (5.6)**	**1 (7.1)**	**11 (7.1)**	**19 (2.0)**	**20 (1.6)**
脱水	1 (1.1)	0	1 (5.6)	1 (7.1)	4 (2.6)	6 (0.6)	7 (0.6)
低ナトリウム血症	2 (2.1)	0	0	1 (7.1)	4 (2.6)	4 (0.4)	4 (0.3)
高ナトリウム血症	2 (2.1)	0	0	0	3 (1.9)	3 (0.3)	3 (0.2)
食欲減退	0	0	0	0	2 (1.3)	4 (0.4)	4 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (2.1)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**6 (3.9)**	**23 (2.5)**	**30 (2.5)**
疲労	0	0	0	0	2 (1.3)	7 (0.8)	9 (0.7)
内分泌障害	**3 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**4 (2.6)**	**4 (0.4)**	**4 (0.3)**
急性副腎皮質機能不全	2 (2.1)	0	0	1 (7.1)	3 (1.9)	3 (0.3)	3 (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 14.3.1.6.1 (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.2.1 RM-493-030 CSR Listing 16.2.7.1 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 10.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 10.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 10.2.1 (all patients with RDO), and 5.3.5.3.3 ISS Table 10.1.1 (all participants).

2.7.4.2.9 特に注目すべき事象

本概要では、setmelanotide 投与でよくみられる有害事象（皮膚色素過剰関連事象、胃腸障害関連事象、過敏症関連事象、注射部位反応［ISR］関連事象）、MC4R 経路の機序に関連する可能性のある事象（性的興奮障害関連事象や高血圧など）、重度の肥満に関連するその他の事象（うつ病や自殺念慮を含む精神障害など）、並びに小児で発現し得る事象（成長及び身体発育に関連する事象や神経発達に関連する事象）を特に注目すべき事象と定義し、データを提示する。特に注目すべき事象の各カテゴリに該当する有害事象は、治験依頼者の医学専門家が有害事象の報告用語及び PT を評価し、特定した。

全参加者又は全 HO 患者の 3%以上に発現した特に注目すべき事象（治験薬との関連を問わない）を表 2.7.4-12 に示す。

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

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

すべての特に注目すべき事象を 5.3.5.3.3 Adhoc ISS Table 1（RM-493-040 試験の二重盲検投与期間）、5.3.5.3.3 Adhoc ISS Table 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）、及び 5.3.5.3.3 ISS Table 4.1.1（全参加者）に示した。

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）

ESI Category 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 ESI	**86 (91.5)**	**38 (79.2)**	**15 (83.3)**	**11 (78.6)**	**133 (85.8)**	**869 (93.7)**	**1092 (89.9)**
皮膚色素過剰関連事象	**55 (58.5)**	**5 (10.4)**	**6 (33.3)**	**4 (28.6)**	**86 (55.5)**	**700 (75.5)**	**826 (68.0)**
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)
雀卵斑	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	2 (1.3)	30 (3.2)	37 (3.0)
胃腸障害関連事象	**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)
胃食道逆流性疾患	3 (3.2)	2 (4.2)	0	0	4 (2.6)	33 (3.6)	38 (3.1)
注射部位反応関連事象	**51 (54.3)**	**26 (54.2)**	**5 (27.8)**	**4 (28.6)**	**63 (40.6)**	**504 (54.4)**	**584 (48.1)**
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)
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)
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)
精神障害関連事象	**25 (26.6)**	**14 (29.2)**	**1 (5.6)**	**4 (28.6)**	**40 (25.8)**	**260 (28.0)**	**286 (23.5)**
不眠症	3 (3.2)	0	0	0	4 (2.6)	47 (5.1)	54 (4.4)
うつ病	5 (5.3)	3 (6.3)	0	1 (7.1)	6 (3.9)	38 (4.1)	42 (3.5)
リビドー亢進	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.6)	43 (4.6)	43 (3.5)

ESI Category 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 (%)
不安	2 (2.1)	0	0	2 (14.3)	7 (4.5)	32 (3.5)	35 (2.9)
抑うつ症状	5 (5.3)	5 (10.4)	0	0	6 (3.9)	8 (0.9)	8 (0.7)
自殺念慮	0	0	0	1 (7.1)	6 (3.9)	19 (2.0)	19 (1.6)
性的興奮障害関連事象	**13 (13.8)**	**2 (4.2)**	**3 (16.7)**	**3 (21.4)**	**22 (14.2)**	**188 (20.3)**	**243 (20.0)**
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]	13 (8.4) [m]	60 (6.5) [n]	72 (5.9) [o]
リビドー亢進	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.6)	43 (4.6)	43 (3.5)
抑うつ関連事象	**12 (12.8)**	**10 (20.8)**	**0**	**1 (7.1)**	**15 (9.7)**	**69 (7.4)**	**73 (6.0)**
うつ病	5 (5.3)	3 (6.3)	0	1 (7.1)	6 (3.9)	38 (4.1)	42 (3.5)
抑うつ症状	5 (5.3)	5 (10.4)	0	0	6 (3.9)	8 (0.9)	8 (0.7)

Abbreviations: ESI=events of special interest; HO=hypothalamic obesity; LTE=long-term extension; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Affairs; 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 placebo-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 19.4%.

[n] Using the denominator of N=358 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 16.8%.

[o] Using the denominator of N=498 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 14.5%.

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: 5.3.5.3.3 Adhoc ISS Table 1 (Study RM-493-040 double-blind), 5.3.5.3.3 Adhoc ISS Table 2 (Study RM-493-030), 5.3.5.3.3 ISS Table 14.4.1 (all patients with HO in LTE), 5.3.5.3.3 ISS Table 14.3.1 (all patients with HO), 5.3.5.3.3 ISS Table 14.2.1 (all patients with RDO), 5.3.5.3.3 ISS Table 14.1.1 (all participants)

2.7.4.3 臨床検査値の評価

全 HO 患者又は全参加者の 2%以上に発現した臨床検査値異常（尿検査を除く）に関連する有害事象を表 2.7.4-13 に示す。

全般的に、臨床検査値異常に関連する有害事象の発現割合は全 RDO 患者及び全参加者と比較して、全 HO 患者では同程度かそれ以下であった。例外として、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、インスリン様成長因子減少が挙げられ、RM-493-040 試験の二重盲検投与期間ではこれらの有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して setmelanotide 群で高かった。ただし、ナトリウムの不均衡（増加及び減少）及びインスリン様成長因子減少は、HO 患者のように視床下部弓状核に器質的損傷を有する患者ではよくみられる。

すべての有害事象の要約を、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 2.7.4-13 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）

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 (%)
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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.1)	4 (8.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	3 (1.9)	34 (3.7)	37 (3.0)
貧血	2 (2.1)	0	1 (5.6)	1 (7.1)	7 (4.5)	28 (3.0)	30 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.1)	0	0	1 (7.1)	5 (3.2)	17 (1.8)	17 (1.4)
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)
高ナトリウム血症	5 (5.3)	1 (2.1)	0	0	7 (4.5)	8 (0.9)	8 (0.7)
インスリン様成長因子減少	4 (4.3)	0	0	0	6 (3.9)	6 (0.6)	6 (0.5)

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 14.3.1.2A (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).

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

過去に開発された MC4R の活性化を標的とした薬剤は主に経口剤であり、その臨床開発は一般的な肥満を対象としていた。全体として、これら初期の化合物は安全性上の問題により臨床試験で失敗したが、有効性も限定的であった。最も重要な安全性の問題は、作用機序に基づく心拍数の増加と血圧の上昇であり、特に MC4R 作動薬 LY2112688（Eli Lilly 社）ではすべての用量で心拍数及び血圧の上昇がみられた。

したがって、setmelanotide の心血管系パラメータへの影響は、主として血圧及び心拍数に対する影響の潜在的懸念を評価する目的で、非臨床及び臨床の両試験で広範に検討されてきた。アカゲザル及びカニクイザルを用いた研究で心血管テレメトリーデータが得られており、setmelanotide の使用に伴う血圧上昇及び心拍数増加のリスクは極めて低いことを強く支持している（モジュール 2.4）。

以下の 2 つの項では、データカットオフ日時点までに実施されたすべての臨床試験におけるバイタルサイン関連の有害事象の評価と、RM-493-040 試験の HO 患者の一部で実施した 24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）のデータを示す。

2.7.4.4.1.1 バイタルサインに関連する有害事象

全 HO 患者で 1 例以上に認められたバイタルサイン異常に関連する有害事象を表 2.7.4-14 に示す。

バイタルサイン異常に関連する有害事象の発現割合は、本データカットオフ時点でもすべての集団（全 HO 患者、全 RDO 患者、全参加者）で低かった。特に、高血圧及び血圧上昇の発現割合は、全 HO 患者を含む setmelanotide 投与を受けた 3 つの集団のすべてで、プラセボ投与を受けた HO 患者と比較してやや低かった。

すべての有害事象の要約を 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）及び 5.3.5.3.3 ISS Table 4.1.1（全参加者）に示した。

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）

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 (%)
高血圧	2 (2.1)	2 (4.2)	0	0	2 (1.3)	28 (3.0)	29 (2.4)
血圧上昇	1 (1.1)	1 (2.1)	0	0	2 (1.3)	8 (0.9)	10 (0.8)
徐脈	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	4 (2.6)	9 (1.0)	9 (0.7)
低血圧	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	5 (3.2)	8 (0.9)	8 (0.7)
頻脈	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	3 (1.9)	8 (0.9)	8 (0.7)
洞性徐脈	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	3 (0.3)	3 (0.2)
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)
心拍数減少	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 14.3.1.2A (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).

2.7.4.4.1.2 RM-493-040 試験での 24 時間自由行動下血圧測定

RM-493-040 試験では、北米及び欧州の一部の実施医療機関で、4 歳以上の患者を対象に実施医療機関外で ABPM を実施した。ABPM では、24 時間にわたって 30 分間隔で血圧（収縮期及び拡張期）と心拍数を測定した。ABPM 測定では、Day 1 の前、Week 24 及び EOT に患者に 24 時間モニターを装着することを求めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ以降、ABPM の結果に変化はなかった。完全性のため、新薬承認申請時の結果を以下に示す。

24 時間 ABPM の結果は、実施医療機関で実施したバイタルサイン測定の結果と一致しており、setmelanotide 群ではプラセボ群と比較して収縮期血圧（平均値）の低下は小さく、心拍数（平均値）の低下は大きいことが示唆された（表 2.7.4-15）。Setmelanotide が高血圧を引き起こすことを示唆するデータは認められなかった。

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）

Parameter	Statistic	Setmelanotide QD (N=94)	Placebo QD (N=48)
24-Hour Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	35	13
	Mean (SD)	-1.25 (5.707)	-0.03 (11.597)
	Median	-0.61	0.68
	Min, Max	-11.5, 8.6	-34.3, 13.6
24-Hour Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	35	13
	Mean (SD)	-1.49 (8.855)	2.25 (9.558)
	Median	-1.69	3.31
	Min, Max	-19.9, 17.6	-21.7, 15.1
24-Hour Heart Rate (bpm)	n	35	13
	Mean (SD)	-7.81 (15.043)	-2.49 (10.654)
	Median	-6.86	-0.72
	Min, Max	-53.9, 16.0	-34.7, 7.4
24-Hour Pulse Pressure (mmHg)	n	35	13
	Mean (SD)	-0.24 (5.620)	2.28 (5.761)
	Median	-0.07	2.18
	Min, Max	-15.2, 9.0	-6.0, 12.7
24-Hour Mean Arterial Pressure (mmHg)	n	35	13
	Mean (SD)	-1.22 (5.536)	-0.39 (11.706)
	Median	-0.53	0.79
	Min, Max	-12.2, 8.8	-35.0, 12.8

Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; QD=once daily; SD=standard deviation.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.11.

2.7.4.4.2 身体所見

RM-493-040 試験の全期間にわたる身長測定及び Tanner 分類の確認により、すべての小児 HO 患者で正常な身長の増加と第二次性徴の進行が認められた。

2.7.4.4.3 QTc 試験

Setmelanotide を治療用量及び治療用量より高用量で投与したときの Fridericia 法で補正した QT

（QTcF）間隔への影響を特異的に評価するための臨床試験（RM-493-032 試験）を実施した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ以降、QTcF 間隔への影響の結果に変化はなかった。完全性のため、試験方法及び新薬承認申請時に示した安全性結果の要約を以下に示す。

試験デザイン及び試験方法：本試験は setmelanotide 皮下投与による QT 間隔延長のリスクを評価する目的で実施された。本試験は、プラセボ及び実薬対照を用いた二重盲検、無作為化、並行群間、3 群試験であり、治療用量及び治療用量より高用量で setmelanotide（IMCIVREE）を皮下投与したときの QTcF 間隔に対する潜在的な影響をプラセボと比較して評価した。約 72 例の 18～50 歳の健康被験者を以下の 3 投与群のいずれかに組み入れた。

- Group 1：Setmelanotide 皮下投与、プラセボ経口投与（Day 10 及び Day 16）
- Group 2：プラセボ皮下投与、モキシフロキサシン経口投与（Day 10）、プラセボ経口投与（Day 16）
- Group 3：プラセボ皮下投与、プラセボ経口投与（Day 10）、モキシフロキサシン経口投与（Day16）

治験薬の投与方法は以下のとおりであった。

- Setmelanotide 皮下投与： 2 mg を 7 日間、その後 3、5、7 mg を各 3 日間皮下注射
- プラセボ皮下投与（setmelanotide に対するプラセボ）：プラセボを 16 日間皮下注射
- モキシフロキサシン経口投与：モキシフロキサシン 400 mg の単回経口投与
- プラセボ経口投与（モキシフロキサシンに対するプラセボ）：プラセボ単回経口投与

Setmelanotide の心血管系安全性評価の主要判定基準は、setmelanotide 濃度に関連するベースライン及びプラセボからの QTcF 間隔の変化（ΔΔQTcF）と定義し、ΔΔQTcF の最大値の 90%信頼区間（CI）の上限が 10 ミリ秒未満であれば、有意な補正 QT（QTc）延長はないと判断した。

安全性の結果

- 治療用量よりも高用量（7 mg）を投与したとき、モデルで予測した最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均値での ΔΔQTcF の 90% CI の上限は 10 msec を超えず、本 thorough QT/QTc 試験の結果は陰性であった。
- いずれの投与群でも 450 msec を超える QTcF、30 msec を超えるベースラインからの変化は認められなかった。
- モキシフロキサシンの C_{max} の幾何平均値での ΔΔQTcF への影響をモデルで予測した結果、90% CI の下限は、Day 10 及び Day 16 のいずれでも 5 msec を超え、本試験が十分な分析感度を有することが示された。
- 本試験から安全性上の重要な懸念は認められず、全体的な安全性プロファイルは他の setmelanotide を用いた臨床試験と同様であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢

全 RDO 患者及び全参加者を対象に年齢別の有害事象を評価した。年齢別の部分集団解析の要約表を付録 B に示す。

Setmelanotide 投与を受けた全参加者（987 例）で発現割合が 5%以上の有害事象を、全体及び年齢区分別（2 歳以上 6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）に表 2.7.4-16 に示す。

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

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）

System Organ Class Preferred Term	Age 2 to <6 years (N=15) n (%)	Age 6 to <12 years (N=149) n (%)	Age 12 to <18 years (N=243) n (%)	Age ≥18 years (N=808) n (%)	Overall (N=1215) n (%)
Number of participants with at least 1 TEAE	**15 (100.0)**	**144 (96.6)**	**235 (96.7)**	**758 (93.8)**	**1152 (94.8)**
皮膚および皮下組織障害	**14 (93.3)**	**125 (83.9)**	**189 (77.8)**	**546 (67.6)**	**874 (71.9)**
皮膚色素過剰	11 (73.3)	112 (75.2)	181 (74.5)	487 (60.3)	791 (65.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**14 (93.3)**	**104 (69.8)**	**153 (63.0)**	**450 (55.7)**	**721 (59.3)**
注射部位紅斑	3 (20.0)	61 (40.9)	64 (26.3)	202 (25.0)	330 (27.2)
注射部位そう痒感	6 (40.0)	43 (28.9)	51 (21.0)	155 (19.2)	255 (21.0)
注射部位疼痛	1 (6.7)	40 (26.8)	43 (17.7)	118 (14.6)	202 (16.6)
注射部位硬結	3 (20.0)	35 (23.5)	48 (19.8)	112 (13.9)	198 (16.3)
疲労	4 (26.7)	15 (10.1)	38 (15.6)	123 (15.2)	180 (14.8)
注射部位内出血	5 (33.3)	26 (17.4)	17 (7.0)	64 (7.9)	112 (9.2)
注射部位浮腫	2 (13.3)	26 (17.4)	27 (11.1)	55 (6.8)	110 (9.1)
注射部位反応	1 (6.7)	12 (8.1)	26 (10.7)	30 (3.7)	69 (5.7)
発熱	5 (33.3)	23 (15.4)	18 (7.4)	21 (2.6)	67 (5.5)
胃腸障害	**12 (80.0)**	**103 (69.1)**	**161 (66.3)**	**465 (57.5)**	**741 (61.0)**
悪心	3 (20.0)	56 (37.6)	99 (40.7)	344 (42.6)	502 (41.3)
嘔吐	10 (66.7)	47 (31.5)	58 (23.9)	162 (20.0)	277 (22.8)
下痢	3 (20.0)	32 (21.5)	50 (20.6)	96 (11.9)	181 (14.9)
腹痛	2 (13.3)	18 (12.1)	40 (16.5)	46 (5.7)	106 (8.7)
上腹部痛	0	18 (12.1)	29 (11.9)	33 (4.1)	80 (6.6)
感染症および寄生虫症	**15 (100.0)**	**86 (57.7)**	**125 (51.4)**	**280 (34.7)**	**506 (41.6)**
上気道感染	4 (26.7)	29 (19.5)	33 (13.6)	51 (6.3)	117 (9.6)
上咽頭炎	6 (40.0)	25 (16.8)	40 (16.5)	53 (6.6)	124 (10.2)
COVID-19	3 (20.0)	19 (12.8)	29 (11.9)	66 (8.2)	117 (9.6)
インフルエンザ	3 (20.0)	20 (13.4)	14 (5.8)	33 (4.1)	70 (5.8)
神経系障害	**6 (40.0)**	**60 (40.3)**	**112 (46.1)**	**288 (35.6)**	**466 (38.4)**
頭痛	3 (20.0)	45 (30.2)	89 (36.6)	221 (27.4)	358 (29.5)
浮動性めまい	2 (13.3)	13 (8.7)	23 (9.5)	53 (6.6)	91 (7.5)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (13.3)**	**28 (18.8)**	**65 (26.7)**	**181 (22.4)**	**276 (22.7)**
背部痛	0	9 (6.0)	23 (9.5)	57 (7.1)	89 (7.3)

System Organ Class **Preferred Term**	Age 2 to <6 years (N=15) n (%)	Age 6 to <12 years (N=149) n (%)	Age 12 to <18 years (N=243) n (%)	Age ≥18 years (N=808) n (%)	Overall (N=1215) n (%)
関節痛	1 (6.7)	7 (4.7)	19 (7.8)	48 (5.9)	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）	**6 (40.0)**	**50 (33.6)**	**77 (31.7)**	**161 (19.9)**	**294 (24.2)**
メラノサイト性母斑	6 (40.0)	45 (30.2)	69 (28.4)	133 (16.5)	253 (20.8)
生殖系および乳房障害	**3 (20.0)**	**23 (15.4)**	**51 (21.0)**	**194 (24.0)**	**271 (22.3)**
勃起増強	1 (6.7)[a]	9 (6.0)[b]	22 (9.1)[c]	40 (5.0)[d]	72 (5.9)[e]
自発陰茎勃起	1 (6.7)[f]	5 (3.4)[g]	6 (2.5)[h]	55 (6.8)[i]	67 (5.5)[j]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9 (60.0)**	**59 (39.6)**	**49 (20.2)**	**117 (14.5)**	**234 (19.3)**
咳嗽	4 (26.7)	24 (16.1)	25 (10.3)	38 (4.7)	91 (7.5)
代謝および栄養障害	**8 (53.3)**	**22 (14.8)**	**44 (18.1)**	**132 (16.3)**	**206 (17.0)**
食欲減退	1 (6.7)	2 (1.3)	9 (3.7)	72 (8.9)	84 (6.9)

Abbreviations: QD=once daily; TEAE=treatment-emergent adverse event.
[a] Using the denominator of N=9 for males, the percentage of setmelanotide-treated participants with erection increased is 11.1%.
[b] Using the denominator of N=67 for males, the percentage of setmelanotide-treated participants with erection increased is 13.4%.
[c] Using the denominator of N=117 for males, the percentage of setmelanotide-treated participants with erection increased is 18.8%.
[d] Using the denominator of N=305 for males, the percentage of setmelanotide-treated participants with erection increased is 13.1%.
[e] Using the denominator of N=498 for males, the percentage of setmelanotide-treated participants with erection increased is 14.5%.
[f] Using the denominator of N=9 for males, the percentage of setmelanotide-treated participants with spontaneous penile erection is 11.1%.
[g] Using the denominator of N=67 for males, the percentage of setmelanotide-treated participants with spontaneous penile erection is 7.5%.
[h] Using the denominator of N=117 for males, the percentage of setmelanotide-treated participants with spontaneous penile erection is 5.1%.
[i] Using the denominator of N=305 for males, the percentage of setmelanotide-treated participants with spontaneous penile erection is 18.0%.
[j] Using the denominator of N=498 for males, the percentage of setmelanotide-treated participants with spontaneous penile erection is 13.5%.
Source: 5.3.5.3.3 ISS Table 4.1.1 (all participants overall) and 5.3.5.3.3 ISS Table 4.1.2 (all participants by age)

2.7.4.5.1.2 性別

全 RDO 患者及び全参加者を対象に性別の有害事象を解析した。性別の部分集団解析の要約表を付録 B に示す。

Setmelanotide 投与を受けた全参加者での setmelanotide の有害事象プロファイルは性別を問わず概ね同様であったが、器官別大分類（SOC）の「生殖系及び乳房障害」及び「胃腸障害」では性別による差が認められた。「生殖系及び乳房障害」に分類される有害事象の発現割合は、女性（17.3%）と比較して男性（29.5%）で高く、この差は主に男性に認められた勃起増強（14.5%）及び自発陰茎勃起（13.5%）に起因する。「胃腸障害」に分類される有害事象の発現割合は、男性（52.6%）と比較して女性（66.8%）で高く、この差は主に男性と比較して女性で悪心（それぞれ 32.3%、47.6%）及び嘔吐（それぞれ 18.9%、25.5%）が多く認められたことに起因する（5.3.5.3.3 ISS Table 4.1.3）。これらの事象はいずれも setmelanotide の安全性プロファイルで既知の事象である。

2.7.4.5.1.3 人種

全 RDO 患者及び全参加者を対象に人種別の有害事象を解析した。人種別の部分集団解析の要約表を付録 B に示す。なお、本解析では「日本人」は独立した人種とみなさず、日本人患者の人種は「アジア人」に含めた。日本人 HO 患者 12 例の部分集団解析の結果は 2.7.4.6 項に示す。

全参加者の大部分は白人（871 例）であったが、有害事象プロファイルは黒人又はアフリカ系アメリカ人（204 例）と概ね同様であった。その他の人種でも同様の傾向が示されたが、部分集団ごとの被験者数が少なく、十分な比較ができなかった（5.3.5.3.3 ISS Table 4.1.4）。

2.7.4.5.1.4 民族

全 RDO 患者及び全参加者を対象に民族別の有害事象を解析した。民族別の部分集団解析の要約表を付録 B に示す。

全参加者の大部分は非ヒスパニック系／非ラテン系（980 例）であったが、有害事象プロファイルはヒスパニック系／ラテン系（192 例）と概ね一致していた（5.3.5.3.3 ISS Table 4.1.5）。その他の一部の参加者では、民族が報告なし又は不明であった。

2.7.4.5.1.5 臓器機能不全

2.7.4.5.1.5.1 腎障害

Setmelanotide は尿中に排泄され、約 39%が未変化体として排泄される（RM-493-026 試験）（2.7.2.2.1.1.2.6 項）。In vitro でのエビデンスにより、setmelanotide はヒト肝ミクロソーム、腎ミクロソーム又は肝細胞で代謝されないことが示された。初期の母集団薬物動態（PK）解析では、軽度（クレアチニンクリアランス 60～90 mL/分）の腎機能障害患者で見かけのクリアランス（CL/F）が低い傾向が示された（2.7.2.3.3.1 項）。この結果に基づき、腎機能障害により setmelanotide の全身及び腎クリアランスが低下すると予想されたため、腎機能障害の程度が PK

に及ぼす影響を臨床試験で評価した（RM-493-029 試験）。

RM-493-029 試験では、正常腎機能の健康被験者及び MC4R 経路に既知の障害がない軽度、中等度、高度の腎機能障害を有する被験者に、setmelanotide N-（カルボニルーメトキシポリエチレングリコール 2000）-1,2-ジステアロイル-グリセロ-3-フォスフォエタノールアミン（mPEG-DSPE）を 0.5、1.0 又は 2.0 mg で単回投与し、PK を評価した。腎機能障害の重症度が異なる被験者でも、C_{max}、最高濃度到達時間（t_{max}）、見かけの分布容積（V/F）及びタンパク結合は同様であった。一方で、setmelanotide のクリアランスは軽度、中等度、高度の腎機能障害でそれぞれ約 12%、26%、49%低下した。半減期は腎機能が悪化するにつれて延長し、正常腎機能では平均値が約 13 時間、高度腎機能障害では約 24 時間であった。全身曝露［setmelanotide の用量で調整した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）］は腎機能が低下するほど高値となった。これらの結果は 2.7.2.2.1.3.1.1 項に示す。

これらの所見に基づき、腎機能を（他の因子とともに）母集団 PK モデルに含めた。解析結果は 2.7.2.3.3 項に示す。これらの結果から、腎機能障害患者には用量調整を実施することが望ましいと考えられた（2.5.3.3 項）。

2.7.4.5.1.5.2 肝障害

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ以降、肝障害に関する新たな情報はなかった。

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

2.7.4.5.1.6 その他の集団

本概要に記載した集団以外で setmelanotide は検討していない。

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因の評価は実施しなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ以降、肝障害に関する新たな情報は得られなかった。

Rhythm 社は setmelanotide のヒトでの薬物相互作用試験を実施していない。Setmelanotide は in vitro でチトクローム P450（CYP）3A の非常に弱い阻害剤であることが示され、その他の CYP の酵素活性に影響はなかった（2.7.2.3.4.1 項）。したがって、setmelanotide が併用薬の代謝を阻害する可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊娠時の使用

Setmelanotide の臨床開発プログラムでは、新薬承認申請時に setmelanotide 投与中に 2 例、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ以降に市販後安全性試験（PASS）で 1 例の妊娠が報告されたが、いずれも HO 患者ではなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の解析以降に新たに認められた setmelanotide 投与患者での妊娠

PASS で報告された POMC 欠損による肥満を有する患者（3[redacted] 歳女性）は、妊娠していることを知らずに setmelanotide の投与を開始した。妊娠検査で陽性が判明し、患者は setmelanotide の用量を 3 mg から 1 mg QD 投与に減量し、妊娠期間中は 1～2 mg QD 投与で setmelanotide を継続した［不明な理由により setmelanotide を中止した約 4 週間（妊娠約 31～35 週）を除く。投与再開時の用量は報告されていない］。妊娠 39 週目に、患者は自然分娩し、合併症又は先天異常は認められなかった。新生児の APGAR スコアは 10 であり、出生時の身長は 48 cm、体重は 2940 g であった。

新薬承認申請時に認められた setmelanotide 投与患者での妊娠

POMC 欠損による肥満を有する患者（2[redacted] 歳女性）は、血清妊娠検査で妊娠陽性が確認される前に setmelanotide の投与を 55 回受けていた。妊娠は 8 日後に選択的に中絶され、その 4 日後に setmelanotide を再開した。しかし、約 2 週間後に中絶の成功を確認する尿検査で中絶不成功の可能性が示唆され、setmelanotide 投与を中止した。Setmelanotide の投与中止から 5 日後、再度の尿検査で中絶の成功が確認された。妊娠は中絶されたため、setmelanotide の胎児への影響は不明である。

POMC 欠損による肥満を有する患者（2[redacted] 歳女性）は、家庭用尿妊娠検査で妊娠陽性が確認されるまでに setmelanotide の投与を 904 回受けていた。患者は直ちに治験薬を投与中止し、翌日に妊娠を報告した。患者は正期産（在胎 37 週以上）で健康な児を出産した。妊娠中及び分娩時の合併症はなかった。

2.7.4.5.4.2 授乳時の使用

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ以降、母乳を介した setmelanotide 曝露の可能性がある 1 例が報告された。本症例は、2.7.4.5.4.1 項に記載した、妊娠期間中に setmelanotide の投与を継続した 1 例であり、患者は出産後の 2 日間も setmelanotide の投与を継続し、新生児に授乳した。母乳中への setmelanotide 蓄積のリスクのため、授乳を中止した。新生児に関する追加情報は得られなかった。

Setmelanotide 又はその代謝物のヒト乳汁中への移行、授乳児への影響、乳汁分泌への影響に関する情報はない。しかし、離乳前の授乳期に setmelanotide を投与したラットでは setmelanotide が低濃度で乳汁中に移行した。新生児／乳児へのリスクは除外できない。

本剤は 1 mL あたりベンジルアルコールを 10 mg 含有する。妊娠中又は授乳中の患者には、添加剤ベンジルアルコールに起因する潜在的なリスク（時間とともに蓄積して代謝性アシドーシ

スを引き起こす可能性）について注意喚起すべきである。

2.7.4.5.5 過量投与

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 3 件の setmelanotide の偶発的過量投与及び 1 件のプラセボの偶発的過量投与（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点では盲検下であった）が報告された。これらの過量投与には、TEAE として報告されなかった新たな setmelanotide の 1 件を含む。

新薬承認申請後に新たに認められた setmelanotide の過量投与

PCSK1 欠損症を有する患者[redacted]（1[redacted]歳）は、setmelanotide の投与を受けていた。治験薬の誤投与による偶発的過量投与が発生し、Day 104 に 5 mg が投与された。規定用量は報告されなかった。当該過量投与は TEAE としては記録されなかったが、用量変更フォームに偶発的過量投与として記録された。

新薬承認申請時に認められた setmelanotide の過量投与

患者[redacted]は 1[redacted]歳の HO 患者であり、setmelanotide 投与を受けていた。用量漸増期間に治験薬の誤投与による偶発的過量投与が発生し、Day 6 に 0.5 mg ではなく 4 mg が投与された。過量投与に起因する有害事象の報告はなかった。

患者[redacted]は 1[redacted]歳の POMC/PCSK1 患者であり、setmelanotide 投与を受けていた。用量漸増期間に治験薬の誤投与による偶発的過量投与が発生し、Day 3 に 0.5 mg ではなく 5 mg が投与された。その後、患者には軽度の嘔吐及び頭痛が発現し、同日中に消失した。

新薬承認申請時に認められたプラセボの過量投与（盲検解除後データ）

患者[redacted]は[redacted]歳の SH2B1 遺伝子変異を有する患者であり、プラセボ投与を受けていたが、治験薬の誤投与による偶発的過量投与が発生した。Day 1 にプラセボ 1 mg ではなく 10 mg が投与され、過量投与による注射部位の紅斑、Day 2 に過量投与による注射部位のそう痒が記録され、それぞれ「注射部位紅斑」及び「注射部位そう痒感」の PT にコード化された。いずれの事象もグレード 1（軽度）で、治験薬の投与中断後に回復した（Day 15）。これらの事象により治験薬の投与は中断され、Day 11 にプラセボ 1 mg の投与が再開された。

2.7.4.5.6 薬物乱用

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ以降、薬物乱用の可能性に関する新たな情報は得られていない。

治験依頼者は setmelanotide の薬物乱用の可能性を評価する臨床試験を実施していない。市販後も setmelanotide に乱用の可能性を示唆するシグナルは認められていない。

陰茎勃起／性的興奮及び体重減少という薬理作用に基づく乱用の可能性はあるが、依存性薬物でみられるような薬物依存によるものではないと考えられる。

非 RDO の参加者での、陰茎勃起／性的興奮及び体重減少では、乱用の可能性に関する議論に適用される考慮事項が異なる。

陰茎勃起／性的興奮の発現は予測不可能で発現割合は低く、潜在的な乱用者が望む効果とは

一致しない。これに対し、バイアグラのような勃起不全治療薬は一貫した効果を示す。さらに、バイアグラ乱用の主な原因の一つはインターネット薬局で低価格で入手できることである。Setmelanotide は勃起不全治療薬と競争力のある価格設定にはならず、インターネット薬局での入手もできない。

Setmelanotide はまれな遺伝性及び症候性の肥満疾患を適応とする。各バイアルには setmelanotide 10 mg が含まれ、約 5 回分、1 週間未満の治療量である。さらに、体重減量目的での setmelanotide 乱用の抑止として毎日の注射が必要であることが挙げられる。Setmelanotide は一般的な肥満患者を対象とした試験が行われ、BMI の 1%～3%の低下が認められた。MC4R 経路のシグナル伝達に障害のない患者では効果がわずかであるため、適応外使用のリスクは極めて低いと評価している。

2.7.4.5.7 離脱及び反跳現象

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ以降、離脱及び反跳現象に関する新たな情報は得られていない。

6 歳以上の POMC 及び LEPR 患者を対象としたピボタル試験で、非盲検期間（10 週間）に体重減少がみられた患者で setmelanotide を投与中止したところ、プラセボ投与期間（4 週間）に体重が増加し、空腹感スコアの平均値が上昇した。しかし、極端に体重が増加するリバウンドに関するエビデンスはない。

2.7.4.5.8 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

感覚や協調運動、その他、自動車運転や機械操作能力を低下させたり精神機能を障害したりする要因に関連する安全性上の所見は認められていない。

2.7.4.6 日本人集団の部分集団解析（RM-496-040 試験）

2.7.4.6.1 医薬品への曝露

2.7.4.6.1.1 参加者の内訳

ピボタル試験である RM-493-040 試験に組み入れられた日本人 HO 患者 12 例のうち、データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 11 例（91.7%）が二重盲検投与期間を完了した。日本人患者のうち 1 例（setmelanotide 群、12.5%）が早期に治験薬投与を中止し、その後治験責任医師の判断で試験を中止した（表 2.7.4-17）。

二重盲検投与期間では、投与中止割合は、全体集団では setmelanotide 群（10.6%）及びプラセボ群（12.5%）で同程度であり、日本人集団ではプラセボ群（0%）と比較して setmelanotide 群（12.5%）で高かった。日本での試験開始は非日本人患者の組入れの後であったため、二重盲検投与期間の治験薬投与を継続中の被験者は日本人患者のみであった。

- 注：本試験では、日本を含む複数地域での販売承認申請を支援する統計解析や文書作成のため、治験依頼者の特定の担当者はすべての治療割付について二重盲検投与期間の完了前

に盲検解除されているが、いかなる担当者を盲検解除する前にも厳格な盲検解除計画が文書化・実施された。試験の妥当性と信頼性を維持するため、試験実施に不可欠な治験依頼者の担当者（例：メディカル及び臨床開発の担当者）は、個々の患者レベルのデータ及び治療割付について盲検を維持された。さらに、すべての患者とすべての施設スタッフ、並びに契約に基づき本試験のメディカル及び/又は臨床開発に関連する担当者も、RM-493-040試験のすべての患者レベルのデータ及び治療割付について二重盲検投与期間の完了まで盲検を維持された。

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間の患者の内訳の要約は、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.1.1C（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.1.1（全体集団）に示した。個々の患者の試験実施状況は 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Listing 16.2.1.1.1 に示す。