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）

Disposition	All Japanese Patients in RM-493-040		All Patients in RM-493-040	
	Setmelanotide (N=8) n (%)	Placebo (N=4) n (%)	Setmelanotide (N=94) n (%)	Placebo (N=48) n (%)
Treatment Disposition				
Ongoing	0	0	0	0
Completed [a]	7 (87.5)	4 (100.0)	84 (89.4)	42 (87.5)
Discontinued	1 (12.5)	0	10 (10.6)	6 (12.5)
Primary Reason for Treatment Discontinuation				
Adverse Event	0	0	5 (5.3)	3 (6.3)
Non-Compliance with Study Drug Regimen	0	0	0	0
Protocol Deviation	0	0	0	0
Withdrawal by Patient	1 (12.5)	0	5 (5.3)	2 (4.2)
Lost to Follow-Up	0	0	0	0
Noncompliance with Instructions	0	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian	0	0	0	1 (2.1)
Study Disposition				
Ongoing	0	0	0	0
Completed	7 (87.5)	4 (100.0)	84 (89.4)	44 (91.7)
Discontinued	1 (12.5)	0	10 (10.6)	4 (8.3)
Primary Reason for Study Discontinuation				
Adverse Event	0	0	3 (3.2)	2 (4.2)
Death	0	0	1 (1.1)	0
Lack of Efficacy	0	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0	0
Non-Compliance with Study Drug	0	0	0	0
Physician Decision	1 (12.5)	0	1 (1.1)	0
Protocol Deviation	0	0	0	0
Site Terminated by Sponsor	0	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0	0	0
Withdrawal by Parent/Guardian	0	0	1 (1.1)	1 (2.1)
Withdrawal by Participant	0	0	4 (4.3)	1 (2.1)
Other	0	0	0	0

[a] Completed treatment designates patients who completed the 52-week, double-blind period of treatment.

Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.1.1C (all Japanese patients double-blind) and 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.1.1 (all patients double-blind).

2.7.4.6.1.2 全般的な曝露状況

表 2.7.4-18 に示すとおり、治験薬の平均投与期間及び総投与回数は日本人集団と全体集団で同程度であり、また日本人集団及び全体集団のいずれでも、setmelanotide 群とプラセボ群で同程度であった。一方、全体集団及び日本人集団のいずれもプラセボ群と比較して setmelanotide 群での総投与量がわずかに少なく、これは部分的には setmelanotide よりプラセボの忍容性が良好であったことに起因する可能性がある。

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間の曝露状況は、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.4.1C（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.4.1（全体集団）に示した。

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）

Parameter Statistic	All Japanese Patients in RM-493-040		All Patients in RM-493-040	
	Setmelanotide (N=8)	Placebo (N=4)	Setmelanotide (N=94)	Placebo (N=48)
Treatment Duration (weeks)				
n	8	4	94	48
Mean (SD)	52.55 (13.538)	56.07 (1.763)	55.18 (12.239)	54.96 (12.764)
Median	57.07	55.21	59.00	59.00
Min, Max	19.4, 59.3	55.1, 58.7	4.7, 62.1	3.3, 64.6
Total Dose Received (mg)				
n	8	4	94	48
Mean (SD)	805.17 (378.489)	995.38 (152.344)	783.58 (344.046)	955.69 (293.308)
Median	880.00	1047.75	861.00	1070.00
Min, Max	191.8, 1181.5	772.0, 1114.0	18.0, 1203.5	28.5,1208.0
Number of doses administered				
n	8	4	94	48
Mean (SD)	343.5 (93.75)	345.0 (51.19)	326.5 (91.26)	334.8 (97.12)
Median	378.5	362.5	357.5	373.5
Min, Max	136, 411	270, 385	32, 420	22, 418

Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.4.1C (all Japanese patients double-blind) and 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.4.1 (all patients double-blind).

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

Setmelanotide を投与された日本人患者の過半数が女性（87.5%）であり、これは RM-493-040 試験の全 HO 患者（表 2.7.4-19）並びに setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者、全 RDO 患者及び全参加者の集団（表 2.7.4-4）と同様であった。RM-493-040 試験のプラセボ群では、日本人患者の男女比は同じ（各 2 例）であった。

他の HO 患者集団（RM-493-040 試験の全体集団を含む）と異なり、RM-493-040 試験の日本人集団は 18 歳以上が多数を占めた。試験の適格性要件どおり、日本人患者はすべて BMI が 30 kg/m^2 以上であった。

人口統計学的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 14.1.2.1.1C（全日本人患者）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.2.1.1（全患

者）に示した。

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）

Demographic or Characteristic	All Japanese Patients in RM-493-040		All Patients in RM-493-040	
	Setmelanotide (N=8)	Placebo (N=4)	Setmelanotide (N=94)	Placebo (N=48)
Sex, n (%)				
Male	1 (12.5)	2 (50.0)	40 (42.6)	17 (35.4)
Female	7 (87.5)	2 (50.0)	54 (57.4)	31 (64.6)
Age, n (%)				
4 to <6 years[a]	0	0	2 (2.1)	2 (4.2)
6 to <12 years	0	0	18 (19.1)	10 (20.8)
12 to <18 years	0	1 (25.0)	29 (30.9)	15 (31.3)
2 to <18 years	0	1 (25.0)	49 (52.1)	27 (56.3)
≥18 years	8 (100.0)	3 (75.0)	45 (47.9)	21 (43.8)
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	8 (100.0)	4 (100.0)	11 (11.7)	5 (10.4)
Black or African American	0	0	6 (6.4)	1 (2.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
White	0	0	71 (75.5)	36 (75.0)
Other	0	0	6 (6.4)	6 (12.5)
Not Reported	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	0	0	8 (8.5)	8 (16.7)
Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	4 (100.0)	85 (90.4)	40 (83.3)
Not reported	0	0	0	0
Missing/Unknown	0	0	1 (1.1)	0
Body Mass Index (kg/m^2)				
n	8	4	94	48
Mean (SD)	37.71 (8.570)	32.33 (0.997)	36.04 (9.180)	36.35 (8.768)
Median (Min, Max)	34.25 (31, 56)	32.36 (31, 34)	33.99 (21, 69)	34.55 (21, 70)

Abbreviations: Max=maximum; Min=minimum; SD=standard deviation.
Source: 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.2.1.1C (all Japanese patients), 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.1.2.1.1 (all patients), and 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Listing 16.2.2.

2.7.4.6.2 有害事象

2.7.4.6.2.1 比較的よくみられた有害事象

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に発現した比較的よくみられた（setmelanotide 群の全体集団で発現割合が 5%以上又は日本人患者で 2 例以上に発現）有害事象を治験薬と関連のある有害事象と併せて表 2.7.4-20 に示す。

日本人集団での 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 RM-493-040 試験の全体集団を含む既知の setmelanotide の有害事象プロファイルと同様であった。予想されたとおり、Setmelanotide と一般的に関連がある事象（例：皮膚色素過剰、悪心、嘔吐）の

発現割合は、日本人集団でもプラセボ群と比べて setmelanotide 群で高く、治験薬と関連のある有害事象でも同様であった。この群間差は、RM-493-040 試験の全体集団でも認められた。また、メラノサイト性母斑及び勃起増強も setmelanotide と関連のある事象であり、RM-493-040 試験では setmelanotide 群の全体集団で（プラセボ群と比較して）発現割合が高かったが、setmelanotide 群の日本人集団では同様の傾向は認められなかった。これは、本試験で投与を受けた日本人患者が少数であることに起因する可能性がある。

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に発現したすべての有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2C（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2A（全体集団）に示した。二重盲検投与期間に発現し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 14.3.1.3C（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.3A（全体集団）に示した。

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）

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

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

Abbreviations: HO=hypothalamic obesity; QD=once daily; TEAE=treatment-emergent adverse event.

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

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

2.7.4.6.2.2 グレード 3 以上の有害事象

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間では、全体集団の setmelanotide 群で最も多くみられたグレード 3 以上の有害事象は副腎機能不全であり、3 例（3.2%）に発現した。そのうち 2 例は日本人患者であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の解析以降、日本人患者で新たに発現したグレード 3 以上の有害事象はなかった。Setmelanotide 群の日本人 2 例に計 3 件のグレード 3 以上の有害事象が発現した。1 例では蜂巣炎と副腎機能不全が併発し、いずれもグレード 3 以上の有害事象かつ重篤な有害事象であった（2.7.4.6.2.4 項）。本試験では、本事象以外にグレード 3 以上の蜂巣炎は報告されなかった。もう 1 例ではグレード 3 以上の副腎機能不全が発現し、本事象も重篤な有害事象であった。グレード 3 以上の有害事象はいずれも治験薬と関連なしと評価された。

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に発現したグレード 3 以上の有害事象の多くは setmelanotide 群でみられたが、ほとんどが各 1 例での発現であった。全体集団の setmelanotide 群で 2 例以上に発現したグレード 3 以上の有害事象は、副腎機能不全（3 例、3.2%）、並びに悪心、腹痛、急性副腎皮質機能不全、高ナトリウム血症、高血圧及び失神寸前の状態（各 2 例、2.1%）であった。

二重盲検投与期間に発現した重症度別の有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2AC（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2A1（全体集団）に示した。治験薬と関連のある重症度別の有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.3AC（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.3A1（全体集団）に示した。

2.7.4.6.2.3 死亡

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の解析以降、setmelanotide の臨床開発プログラムで新たに認められた死亡はなかった。

日本人集団では死亡は認められなかった（5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Listing 16.2.7.5）。

RM-493-040 試験全体では、setmelanotide 群の 2 例（1 例は二重盲検投与期間中、1 例はブリッジング来院中）が死亡した（2.7.4.2.5.1 項）。

2.7.4.6.2.4 重篤な有害事象

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間では、全体集団の setmelanotide 群で最も多くみられた重篤な有害事象は副腎機能不全であり、3 例（3.2%）に発現した。このうち 2 例は日本人患者であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の解析以降、日本人患者で新たな重篤な有害事象は認められなかった。Setmelanotide 群の日本人 2 例に計 5 件の重篤な有害事象が報告され、いずれも治験薬と関連なしと評価された。

重篤な有害事象が発現した日本人患者のうち、1 例（患者[redacted]）には副腎機能不全（2 件）及び蜂巣炎（2 件）が併発し、もう 1 例（患者[redacted]）には副腎機能不全 1 件が発現

した。その他に重篤な蜂巣炎は報告されなかった。1 例（患者[redacted]）に発現した副腎機能不全及び蜂巣炎（各 2 件）は重症度が引き下げられたため、各事象が個別の重篤な有害事象として記録された点に留意が必要である（すなわち、副腎機能不全の重篤な有害事象は Day 21～38 に発現し、Day 29 に重症度がグレード 3 からグレード 2 へ引き下げられたため 2 件の重篤な有害事象として報告された。蜂巣炎の重篤な有害事象も同様で、Day 21～28 はグレード 3、Day 29～38 はグレード 2 であった）。これらの各事象は対象疾患及び対象集団で予期される事象であることから、治験薬と関連なしと評価された。患者のリスク因子には副腎皮質機能低下症及びリンパ浮腫が含まれていた。もう 1 例の日本人患者には、重篤な有害事象の副腎機能不全に併発した有害事象としてインフルエンザ（グレード 2、中等度）が認められた。この重篤な有害事象（副腎機能不全）も、対象疾患及び対象集団で予期される事象であることから、治験薬と関連なしと評価された。汎下垂体機能低下症による副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌不足も発現に寄与していると考えられた。

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

二重盲検投与期間に認められたすべての重篤な有害事象は、5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.4C（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.4A（全体集団）に示した。

2.7.4.6.2.5 その他の重要な有害事象

日本人集団では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。このことは、RM-493-040 試験の二重盲検投与期間の全体集団での投与中止割合が低かったことと一致する（setmelanotide 群：5.3%、プラセボ群：6.3%）。

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に、日本人集団では setmelanotide 群の 2 例（25.0%）が有害事象のために治験薬投与を中断したが、プラセボ群では認められず（0%）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析から変化はなかった。日本人集団の setmelanotide 群で治験薬の投与中断に至った有害事象は、インフルエンザ（グレード 2、中等度）及び重篤な有害事象の副腎機能不全（グレード 3、重度）が各 1 例（同一被験者に発現）、並びに悪心（グレード 2／中等度）が 1 例であった。このうち、治験薬と関連のある有害事象は悪心のみであった。

RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は、全体集団でプラセボ群（8.3%）と比較して setmelanotide 群（24.5%）で高かった。全体集団の

setmelanotide 群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、嘔吐及び悪心であった。

二重盲検投与期間に認められ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 14.3.1.6C（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.6A（全体集団）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 14.3.1.8C（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.8（全体集団）に示した。

二重盲検投与期間中に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 14.3.1.6.1C（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.6.1（全体集団）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有害事象を 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.6.2C（日本人集団）及び 5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.6.2（全体集団）に示した。

2.7.4.6.2.6 特に注目すべき事象

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で RM-493-040 試験の二重盲検投与期間に全体集団の setmelanotide 群で 5%以上又は日本人集団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 2.7.4-21 に示す。

Setmelanotide 投与を受けた日本人 8 例全例（100%）に 1 件以上の特に注目すべき事象が発現した。このことは、RM-493-040 試験の setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者（全体集団）（91.5%）及び全 RDO 患者（93.7%）でも特に注目すべき事象の発現割合が高かったことと一致する（表 2.7.4-12）。日本人集団では、特に注目すべき事象カテゴリのうち胃腸障害関連事象に該当する有害事象が最も多くみられた。このことは、RM-493-040 試験の全体集団の setmelanotide 群及び setmelanotide 投与を受けた全 HO 患者の結果とも一致した。特に注目すべき事象の各カテゴリの発現割合は、全般的に日本人集団と全体集団の setmelanotide 群で同程度であった。日本人集団のプラセボ群では注射部位反応関連事象が少なく、日本人集団の両投与群で抑うつ関連事象及び性的興奮障害関連事象は認められなかった。

二重盲検投与期間に発現したすべての特に注目すべき事象を 5.3.5.3.3 Adhoc ISS Table 1.3（日本人集団）及び 5.3.5.3.3 Adhoc ISS Table 1（全体集団）に示した。

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）

ESI Category Preferred Term	All Japanese Patients in RM-493-040		All Patients in RM-493-040	
	Setmelanotide (N=8)	Placebo (N=4)	Setmelanotide (N=94)	Placebo (N=48)
Number of participants with at least 1 ESI	**8 (100.0)**	**2 (50.0)**	**86 (91.5)**	**38 (79.2)**
胃腸障害関連事象	**8 (100.0)**	**1 (25.0)**	**71 (75.5)**	**27 (56.3)**
悪心	7 (87.5)	1 (25.0)	52 (55.3)	12 (25.0)
嘔吐	2 (25.0)	0	36 (38.3)	9 (18.8)
下痢	1 (12.5)	0	20 (21.3)	10 (20.8)
腹痛	0	0	12 (12.8)	6 (12.5)
便秘	0	0	11 (11.7)	3 (6.3)
上腹部痛	0	0	7 (7.4)	7 (14.6)
口唇色素沈着	1 (12.5)	0	1 (1.1)	0
口内炎	1 (12.5)	0	1 (1.1)	0
皮膚色素過剰関連事象	**5 (62.5)**	**0**	**55 (58.5)**	**5 (10.4)**
皮膚色素過剰	5 (62.5)	0	53 (56.4)	4 (8.3)
爪色素沈着	1 (12.5)	0	2 (2.1)	0
口唇色素沈着	1 (12.5)	0	1 (1.1)	0
注射部位反応関連事象	**4 (50.0)**	**1 (25.0)**	**51 (54.3)**	**26 (54.2)**
注射部位反応	3 (37.5)	1 (25.0)	22 (23.4)	11 (22.9)
注射部位紅斑	1 (12.5)	0	16 (17.0)	6 (12.5)
注射部位そう痒感	0	0	16 (17.0)	8 (16.7)
注射部位疼痛	2 (25.0)	0	11 (11.7)	7 (14.6)
注射部位硬結	0	0	8 (8.5)	2 (4.2)
注射部位浮腫	0	0	7 (7.4)	4 (8.3)
注射部位腫脹	0	0	5 (5.3)	1 (2.1)
注射部位内出血	0	0	4 (4.3)	2 (4.2)
精神障害関連事象	**1 (12.5)**	**0**	**25 (26.6)**	**14 (29.2)**
抑うつ症状	0	0	5 (5.3)	5 (10.4)
うつ病	0	0	5 (5.3)	3 (6.3)
睡眠障害	1 (12.5)	0	4 (4.3)	2 (4.2)
抑うつ関連事象	**0**	**0**	**12 (12.8)**	**10 (20.8)**
抑うつ症状	0	0	5 (5.3)	5 (10.4)
うつ病	0	0	5 (5.3)	3 (6.3)
性的興奮障害関連事象	**0**	**0**	**13 (13.8)**	**2 (4.2)**
勃起増強 [a]	0	0	4 (4.3)[b]	1 (2.1)[c]
自発陰茎勃起 [a]	0	0	3 (3.2)[d]	1 (2.1)[e]

Abbreviations: ESI=events of special interest; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Affairs.
[a] Event is included because the incidence is ≥5% of all setmelanotide-treated patients when the total number of males is used for the denominator.
[b] Using the denominator of N=40 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with erection increased is 10.0%.
[c] Using the denominator of N=17 for males, the percentage of placebo-treated patients with erection increased is 5.9%.
[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%.
Source: 5.3.5.3.3 Adhoc ISS Table 1.3 (all Japanese patients double-blind) and 5.3.5.3.3 Adhoc ISS Table 1 (all patients double-blind)

2.7.4.6.3 臨床検査値の評価

日本人集団の Setmelanotide 群では、有害事象として報告された臨床検査所見は認められなかった［5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2C（日本人集団）］。

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

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の解析以降、バイタルサイン、身体所見又はその他の所見に関連する新たな有害事象は報告されていない。日本人集団の Setmelanotide 群の 1 例に、治験薬と関連のある中等度の低血圧が発現した［5.3.5.1.1-3 RM-493-040 CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2C（日本人集団）］。当該有害事象に対して併用薬が投与されたが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ日時点では未回復であった。

全 HO 患者及びその他の集団と同様に、日本人集団の setmelanotide 群では高血圧並びに成長や発達に対する有害な影響を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.4.7 市販後データ

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、setmelanotide QD 投与は米国及び EU を含む複数の地域で、POMC、PCSK1 及び LEPR 欠損症による肥満（総称して PPL）又はバルデー・ビードル症候群による肥満症を有する成人及び 2 歳以上の小児患者を適応症として製造販売が承認されている。2025 年 12 月の日本での初回新薬承認申請以降、setmelanotide（IMCIVREE）は、米国で後天性 HO を有する成人及び 4 歳以上の小児患者への使用が承認され（IMCIVREE USPI）、EU で CHMP から肯定的な意見を得た。

2020 年 11 月 25 日［米国での setmelanotide の世界初承認］からデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに、本剤が承認されている規制当局に対し、8 件の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER [redacted]-20[redacted]、PBRER [redacted]-20[redacted]、PBRER [redacted]-20[redacted]、PBRER [redacted]-20[redacted]、PBRER [redacted]-20[redacted]、PBRER [redacted]-20[redacted]、PBRER [redacted]-20[redacted]、PBRER [redacted]-20[redacted]）が提出された。8 回目の報告期間に新たに幻覚、精神病及び妄想症のシグナルが 1 件特定され、評価結果は否定（refuted）であった。過去の重要な特定された潜在的なリスクの特性又は重要な不足情報の変更を要する新規の重要な安全性所見も認められなかった。その他に安全性上の理由による措置は講じられなかった。全体として、安全性参照情報に記載された推奨に従い、認可された適応症の範囲内で setmelanotide を使用する場合に、新たな重要な安全性の問題を示唆するエビデンスは認められていない。したがって、製造販売承認保有者の setmelanotide 含有製剤のベネフィットーリスクバランスに変更はなく、良好である。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、setmelanotide は米国、ドイツ、スペイン、英国、イタリア、オランダ、カナダ、オーストリア及びベルギーで市販されている（すなわち、認可された添付文書に沿った一般処方及び償還により、当該国で製品が入手可能である）。初回の承認取得以降、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の累積市販後曝露は、Specialty Pharmacy を通じて入手した IMCIVREE を使用した患者（米国、ドイツ、スペイン、英国、イタリア、オランダ、カナダの患者を含む）及びその他の治療プログラム（compassionate use、early access program、named patient supply、early

commercial use）を通じて IMCIVREE を使用した患者 2253 例である。

参考文献

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

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

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

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の解析以降に新たに入手した叙述はなかった。

RM-493-042 試験の HO 患者に発現した重篤な有害事象の叙述を以下に示す。なお、RM-493-042 試験では、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。

Patient Number	SAE Preferred Term	New Event Since [redacted]-20[redacted]?	Manufacturer Case Number
Patient [redacted] (LTE Patient [redacted])	device failure （医療機器不具合）	No	*2025RHM000127*
Patient [redacted] (LTE Patient [redacted])	dehydration, hyponatraemia （脱水、低ナトリウム血症）	No	*2025RHM000189*
Patient [redacted] (LTE Patient [redacted])	adrenocortical insufficiency acute （急性副腎皮質機能不全）	No	*2025RHM000281*
	adrenocortical insufficiency acute （急性副腎皮質機能不全）	Yes	*2025RHM000725*

被験者情報

Patient No.	Study RM-493-030: [redacted] /LTE: [redacted]	
Treatment Group	Open-label setmelanotide	
Reason for Narrative	SAE	device failure (previously reported)
Age at Study Entry	[redacted] Years	
Sex	Male	
Race	White	
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	
Tumor Type	Hamartoma	

投与：初回投与 1.0 mg：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、注射部位：腹部

Dose Level Adjusted?	Reason for Dose Level Change	Date Planned for New Dose (Relative Study Day)	New Dose Level (mg)	Injection Location
Y	Planned increase	[redacted]-20[redacted] (Day 16)	2	Abdominal cavity
Y	Planned increase	[redacted]-20[redacted] (Day 29)	3	Abdominal cavity
Y	Efficacy	[redacted]-20[redacted] (Day 54)	2	Abdominal cavity
Y	Efficacy	[redacted]-20[redacted] (Day 90)	1	Abdominal cavity

Note: Detailed dose information is not available following completion of index study, RM-493-030.

患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に RM-493-030 試験を完了するまで setmelanotide（用量は記録なし）の投与を継続し、LTE 試験である RM-493-022 試験に移行した。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで setmelanotide（用量は記録なし）を投与され、RM-493-022 試験が終了した時点で LTE 試験である RM-493-042 試験に移行した。RM-493-042 試験の投与情報は得られていないが、CIOMS によると、患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に RM-493-042 試験で setmelanotide（2.0 mg）を開始し、重篤な有害事象の発現前最終投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

病歴

重要な病歴として、20[redacted] 年 [redacted] 月に切除された視床下部過誤腫と切除の後遺症として汎下垂体機能低下症（尿崩症、甲状腺機能低下症、自律神経異常症、視床下部性肥満を伴う過食、思春期早発症、成長ホルモン欠乏症、睡眠障害、末梢視野低下）、痙性脳性麻痺、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の遺伝子検査で診断された遺伝性痙性対麻痺（筋痙直の進行及び筋力低下の進行を含む）、片頭痛、痙攣発作、アレルギー性鼻炎、間欠的な悪心、嘔吐、便秘を伴う複雑な病歴の報告があった。20[redacted] 年 [redacted] 月には、バクロフェンの経口最大用量を服用していたにもかかわらず筋痙縮のコントロールが不十分であったため、バクロフェン体内植込み型ポンプの適応を判断する目的で、バクロフェンの髄腔内投与のスクリーニングテストが実施された。スクリーニングテストは成功し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に髄腔内への持続及び急速投与を行うためのバクロフェンポンプの植込み手術が実施された。その後、同じポンプを介してクロニジンの持続投与及び急速投与も実施された。当該手術の回復期には、予期せぬポンプ故障に備え、家族にバクロフェンの離脱への対応方法が教育された。

併用薬

関連する併用薬は、バクロフェン、クロニジン、レボチロキシン、デスモプレシン、ソマトロピン、ヒドロコルチゾン、チザニジン、トピラマートであった。

事象の経過

本重篤な有害事象は、継続中の非盲検 LTE 試験である RM-493-042 試験の参加中に発現した。医療機器不具合［開始日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1218）、終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1220）］

本重篤な有害事象は、新薬承認申請時に認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1218）、ポンプのアラームにより問題が発覚し、患者にバクロフェン及びクロニジンの離脱症状の徴候（重度の全身の掻痒と蒼白）が認められたと患者の母親から報告があった。入院時、患者は心拍数 40～50 台の徐脈と収縮期血圧 100 台前半の低血圧を呈し、体内ポンプの緊急交換手術に先立ち、数時間の集中治療モニタリングが行われた。患者にはヒドロコルチゾンをストレス用量として 75 mg 単回 IV 投与、続いて 24 時間にわたり 6 時間毎に 18 mg、その後 24 時間にわたり 1 日 3 回 15 mg が投与された。さらに生理食塩液 20 mL/kg を急速投与した。全身麻酔下での体内ポンプの交換手術で以下の薬剤が使用された：リドカイン 0.25%–エピネフリン 1:400000 5 mL、バンコマイシン 1000 mg IV、アセトアミノフェン 500 mg IV、セファゾリン 1.2 g IV、フェンタニル 150 mg IV（合計）、ヒドロコルチゾン 15 mg IV、乳酸リンゲル液 IV 77 mL/h、ミダゾラム 2 mg IV、オンダンセトロン 4 mg IV、プロポフォール 120 mg IV。術後回復期では、ヒドロコルチゾンのストレス用量は自宅での通常用量に戻された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1220）に、疼痛管理としてアセトアミノフェン 80 mg 経口投与が処方され退院し、事象は回復／消失と判断された。

治験薬に対する措置は講じられなかった。

治験責任医師は、本事象は併用薬又は疾患に起因するため、治験薬と多分関連なしと評価した。本事象に関連するリスク因子として、バクロフェンの体内ポンプが挙げられた。依頼者は、本事象を治験薬と関連なしと評価した。

被験者情報

Patient No.	Study RM-493-030: [redacted] /LTE: [redacted]	
Treatment Group	Open-label setmelanotide	
Reason for Narrative	SAE	dehydration (previously reported), hyponatraemia (previously reported)
Age at Study Entry	2[redacted] Years	
Sex	Male	
Race	Black or African American	
Ethnicity	Not Hispanic or Latino	
Tumor Type	Astrocytoma	

投与：初回投与 2.0 mg：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 1)、注射部位：腹部

Dose Level Adjusted?	Reason for Dose Level Change	Date Planned for New Dose (Relative Study Day)	New Dose Level (mg)	Injection Location
Y	Tolerability	[redacted]-20[redacted] (Day 14)	0	Not applicable
Y	Tolerability	[redacted]-20[redacted] (Day 15)	1	Abdominal cavity
Y	Tolerability	[redacted]-20[redacted] (Day 26)	0	Not applicable
Y	Tolerability	[redacted]-20[redacted] (Day 28)	0.5	Abdominal cavity
Y	Tolerability	[redacted]-20[redacted] (Day 63)	1	Abdominal cavity

Note: Detailed dose information is not available following completion of index study, RM-493-030.

患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に RM-493-030 試験を完了するまで setmelanotide（用量は記録なし）の投与を継続し、その時点で LTE 試験である RM-493-022 試験に移行した。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで setmelanotide（用量は記録なし）を投与され、RM-493-022 試験が終了した時点で LTE 試験である RM-493-042 試験に移行した。RM-493-042 試験の投与情報は得られていないが、CIOMS によると、患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に RM-493-042 試験で setmelanotide（1.0 mg）を開始し、重篤な有害事象の発現前最終投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

病歴

患者の重要な病歴として、肥満、視床下部腫瘍、視床下部障害、視床下部に位置する若年性毛細胞性星細胞腫、2 型糖尿病、汎下垂体機能低下症、甲状腺疾患（甲状腺機能低下症）、視床下部腫瘍切除のための右前頭開頭術、左眼の相対的求心性瞳孔反射異常、右内頸動脈（supraclinoid segment）仮性動脈瘤、右頸動脈（supraclinoid segment）紡錘状仮性動脈瘤の塞栓術、頭蓋内右内頸動脈バルーン血管形成術、パイプライン塞栓術が施行された右内頸動脈（supraclinoid segment）紡錘状仮性動脈瘤、右総頸動脈の血管造影、扁桃摘出術、尿崩症、血圧上昇、悪心、B 型インフルエンザ感染、食欲亢進（新規甲状腺薬による）、COVID-19 感染の報告があった。

併用薬

関連する併用薬は、デスモプレシン、ヒドロコルチゾン、メトホルミン、レボチロキシン、オンダンセトロンであった。

事象の経過

これらの重篤な有害事象は、実施中の非盲検 LTE 試験である RM-493-042 試験で発現した。

脱水［開始日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1150）、終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1154）］

低ナトリウム血症［開始日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1150）、終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1154）］

これらの重篤な有害事象は、新薬承認申請時に認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1147）、患者は咳、鼻汁、全身倦怠感を伴うインフルエンザ症状を呈した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1150）、患者はインフルエンザ疑いの最近の不調により、救急外来を受診した。午前 11 時 11 分、救急外来で採血した検査でナトリウムが 114 mmol/L（基準範囲：135-146 mmol/L）であったため、集中治療室に入院となった。午後 2 時 11 分の基本代謝パネルでは、アニオンギャップ 12 mmol/L（基準範囲：8-16 mmol/L）、重炭酸（CO_2）25 mmol/L（基準範囲：22-30 mmol/L）、カルシウム 9.1 mg/dL（基準範囲：8.4-10.2 mg/dL）、塩化物 80 mmol/L（基準範囲：98-107 mmol/L）、クレアチニン 0.60 mg/dL（基準範囲：0.51-1.18 mg/dL）、グルコース 90 mg/dL（基準範囲：65-99 mg/dL）、カリウム 4.2 mmol/L（基準範囲：3.3-5.1 mmol/L）、ナトリウム 117 mmol/L（基準範囲：135-146 mmol/L）、尿素窒素 4 mg/dL（基準範囲：6-21 mg/dL）、尿素窒素／クレアチニン比 6.7、推定糸球体濾過量 136 mL/min/1.73 m^2（基準範囲：≥60 mL/min/1.73 m^2）であった。患者は低ナトリウム血性脱水（グレード 3／重症）と診断された。患者は脱水及び低ナトリウム血症について無症候であった。午後 8 時 40 分のナトリウムは 131 mmol/L（基準範囲：135-146 mmol/L）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1150～1154）にかけて、患者には輸液を IV 投与され、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)
[redacted]-20 11:11 (Day 1150)	114	135-146
[redacted]-20 14:11 (Day 1150)	117	135-146
[redacted]-20 20:40 (Day 1150)	131	135-146
[redacted]-20 00:13 (Day 1151)	141	135-146
[redacted]-20 03:50 (Day 1151)	139	135-146
[redacted]-20 06:49 (Day 1151)	136	135-146
[redacted]-20 08:01 (Day 1151)	137	135-146
[redacted]-20 12:31 (Day 1151)	137	135-146
[redacted]-20 15:40 (Day 1151)	135	135-146
[redacted]-20 20:20 (Day 1151)	140	135-146
[redacted]-20 00:08 (Day 1152)	141	135-146
[redacted]-20 03:57 (Day 1152)	139	135-146
[redacted]-20 08:51 (Day 1152)	141	135-146
[redacted]-20 16:34 (Day 1152)	134	135-146
[redacted]-20 18:49 (Day 1152)	138	135-146
[redacted]-20 23:15 (Day 1152)	137	135-146
[redacted]-20 04:33 (Day 1153)	136	135-146
[redacted]-20 09:33 (Day 1153)	137	135-146
[redacted]-20 15:09 (Day 1153)	139	135-146
[redacted]-20 02:09 (Day 1154)	135	135-146
[redacted]-20 12:57 (Day 1154)	135	135-146

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1154）、低ナトリウム血症と脱水は消失した。退院時に結果待ちの検査はなく、患者の状態は安定していた。コンサルトは依頼されなかった。管理には摂取量及び排出量のモニタリングが含まれた。デスモプレシン 100 mcg が経口投与された。退院時には、内分泌科の指示によりデスモプレシン 100 mcg を 1 日 1 回及び 200 mcg を毎晩経口投与、並びにヒドロコルチゾン 10 mg を 1 日 2 回経口投与が処方された。外来での医師によるフォローアップには、臨床検査が含まれ 1 週間後に予定された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1158）午後 12 時 57 分、患者のナトリウムは 135 mmol/L（基準範囲：135～146 mmol/L）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1173）、患者の包括的代謝パネルは全項目で正常であった。

治験薬に対する措置は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1151）に一時中断となった。患者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1154）に治験薬を再開した。

治験責任医師は、低ナトリウム血症及び脱水の事象について、併用薬又は併存疾患に起因すると考え、治験薬と関連なしと評価した。依頼者も治験薬と関連なしと評価した。

被験者情報

Patient No.	Study RM-493-030: [redacted] /LTE: [redacted]	
Treatment Group	Open-label setmelanotide	
Reason for Narrative	SAE	adrenocortical insufficiency acute (previously reported) adrenocortical insufficiency acute (new)
Age at Study Entry	[redacted] Years	
Sex	Male	
Race	White	
Ethnicity	Hispanic or Latino	
Tumor Type	Craniopharyngioma	

投与：初回用量 1.0 mg：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）、注射部位：腹部

Dose Level Adjusted?	Reason for Dose Level Change	Date Planned for New Dose (Relative Study Day)	New Dose Level (mg)	Injection Location
Y	Planned increase	[redacted]-20[redacted] (Day 16)	2	Thigh
Y	Planned increase	[redacted]-20[redacted] (Day 29)	3	Abdominal cavity

Note: Detailed dose information is not available following completion of index study, RM-493-030.

患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に RM-493-030 試験を完了するまで setmelanotide（用量は記録なし）の投与を継続し、その時点で LTE 試験である RM-493-022 試験に移行した。患者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで setmelanotide（用量は記録なし）を投与され、この間に RM-493-022 試験が終了し、患者は LTE 試験である RM-493-042 試験に移行した。RM-493-042 試験の投与データは利用できないが、CIOMS によると、重篤な有害事象の発現前の最終投与日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。

病歴

患者の重要な病歴として、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症、尿崩症、副腎機能不全、下垂体損傷、視床下部損傷、全盲、眼振、過食、視床下部性肥満、頭蓋咽頭腫（頭蓋咽頭腫の再発）、不安、軽度の脳卒中、どもり、間欠的な頭痛の報告があった。

併用薬

関連する併用薬は、ヒドロコルチゾン、イブプロフェン、paracetamol、アスコルビン酸／エキナセア（ムラサキバレンギク）根／プロポリス、レボチロキシン、ソマトロピン、セイヨウニワトコ、Nordic Berries（マルチビタミン）、メラトニンであった。

事象の経過

これらの重篤な有害事象は、進行中の非盲検 LTE 試験である RM-493-042 試験で発現した。

急性副腎皮質機能不全［開始日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1186）、終了日 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1191）］

本重篤な有害事象は、新薬承認申請時に認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1185）、患者は咽頭痛と鼻汁を自覚し始めた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1186）、患者は起床時に下肢脱力、嗜眠、低血圧が認められた。母親は朝のヒドロコルチゾンを 3 倍量投与し、その直後に評価のためプライマリケア医の診療所を受診した。プライマリケア医の診療所では、患者は非常に眠そうで、ほぼ意識鈍麻、かつ著明な脱力により立位保持や歩行が困難であった。その日の朝のヒドロコルチゾンの基礎用量の 3 倍量での経口投与により、来院時の臨床状態に影響・改善は認められないようであった。バイタルサインは、血圧 90/60（単位及び基準範囲は報告なし）、心拍数 70 台（単位及び基準範囲は報告なし）であった。患者は入院の紹介となった。患者は、副腎クリーゼの状態で入院し、脱力、疲労、低ナトリウム血症、低血糖、ウイルス性上気道感染の 2 日後の代謝性アシドーシス、及び咽頭痛を有していた。迅速な対応が要請され、ヒドロコルチゾン 100 mg を IV 投与し、続いてストレス用量として通常維持量の 3 倍に相当する 12.5 mg を 6 時間毎に IV 投与した。副腎クリーゼ発現時には低体温が比較的よくみられると患者の母親から報告があった。臨床検査結果から重篤な細菌感染は示唆されなかった。血糖値 61 mg/mL（基準範囲：70～99）の低血糖が発現しており、5%ブドウ糖加生理食塩液（D5）10 mL/kg を急速投与し、再検査時の血糖値は 91 であった。加えて、ナトリウム 129 mmol/L（基準範囲：136～145）の低ナトリウム血症を有しており、追加で生理食塩液 20 mL/kg を急速投与し、基本代謝パネルを 4 時間毎に再検査する計画とした。心電図で第一度房室ブロックを認め、循環器科にコンサルトした。循環器科は、ヒドロコルチゾンのストレス用量により徐脈が発現する可能性があり、徐脈が一過性かつ変動性である限り懸念は不要で、初回の大量ストレス用量後 1～2 日で改善が見込まれた。他の臨床検査結果は、塩化物 93 mmol/L（基準範囲：98～111）、静脈血 pH 7.28（基準範囲：7.32～7.42）、静脈二酸化炭素分圧 59 Hg（基準範囲：42～55）、総二酸化炭素 28 mmol/L（基準範囲：23～27）、重炭酸（HCO_3）27 mmol/L（基準範囲：22～26）であった。呼吸器病原体パネル検査及び画像検査は実施されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1187）、治療はストレス用量として通常維持量の 3 倍に相当する 12.5 mg を 6 時間毎に IV 投与で継続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1188）、ヒドロコルチゾンのストレス用量は通常維持量の 2 倍に減量され、7.5 mg を 6 時間毎に経口投与とした。朝の臨床検査で 47 mg/dL の低血糖が認められ、1 時間後の再検査で血糖値は 65 mg/dL であった。ヒドロコルチゾンのストレス用量は再び通常維持量の 3 倍に増量し、12.5 mg を 6 時間毎に経口投与した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1189）の朝、低ナトリウム血症、低血糖、代謝性アシドーシスは消失した。夜には、ヒドロコルチゾンのストレス用量を通常維持量の 2 倍、7.5 mg を 6 時間毎の経口投与へ減量した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1190）、疲労の軽減、鼻閉や咳の悪化なし、食欲は良好、発熱・嘔吐・頭痛なしと、継続的な改善が認められた。臨床検査ではナトリウム 147 mmol/L（基準範囲：136～145）であった。徐脈と低体温が認められ、心電図では洞性徐脈、灌流は良好で、心ブロックや不整脈の所見はなかった。その他は臨床的に良好で、血圧と意識状態は正常だった。洞性徐脈は副腎皮質ステロイドの高用量投与に続発したものと考えられた。乳酸リンゲル 1 L の急速投与が指示され、維持静注として D5NS＋塩化カリウム 20 mEq/L が再開された。午後にヒドロコルチゾンは通常維持量の 3 倍から 2 倍（7.5 mg を 6 時間毎の経口投与）に減量さ

れ、維持静注は中止された。軽度の高ナトリウム血症は、夜間に急速及び維持静注で生理食塩液を多量投与したことに起因する可能性が示唆された。甲状腺刺激ホルモン（TSH）と遊離 T4 を測定したところ、遊離 T4 は 1.57 ng/dL（基準範囲：0.86～1.4）、TSH は 0.010 micro IU/mL 未満（基準範囲：0.670～4.160）であった。小児内分泌科医に連絡したが、返答はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1191）に患者は退院した。患者の完全回復は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に確認された。上気道感染に関連する症状及び退院後も続くナトリウム値の問題のため、患者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までヒドロコルチゾンのストレス用量（通常用量の 2 倍）を継続していた。

治験薬に対する措置は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の一時中断であった。

治験責任医師は、本事象は対象疾患又は対象集団において予期される事象であることから、治験薬と多分関連なしと評価した。リスク因子には、副腎機能不全及びヒドロコルチゾンの連日投与が含まれた。本患者のようにウイルス性上気道感染の症状がある場合、特に副腎クリーゼが生じる可能性がある。

急性副腎皮質機能不全［開始日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1370）、終了日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1371）］

本重篤な有害事象は、新薬承認申請後に新たに認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、患者は本事象発現前の setmelanotide の最終投与を受けた。1 件目の重篤な有害事象である急性副腎皮質機能不全のため、setmelanotide の投与は中断されていた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1370）、起床時に下肢の脱力感が発現していた。自宅で血糖値、ナトリウム値及び血圧を測定した。血糖値は低値（64 mg/dL［基準範囲：70～99 mg/dL］）であり、ナトリウム値は軽度の低値（134 mmol/L［基準範囲：136～145 mmol/L］）であった。血圧は 90 台/60 台であったが、患者の直近のベースライン値より低くはなかった。患者の母親は内分泌科医に電話し、ヒドロコルチゾン 100 mg を筋肉内投与して最寄りの救急外来を受診するよう指示された。患者は救急外来を受診し、経過観察のため一晩入院した。患者はストレス用量プロトコルに従いヒドロコルチゾンを投与された。救急外来での血圧は 97/57、脈拍数は 46、口腔温は 33.6℃、呼吸数は 16、体重は 56.4 kg、酸素飽和度（SpO_2）は 100%であった。患者は覚醒しており、見当識は保たれ、気分／感情／行動／思考は正常であった。6 時間ごとのヒドロコルチゾン 12.5 mg 経口投与を開始し、翌日に状態が安定していれば 8 時間ごとのヒドロコルチゾン 12.5 mg 経口投与に漸減するよう計画された。患者は副腎クリーゼに関連する著明な低体温を呈し、Bair Hugger 装置の使用により改善し、その後ステロイド投与により安定した。患者の臨床検査結果は、ナトリウム値 135 mmol/L、血糖値 63 mg/dL、血中尿素窒素 8 mg/dL（基準範囲：9～23 mg/dL）、総蛋白 8.5 g/dL（基準範囲：5.7～8.2 g/dL）、グロブリン 4.5 g/dL（基準範囲：2.2～3.5 g/dL）、白血球数 4.1 K/μL（基準範囲：4.5～13.5 K/μL）、リンパ球数 1.4 K/μL（基準範囲：1.5～6.5 K/μL）、比重（尿検査）1.002（基準範囲：1.003～1.035）であった。同日、患者はデスモプレシン錠 0.2 mg 経口投与、ヒドロコルチゾン錠 12.5 mg 経口投与、ketorolac 15 mg 静脈内投与及びレボチロキシン錠 88 mcg 経口投与による治療を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1371）、患者はデスモプレシン錠 0.1 mg 経口投与、ヒドロコルチゾン錠 12.5 mg 経口投与を 2 回及びレボチロキシン錠 88 mcg 経口投与を受けた。同日、患者は安定した状態で退院し、患者の母親は退院後 24 時間はヒドロコルチゾンを倍量投与し、その後通常

の用量に戻すよう指示された。患者の家族は、本事象の発現時、setmelanotide の投与再開を計画していた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1371）、本事象は回復／消失と判断された。Setmelanotide に対する措置は変更なしと報告されたが、患者は本事象が発現する 181 日前に setmelanotide を中断しており、投与が再開されていなかったことに留意すべきである。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1394）、治験チームは患者の母親と副腎クリーゼの誘因の可能性について話し合った。患者の母親がかかりつけの内分泌科医と話したところによると、内分泌科医は今回の副腎クリーゼが夜間のコルチゾール値の低下に起因する可能性があると考えたとのことであった。その結果、夜間のヒドロコルチゾン用量が 2.5 mg から 5.0 mg に増量された。患者の母親は、この夜間のコルチゾール値の低下が副腎クリーゼの誘因であると考えた。治験責任医師は、患者の通常のヒドロコルチゾン用量が朝 7.5 mg、午後 5 mg 及び夜間 5 mg であることを確認した（以前は 2.5 mg であった）。

治験責任医師は、本事象が治験薬投与と合理的な時間的関連性がないことから、setmelanotide と関連なしと評価した。治験依頼者は、時間的関連性がないこと（患者は 6 ヵ月間治験薬の投与を受けていなかった）から、本事象を setmelanotide と関連なしと評価し、基礎疾患である副腎機能不全に起因するものとした。

付録 B：ISS の表及び一覧表

表

Table Number	Table Title
Table 1.1.1	Subject Disposition – All Subjects (Safety Population)
Table 1.2.1	Subject Disposition – All Patients (Safety Population)
Table 1.3.1	Subject Disposition – HO Patients (Safety Population)
Table 1.4.1	Subject Disposition – RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 2.1.1	Demographics and Baseline Characteristics of Subjects Exposed to RM-493 or Placebo – All Subjects (Safety Population)
Table 2.2.1	Demographic and Baseline Characteristics of Subjects Exposed to RM-493 or Placebo - All Patients (Safety Population)
Table 2.3.1	Demographic and Baseline Characteristics of Subjects Exposed to RM-493 or Placebo - HO Patients (Safety Population)
Table 2.4.1	Demographic and Baseline Characteristics - RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 3.1.1	Study Drug Exposure – All Subjects (Safety Population)
Table 3.2.1	Study Drug Exposure – All Patients (Safety Population)
Table 3.3.1	Study Drug Exposure – HO Patients (Safety Population)
Table 3.4.1	Study Drug Exposure – RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 4.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Subjects (Safety Population)
Table 4.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Subjects (Safety Population)
Table 4.1.3	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Subjects (Safety Population)
Table 4.1.4	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Subjects (Safety Population)
Table 4.1.5	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Subjects (Safety Population)
Table 4.2.1	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Patients (Safety Population)
Table 4.2.2	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Patients (Safety Population)
Table 4.2.3	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Patients (Safety Population)
Table 4.2.4	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Patients (Safety Population)
Table 4.2.5	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Patients (Safety Population)
Table 4.3.1	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – HO Patients (Safety Population)
Table 4.4.1	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 5.1.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Subjects (Safety Population)
Table 5.1.2	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Subjects (Safety Population)
Table 5.1.3	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Subjects (Safety Population)
Table 5.1.4	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Subjects (Safety Population)

Table Number	Table Title
Table 5.1.5	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Subjects (Safety Population)
Table 5.2.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - All Patients (Safety Population)
Table 5.2.2	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Subjects (Safety Population)
Table 5.2.3	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Patients (Safety Population)
Table 5.2.4	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Patients (Safety Population)
Table 5.2.5	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Patients (Safety Population)
Table 5.3.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - HO Patients (Safety Population)
Table 5.4.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 6.1.1	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Subjects (Safety Population)
Table 6.1.2	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Subjects (Safety Population)
Table 6.1.3	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Subjects (Safety Population)
Table 6.1.4	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Subjects (Safety Population)
Table 6.1.5	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Subjects (Safety Population)
Table 6.2.1	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - All Patients (Safety Population)
Table 6.2.2	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Patients (Safety Population)
Table 6.2.3	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Patients (Safety Population)
Table 6.2.4	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Patients (Safety Population)
Table 6.2.5	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Patients (Safety Population)
Table 6.3.1	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – HO Patients (Safety Population)
Table 6.4.1	Serious Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 7.1.1	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Subjects (Safety Population)
Table 7.1.2	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Subjects (Safety Population)
Table 7.1.3	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Subjects (Safety Population)
Table 7.1.4	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Subjects (Safety Population)
Table 7.1.5	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Subjects (Safety Population)
Table 7.2.1	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Patients (Safety Population)
Table 7.2.2	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System

Table Number	Table Title
	Organ Class and Preferred Term by Age – All Patients (Safety Population)
Table 7.2.3	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Patients (Safety Population)
Table 7.2.4	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Patients (Safety Population)
Table 7.2.5	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Patients (Safety Population)
Table 7.3.1	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – HO Patients (Safety Population)
Table 7.4.1	Serious Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 8.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Subjects (Safety Population)
Table 8.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Subjects (Safety Population)
Table 8.1.3	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Subjects (Safety Population)
Table 8.1.4	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Subjects (Safety Population)
Table 8.1.5	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Subjects (Safety Population)
Table 8.2.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - All Patients (Safety Population)
Table 8.2.2	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Patients (Safety Population)
Table 8.2.3	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Patients (Safety Population)
Table 8.2.4	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Patients (Safety Population)
Table 8.2.5	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Patients (Safety Population)
Table 8.3.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - HO Patients (Safety Population)
Table 8.4.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 9.1.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Subjects (Safety Population)
Table 9.1.2	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Subjects (Safety Population)
Table 9.1.3	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Subjects (Safety Population)
Table 9.1.4	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug

Table Number	Table Title
	Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Subjects (Safety Population)
Table 9.1.5	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Subjects (Safety Population)
Table 9.2.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Patients (Safety Population)
Table 9.2.2	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Patients (Safety Population)
Table 9.2.3	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Patients (Safety Population)
Table 9.2.4	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Patients (Safety Population)
Table 9.2.5	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Patients (Safety Population)
Table 9.3.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – HO Patients (Safety Population)
Table 9.4.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - RM-493-030 – HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 10.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Subjects (Safety Population)
Table 10.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Subjects (Safety Population)
Table 10.1.3	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Subjects (Safety Population)
Table 10.1.4	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Subjects (Safety Population)
Table 10.1.5	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Subjects (Safety Population)
Table 10.2.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - All Patients (Safety Population)
Table 10.2.2	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Patients (Safety Population)
Table 10.2.3	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Patients (Safety Population)
Table 10.2.4	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Patients (Safety Population)
Table 10.2.5	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Patients (Safety Population)
Table 10.3.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - HO Patients (Safety Population)
Table 10.4.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 11.1.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Subjects (Safety Population)
Table 11.1.2	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug

Table Number	Table Title
	Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Subjects (Safety Population)
Table 11.1.3	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Subjects (Safety Population)
Table 11.1.4	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Subjects (Safety Population)
Table 11.1.5	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Subjects (Safety Population)
Table 11.2.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term – All Patients (Safety Population)
Table 11.2.2	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Age – All Patients (Safety Population)
Table 11.2.3	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Sex – All Patients (Safety Population)
Table 11.2.4	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Race – All Patients (Safety Population)
Table 11.2.5	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity – All Patients (Safety Population)
Table 11.3.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - HO Patients (Safety Population)
Table 11.4.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Study Drug Interruption by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 12.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity - All Subjects (Safety Population)
Table 12.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Age - All Subjects (Safety Population)
Table 12.1.3	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Sex - All Subjects (Safety Population)
Table 12.1.4	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Race - All Subjects (Safety Population)
Table 12.1.5	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Ethnicity - All Subjects (Safety Population)
Table 12.2.1	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity - All Patients (Safety Population)
Table 12.2.2	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Age - All Patients (Safety Population)
Table 12.2.3	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Sex - All Patients (Safety Population)
Table 12.2.4	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Race - All Patients (Safety Population)
Table 12.2.5	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Ethnicity - All Patients (Safety Population)
Table 12.3.1	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity - HO Patients (Safety Population)
Table 12.4.1	Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred

Table Number	Table Title
	Term and Maximum Severity - RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/ RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 13.1.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity - All Subjects (Safety Population)
Table 13.1.2	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Age - All Subjects (Safety Population)
Table 13.1.3	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Sex - All Subjects (Safety Population)
Table 13.1.4	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Race - All Subjects (Safety Population)
Table 13.1.5	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Ethnicity - All Subjects (Safety Population)
Table 13.2.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity - All Patients (Safety Population)
Table 13.2.2	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Age - All Patients (Safety Population)
Table 13.2.3	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Sex - All Patients (Safety Population)
Table 13.2.4	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Race - All Patients (Safety Population)
Table 13.2.5	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity by Ethnicity - All Patients (Safety Population)
Table 13.3.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity - HO Patients (Safety Population)
Table 13.4.1	Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term and Maximum Severity - RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 14.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term – All Subjects (Safety Population)
Table 14.1.2	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term – All Subjects by Age (Safety Population)
Table 14.1.3	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term – All Subjects by Sex (Safety Population)
Table 14.1.4	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term – All Subjects by Race (Safety Population)
Table 14.1.5	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term – All Subjects by Ethnicity (Safety Population)
Table 14.2.1	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term - All Patients (Safety Population)
Table 14.2.2	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term – All Patients by Age (Safety Population)
Table 14.2.3	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term – All Patients by Sex (Safety Population)
Table 14.2.4	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term – All Patients by Race (Safety Population)
Table 14.2.5	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term – All Patients by Ethnicity (Safety Population)

Table Number	Table Title
Table 14.3.1.	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term - HO Patients (Safety Population)
Table 14.4.1	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term - RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Table 15.1.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - All Subjects (Safety Population)
Table 15.2.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - All Patients (Safety Population)
Table 15.3.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - HO Patients (Safety Population)
Table 15.4.1	Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Death by MedDRA System Organ Class and Preferred Term - RM-493-030 HO Patients Entering in RM-493-022/RM-493-042 Studies (Safety Population)
Adhoc Table 1	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term Prior to Bridging Visit for RM-493-040 Study (Safety Population)
Adhoc Table 1.3	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term Prior to Bridging Visit for RM-493-040 Study – Japanese Subpopulation (Safety Population)
Adhoc Table 2	Treatment-Emergent Adverse Events of Special Interest by Category and Preferred Term for RM-493-030 Study (Safety Population)

一覧表

Listing Number	Listing Title
Listing 1	Listing of Subject Disposition (Safety Population)
Listing 2	Listing of Subject Demographic and Baseline Characteristics (Safety Population)
Listing 3	Listing of Adverse Events (Safety Population)
Listing 4	Listing of Treatment-Related Adverse Events (Safety Population)
Listing 5	Listing of Serious Adverse Events (Safety Population)
Listing 6	Listing of Serious Treatment-Related Adverse Events (Safety Population)
Listing 7	Listing of Subjects Who Discontinued from Study Drug Due to Adverse Events (Safety Population)
Listing 8	Listing of Subjects Who Had Study Drug Interrupted Due to Adverse Events (Safety Population)
Listing 9	Listing of Deaths (Safety Population)

2.7.5 参考文献

モジュール 2.5 及びモジュール 2.7.1～2.7.4 で引用している参考文献の一覧は、各モジュールに含めた。モジュール 2.7.6 で引用した参考文献を以下に示す。

Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. J Med Genet. 1999;36(6):437-46.

Ells LJ, Rees K, Brown T, Mead E, Al-Khudairy L, Azevedo L, et al. Interventions for treating children and adolescents with overweight and obesity: an overview of Cochrane reviews. Int J Obes (Lond). 2018;42:1823-33.

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

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.

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.

Little R, Rubin D. Statistical analysis with missing data. Wiley, New York. 2002. doi: https://doi.org/10.1002/9781119013563.

Marshall J, Beck S, Maffei P, Naggert JK. Alström syndrome. Eur J Hum Genet. 2007 Dec;15(12):1193-202. Epub 17 Oct 2007. Review.

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.

Ng VWW, Gerard G, Koh JJK, Loke KY, Lee YS, Ng NBH. The role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for weight control in individuals with acquired hypothalamic obesity-A systematic review. Clin Obes. 2024 Jun;14(3):e12642. doi: 10.1111/cob.12642. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38273176.

NHLBI. The practical guide identification, evaluation, and treatment of overweight and obese in adults. NIH Publication No. 00-4084, October 2000.

Roth CL, Scimia C, Shoemaker AH, et al. Setmelanotide for the treatment of acquired hypothalamic obesity: a phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(6):380-389.

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.

Wiegand S, Keller KM, Lob-Corzilius T, et al. Predicting weight loss and maintenance in overweight/obese pediatric patients. Horm Res Paediatr. 2014;82:380-7.

Zhou Z, Zhang S, Hu F. Endocrine disorder in patients with craniopharyngioma. Front Neurol. 2021 Dec 2;12:737743. doi: 10.3389/fneur.2021.737743. PMID: 34925209; PMCID: PMC8675636.

2.7.6.1 臨床試験一覧

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表

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

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)[d] / 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-493-023 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[e] 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

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] 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。

[e] 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。

薬物動態パラメータの略語一覧

略語	定義（英語）	定義（日本語）
Ae	Total amount excreted in urine	尿中に排泄された薬物の総量
Ae_{0-24}	Amount excreted unchanged in a 24 hr period	投与後 0 時間から 24 時間までに尿中に排泄された未変化の薬物の量
Ae_{24-48}	Amount excreted unchanged in between 24-48 hr period	投与後 24 時間から 48 時間までに尿中に排泄された未変化の薬物の量
Ae_{0-48}	Total amount excreted unchanged in a 48 hr period	投与後 0 時間から 48 時間までに尿中に排泄された未変化の薬物の量
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{Extrap}	Percentage of AUCinf based on extrapolation	AUC_{inf} の算出のために外挿した面積の割合
AUC_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable timepoint	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}fu	Unbound AUC_{last}	非結合型 AUC_{last}
$AUC_{tau\ (\tau)}$	Area under the plasma concentration-time curve during a time interval	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-8}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}fu	Unbound $AUC_{0-\infty}$	非結合型 $AUC_{0-\infty}$
C_{avg}	Average concentration at steady state	平均血漿中濃度
C_{last}	Last quantifiable plasma concentration	最終測定可能時点の血漿中濃度
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL/Ffu	Unbound CL/F	非結合型 CL/F
CLr	Renal clearance	腎クリアランス
CL_{ss}/F	Steady state apparent clearance	定常状態における見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{max}fu	Unbound C_{max}	非結合型 C_{max}
C_{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
C_{ss}	Steady state concentration	定常状態における濃度
C_{trough}	Trough plasma concentration	血漿中トラフ濃度
C_{12}	Plasma concentration observed 12 h after dosing	投与後 12 時間の血漿中濃度
C_{24}	Plasma concentration observed 24 h after dosing	投与後 24 時間の血漿中濃度
eCLr	Estimated renal clearance	推定腎クリアランス
Fe	Percent of total urinary recovery in 48 hours	投与した薬物の尿中排泄率
F_{rel}	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
fu	Fraction unbound	非結合分率

略語	定義（英語）	定義（日本語）
fu_{avg}	Average fraction unbound	平均非結合分率
R_{AC}	Accumulation ratio	曝露量の蓄積比
t_{lag}	Time prior to the first measurable (non-zero) concentration	初回測定可能時点
t_{last}	Time of the last quantifiable concentration	最終測定可能時点
t_{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
t_{min}	Time of the minimum drug concentration	最低濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
$t_{1/2}\lambda_z$	Terminal elimination half-life	終末相における消失半減期
Vd	Volume of distribution	分布容積
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal phase	終末相における見かけの分布容積
λ_z	Apparent elimination rate constant in the terminal phase	終末相における見かけの消失速度定数

2.7.6.2 RM-493-001 試験（m5.3.3.1.1）

2.7.6.2.1 試験方法の概略

治験の標題

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

治験実施施設

米国 1 施設

公表文献（引用文献）

該当せず

治験期間

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
最後の被験者の試験完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発のフェーズ

第 1 相

目的

- **主要目的**
  - Setmelanotide を 24 時間持続皮下注入で単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
  - Setmelanotide を持続皮下注入で単回投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
  - Setmelanotide を皮下注射で単回投与したときの PK を評価する。

- **薬力学の探索的目的**：Setmelanotide を持続皮下注入で単回投与したときの薬力学（PD）を評価する。
  - 血中インスリン濃度
  - Hunger/Satiety Questionnaire で評価する空腹感及び満腹感
  - 間接熱量測定法で測定される安静時代謝量（REE）

治験方法

本試験は、First-in human の無作為化、二重盲検、プラセボ対照、二期、単回漸増投与試験であり、最大 2 mg/kg/日の setmelanotide を投与したときの安全性及び忍容性を評価することを目的とした（実際の投与量：0.0025 mg/kg/日～0.1 mg/kg/日）。

本試験では、連続する 8 つのコホートに setmelanotide 又はプラセボを 24 時間持続皮下注入、若しくは皮下注射で投与した。コホート 1～3 は 1 期のみで、被験者は setmelanotide 又はプラセ

ボのいずれかの投与を受けた。コホート 4～8 は 2 期（A 期及び B 期）であり、被験者は二重盲検、無作為化、クロスオーバー法で setmelanotide 及びプラセボの投与を受けた。コホート 1～8 には各 4 例を組み入れ、中止例があった場合には補充することとした。被験者は、治験薬の持続注入又は注射を完了後、治験実施施設に少なくとも 24 時間留まり、経過観察を受けた。

用量漸増の際には、各用量の盲検中間安全性データを安全性評価委員会が評価し、一つ前の用量レベルが安全で忍容性が良好と判断された場合のみ、用量を上げることが推奨された。必要に応じて、安全性評価委員会は中間用量の追加を承認した。

被験者数（計画時）

32 例（各コホート 4 例）

診断及び主要な組入れ基準

18～55 歳で体格指数（BMI）が 30～40 kg/m^2 の肥満の健康男女

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide 1 mg/mL：注入用無菌溶液バイアル（5 mL）
- Setmelanotide 10 mg/mL：注入用無菌溶液バイアル（5 mL）
- プラセボ：0.9%無菌生理食塩水溶液バイアル（10 mL）

輸液ポンプを用いた 24 時間持続皮下注入又は皮下注射で setmelanotide 及びプラセボを投与した。Setmelanotide の用量は、0.01、0.025、0.05、0.1、0.25、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg/24 時間の 8 用量を計画していた。

各コホートの実際の投与量を表 2.7.6.2-1 に示す。コホート 1 から 3 は setmelanotide 又はプラセボを 24 時間持続皮下注入し、コホート 4 から 7 では setmelanotide 及びプラセボの 24 時間持続皮下注入をクロスオーバーで投与した。コホート 8 では、setmelanotide 0.01 mg/kg 及びプラセボの単回皮下注射をクロスオーバーで投与した。

表 2.7.6.2-1 各コホートの実際の投与量

Cohort	Setmelanotide Single Dose Administered	Ratio Setmelanotide: Placebo or Crossover
1	0.01 mg/kg/24h or Placebo SC Infusion	3:1
2	0.0025 mg/kg/24h or Placebo SC Infusion	3:1
3	0.025 mg/kg/24h or Placebo SC Infusion	3:1
4	0.01 mg/kg/24h and Placebo SC Infusion	2 Period Crossover
5	0.05 mg/kg/24h and Placebo SC Infusion	2 Period Crossover
6	0.02 mg/kg/24h and Placebo SC Infusion	2 Period Crossover
7	0.1 mg/kg/24h and Placebo SC Infusion	2 Period Crossover
8	0.01 mg/kg and Placebo SC Injection	2 Period Crossover

持続皮下注入コホートでは、Cane Crono 5 注入ポンプ及び Neria^{TM} Soft 注入セットを用いて、setmelanotide 及びプラセボを腹部に投与した。皮下注射コホートでは、治験薬はシリンジを用いて setmelanotide 及びプラセボを腹部に投与した。

投与期間

試験期間は全体で約 5 ヵ月間であった。個々の被験者の試験参加期間（スクリーニング、治験薬投与、投与後評価及びフォローアップ）は最長 45 日間であった。

評価項目

<u>薬物動態</u>

血漿中 PK パラメータ：C_{max}、t_{max}、t_{lag}、C_{last}、t_{last}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、AUC_{∞}、CL/F、V_z/F、C_{12}、C_{24} 及び C_{max}/C_{trough} を血漿中濃度－時間データのノンコンパートメント法を用いて算出した。

尿中 PK パラメータ：Ae_{0-24}、Ae_{24-48}、Ae_{0-48}、及び Fe（%）を尿中 setmelanotide 濃度に基づき算出した。

- 24 時間持続皮下注入コホート：Setmelanotide の血漿中及び尿中濃度評価用検体は、Day 1～Day 3 の以下の時点に採取した。
  - 血液検体：Day 1 投与前（t_0）、投与後 15、30、45 分、1、2、4、6、8、10、12 及び 24 時間、並びに t_0 から 24.25、24.5、24.75、25、26、27、28、30、32、34、36 及び 48 時間後
  - 尿検体：Day 1 投与前（t_0）、t_0 から 0～24 時間及び t_0 から 24～48 時間
- 皮下注射コホート：
  - PK 評価用血液検体：Day 1 投与前（t_0）、投与後 5、15、30、45 分、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、24 及び 48 時間に採取した。本コホートでは尿検体は採取しなかった。

薬力学（探索的評価項目）

- 24 時間持続皮下注入コホート：血漿中インスリン濃度、空腹感及び満腹感（Hunger/Satiety Questionnaire を使用）及び REE（間接熱量測定法を使用）を評価した。
- 皮下注射コホート：PD 評価は実施しなかった。

安全性

- 有害事象、心電図、心臓テレメトリー、臨床検査［血液学的検査、生化学検査（空腹時血糖値を含む）及び尿検査］、抗 setmelanotide 抗体価、バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数及び体温等）、身体検査（注入部位評価を含む）及び併用薬の確認
- 尿中カテコールアミン濃度、尿中遊離コルチゾール濃度及び血漿中遊離メタネフリン濃度（24 時間持続皮下注入コホートのみ）

統計方法：

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：いずれかの治験薬の投与後、少なくとも 1 回の投与後安全性評価を受けた被験者
- PK 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、評価可能な血漿中又は尿中の setmelanotide 濃度－時間プロファイルを有するすべての被験者
- クロスオーバー解析対象集団：クロスオーバーコホート（コホート 4～8）に組み入れられ、両期間のデータを有するすべての被験者

薬物動態

血漿中 setmelanotide 濃度は、各用量の採血時点ごとに要約統計量［被験者数、平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値、及び変動係数（CV）%］を用いて投与群別及び全体の結果を要約した。

PK パラメータ（血漿及び尿）も PK 解析対象集団を用いて記述的に要約した。特定の PK パラメータ（AUC、C_{max} 等）の要約には幾何平均値及び幾何 CV%も併せて示した。

Setmelanotide の用量比例性はパワーモデルを用いて評価した。このモデルでは、被験者をランダム効果として扱い、PK パラメータ（AUC_{0-24}、AUC_{∞}、及び C_{max}）と用量を対数変換し、それらの線形関係を評価した。

薬力学

薬力学の評価項目は、可能な場合には分散分析を用いて解析を行った。安全性解析対象集団の被験者情報及び安全性の評価を行った。皮下投与コホートでは PD の評価は実施しなかった。

安全性

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 12.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語別に投与群ごとに要約した。治験薬

との因果関係は、治験責任医師によって「関連なし」、「多分関連なし」、「関連あるかもしれない」及び「多分関連あり」の 4 段階で評価された。安全性解析の目的上、「関連あるかもしれない」又は「多分関連あり」と判断された有害事象を治験薬と関連ありとした。

2.7.6.2.2 試験結果の概略

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示す。

本試験には 36 例を組み入れ、コホート内で治験薬又は治験薬の投与順を無作為に割り付けた。32 例が setmelanotide の投与を受け、4 例はプラセボの投与のみ受けた。試験を途中で中止した被験者は 2 例であった。

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳（無作為化集団）

Category [a]	All Subjects	Placebo Infusion	Setmelanotide 0.0025 mg/kg	Setmelanotide 0.01 mg/kg	Setmelanotide 0.02 mg/kg	Setmelanotide 0.025 mg/kg	Setmelanotide 0.05 mg/kg	Setmelanotide 0.1 mg/kg	Placebo Injection	Setmelanotide 0.01 mg/kg Injection
Number of subjects randomized (N)	36	22	3	7	4	3	5	6	4	4
Completed study n (%)	34 (94.4)	21 (95.5)	3 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	4 (100.0)
Prematurely withdrawn n (%)	2 (5.6)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
Adverse event n (%)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
Withdrew consent n (%)	1 (2.8)	1 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] This table is presented with all subjects pooled and then by dose order, not by cohort order.
Source: m5.3.3.1.1, CSR, Table 1.1

2.7.6.2.2.2 解析したデータセット

本試験で解析したデータセットを表 2.7.6.2-3 に示す。

安全性解析対象集団には 8 コホートの 36 例全例を含め、PK 解析対象集団には 32 例を含めた。

表 2.7.6.2-3 解析したデータセット

Category [a]	All Subjects	Placebo Infusion	Setmelanotide 0.0025 mg/kg	Setmelanotide 0.01 mg/kg	Setmelanotide 0.02 mg/kg	Setmelanotide 0.025 mg/kg	Setmelanotide 0.05 mg/kg	Setmelanotide 0.1 mg/kg	Placebo Injection	Setmelanotide 0.01 mg/kg Injection
Number of subjects randomized (N)	36	22	3	7	4	3	5	6	4	4
Safety [b] population n (%)[c]	36 (100.0)	22 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)
PK [d] Evaluable Population n (%)	32 (88.9)	0	3 (100.0)	7 (100.0)	4 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	0	4 (100.0)
Crossover [e] Population n (%)	22 (61.1)	18 (81.8)	0	4 (57.1)	4 (100.0)	0	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	4 (100.0)

[a] This table is presented with all subjects pooled and then by dose order, not by cohort order.
[b] Safety Population consists of subjects who received any study drug administration and have at least one post-dose safety assessment.
[c] Percentages for the reasons for discontinuation are based on the number of subjects who prematurely withdrew from the study. All other percentages are based on the number of subjects enrolled.
[d] PK evaluable population is defined as all subjects in the safety population who have evaluable plasma or urine concentration-time profiles for setmelanotide.
[e] Crossover Population is defined as any subject who participated in a crossover cohort (Cohorts 4-8) and for whom data is available in both periods
Source: m5.3.3.1.1, CSR, Table 1.1

2.7.6.2.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

安全性解析対象集団（36 例）の平均年齢（SD）は 35.6（8.78）歳であった。性別は男性が 44.4%（16 例）、女性が 55.6%（20 例）であった。人種は白人が 36.1%（13 例）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 63.9%（23 例）であり、民族別では非ヒスパニック／非ラテン系が 100%であった（m5.3.3.1.1 RM-493-001 試験 CSR Table 7 及び Table 8）。

2.7.6.2.2.4 曝露状況

36 例中 32 例が setmelanotide 投与を 1 回以上受け、4 例はプラセボ投与のみ受けた。

2.7.6.2.2.5 薬物動態

Setmelanotide の薬物動態

投与群別の PK パラメータの要約を表 2.7.6.2-4 に示す。

単回ボーラス皮下注射後、setmelanotide は速やかに吸収され、2 コンパートメントモデルに従った PK の挙動がみられた。24 時間持続皮下注入後も同様に、2 コンパートメントモデルに従った PK の挙動がみられた。

Setmelanotide の 24 時間持続皮下注入後にはタイムラグが認められた。タイムラグの平均値（SD）の範囲は、0.74（0.22）時間（コホート 5、0.05 mg/kg）から 6.00（2.83）時間（コホート 1 及びコホート 4、0.01 mg/kg）であった［setmelanotide がほぼ検出不能であった最低用量群（コホート 2、0.0025 mg/kg）のデータを除く］。ボーラス皮下注射後にはタイムラグは認められなかった。

24 時間持続皮下注入コホートでの t_{max} の平均値は、約 24 時間（すなわち、持続注入終了時）であった。C_{max} の平均値の範囲は、0.187 ng/mL（1 例、コホート 2、0.0025 mg/kg）から 64.75 ng/mL（4 例、コホート 7、0.1 mg/kg）であった。

皮下注射（コホート 8、0.01 mg/kg）後の t_{max} 及び C_{max} の平均値（SD）は、それぞれ 0.81（0.13）時間及び 25.4（4.605）ng/mL であった。

すべてのコホート（24 時間持続皮下注入及び皮下注射）を統合した setmelanotide の $t_{1/2}$ の平均値（SD）は 8.98（2.12）時間であり、被験者ごとの範囲は 5.59～12.9 時間であった。また、24 時間持続皮下注入コホート（皮下注射コホートを除く）を統合した setmelanotide の $t_{1/2}$ の平均値（SD）も、概ね同様［8.93（2.11）時間］であった。

Setmelanotide は未変化体として尿中に排泄された。すべての 24 時間持続皮下注入コホート［setmelanotide がほぼ検出不能であったコホート 2（0.0025 mg/kg）の男性を除く］では、未変化体排出率の平均値（SD）は 27.35%（11.46%）で、範囲は 23.26%（5.017）（コホート 1 及びコホート 4、0.01 mg/kg の男性）～38.23%（4.028%）（コホート 5、0.05 mg/kg の女性）であった。

すべての被験者での腎クリアランスの平均値（SD）は 43.98（15.27）mL/min であった。

表 2.7.6.2-4　　Setmelanotide の PK パラメータの要約（PK 解析対象集団）

Dose (mg/kg)		t_{lag} (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Fe (%)
0.025 24-hour SC Infusion	N	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	1.67	15.233	24.03	309.8	327.1	9.00	33.231
	SD	0.58	2.517	0.19	42.6	56.9	2.19	4.6755
	CV%	34.6	16.5	0.8	13.7	17.4	24.3	14.07
0.05 24-hour SC Infusion	N	4	4	4	4	3	3	4
	Mean	0.74	35.000	23.99	790.6	858.1	9.21	38.231
	SD	0.22	6.188	0.17	139.0	196.9	1.50	4.0281
	CV%	29.4	17.7	0.7	17.6	22.9	16.3	10.54
0.1 24-hour SC Infusion	N	4	4	4	4	2	2	4
	Mean	1.75	64.75	24.17	1354.9	1286.5	8.87	37.591
	SD	0.50	11.546	0.26	281.3	396.4	0.69	6.2103
	CV%	28.6	17.8	1.1	20.8	30.8	7.7	16.52
0.0025[a] 24-hour SC Infusion	N	1	3	1	0	0	0	3
	Mean	12.0	0.187	23.92	-	-	-	4.345
	SD	-	0.324	-	-	-	-	4.7289
	CV%	-	173.2	-	-	-	-	108.83
0.01 24-hour SC Infusion	N	7	7	7	7	7	7	7
	Mean	6.00	4.683	24.07	75.4	84.3	7.63	23.264
	SD	2.83	0.851	0.17	20.7	20.3	2.33	5.0165
	CV%	47.1	18.2	0.7	27.4	24.1	30.6	21.56

Dose (mg/kg)		t_{lag} (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Fe (%)
0.02 24-hour SC Infusion	N	4	4	4	4	4	4	4
	Mean	2.00	10.708	24.08	227.0	247.7	10.96	30.781
	SD	0.00	1.842	0.19	45.2	49.1	1.18	2.9324
	CV%	0.0	17.2	0.8	19.9	19.8	10.8	9.53
0.01 SC Injection	N	4	4	4	4	4	4	NA
	Mean	0.00	25.4	0.81	173.3	190.5	9.25	NA
	SD	0.00	4.605	0.13	17.5	19.7	2.48	NA
	CV%	-	18.1	15.4	10.1	10.4	26.8	NA

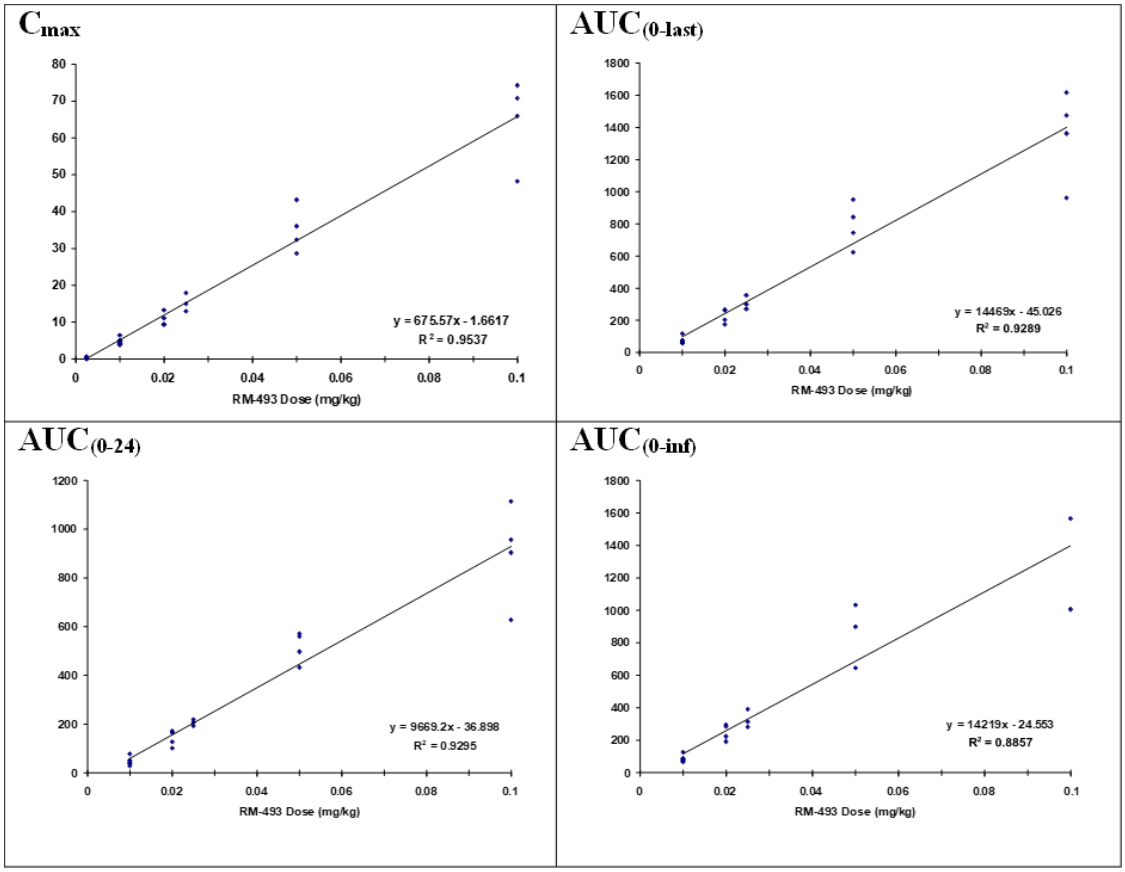
[a] All plasma concentrations in 2 subjects were below the limit of quantitation; one subject (0038) had two measurable concentrations that were just above the limit of quantitation.
Source: m5.3.3.1.1, PK report, Table 1.

Setmelanotide の用量比例性

Setmelanotide の AUC 及び C_{max} は 0.01～0.1 mg/kg の範囲で用量比例性を示した（図 2.7.6.2-1）。なお、最低用量の 0.0025 mg/kg では、setmelanotide はほぼ検出されなかった。

しかし、パワーモデルを用いた統計学的な評価では、C_{max} 及び AUC_{∞}は 0.02～0.1mg/kg の範囲で比例し、$AUC_{0\text{-}24}$ は 0.025～0.1 mg/kg の範囲で比例すると判定された。この結果は、各投与群の被験者数が少なかったためと考えられる。

図 2.7.6.2-1 単回 24 時間持続皮下注入後の C_{max} 及び AUC の用量比例性（PK 解析対象集団）



Source: m5.3.3.1.1, PK report, Figure 5.

2.7.6.2.2.6 薬力学

インスリン濃度データ

空腹時インスリン濃度に対する setmelanotide 単回投与の影響は認められなかった。

空腹時及び満腹時 VAS データ

Setmelanotide は、特に高用量で空腹感及び満腹感のパラメータに効果を示したが、統計学的に有意なものはわずかであった。

2.7.6.2.2.7 安全性

2.7.6.2.2.7.1 有害事象

有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-5 に示す。

本試験では、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。投与中断に至った有害事象が 2 例に認められたが、いずれの被験者もすべての来院及び試験手順を完了した。治験薬と関連のある有害事象は、setmelanotide 投与を受けた 32 例中 19 例（59.3%）、プラセボ投与を受けた 26 例中 6 例（23.0%）に認められた。一部の特記すべき事象を除き、治験薬に関連した有害事象の発現件数は全体的に少なく、setmelanotide の忍容性は概ね良好であった。

表 2.7.6.2-5 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Treatment [a]	Placebo Infusion	Setmelanotide 0.0025 mg/kg	Setmelanotide 0.01 mg/kg	Setmelanotide 0.02 mg/kg	Setmelanotide 0.02 mg/kg	Setmelanotide 0.05 mg/kg	Setmelanotide 0.1 mg/kg	Placebo Injection	Setmelanotide 0.01 mg/kg Injection
N	**22** [b]	**3**	**7**	**4**	**3**	**5**	**6**	**4**	**4**
Category	**n (%)** [c]								
Subjects with any TEAE	11 (50.0%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)	1 (25.0%)	2 (66.7%)	5 (100%)	5 (83.3%)	2 (50.0%)	3 (75.0%)
Subjects with any TEAE related to study medication	5 (22.7%)	0 (0.0%)	5 (71.4%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	5 (100%)	5 (83.3%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)
Subjects with any SAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects with any TEAE leading to withdrawal from study	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Subjects with any TEAE related to study medication leading to withdrawal from study	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

[a] This table is presented in ascending dose order for the infusion Cohorts, not by Cohort order, then the SC injections.
[b] Safety Population pooled placebo data include; subjects in Cohorts 1-3 who only received placebo and the placebo treatment periods of Cohorts 4-7. Pharmacodynamics were not collected for Cohort 8.
[c] Note: Percentage is calculated using the number of subjects in the column header as the denominator. An adverse event is considered to be a treatment emergent adverse event (TEAE) if the adverse event existed prior to infusion/injection initiation and worsened after initiation, or if the adverse event occurred for the first time after infusion/injection initiation through to study termination. Subjects on the same dose were pooled together.

Source: m5.3.3.1.1, CSR, Table 7.1.

比較的よくみられた有害事象

すべての投与方法及び用量をとおして、setmelanotide の単回投与を受けた 32 例によくみられた治験薬と関連のある有害事象は、食欲減退（25.0%）、悪心（23.5%）、下痢（8.8%）、皮膚変色（6.3%）、嘔吐（5.9%）、並びに「生殖系および乳房障害」に分類される事象の自発陰茎勃起（42.9%、男性 14 例）、性器不快感及び性的興奮増加（各 16.7%、女性 18 例）であった。その他の治験薬と関連のある有害事象（回転性めまい、口内乾燥、無力症、頭痛、悪夢、乳頭障害、皮膚嚢腫及びあくび）は、いずれも各 1 例の発現であった。

プラセボの単回投与を受けた 26 例に最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は、自発陰茎勃起（30.0%、男性 10 例）であり、その他の治験薬に関連した有害事象［食欲減退、早期満腹、味覚異常、及び性器不快感（女性）］は各 1 例の発現であった。

治験薬と関連のある有害事象のうち、中等度は 9 例に 10 件（悪心 3 件、性器不快感 2 件、並びに回転性めまい、性的興奮障害、乳頭障害、自発陰茎勃起及び頭痛が各 1 件）、重度は 1 例に 1 件（食欲減退）認められ、その他はいずれも軽度であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

その他の重要な有害事象

本試験では試験中止に至った有害事象は認められなかったが、持続皮下注入コホートの 2 例は有害事象のために治験薬の投与を早期に中止した。1 例は setmelanotide 0.1 mg/kg/24 時間（コホート 7）の投与を受け、軽度の嘔吐が認められた。もう 1 例は setmelanotide 0.05 mg/kg/24 時間（コホート 5）の投与を受け、中等度の性器不快感が認められた。

2.7.6.2.2.7.2 臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関する他の観察項目

治験薬投与後の臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、投与部位評価、定量皮膚色測定及び身体所見に一定の傾向又は臨床的に重要な変化は認められなかった。

心血管系パラメータに対する setmelanotide の臨床的に重要な影響は認められず、被験者内の setmelanotide 投与期とプラセボ投与期の差（setmelanotide－プラセボ）は、拡張期血圧が 1.0 mmHg、収縮期血圧が 1.6 mmHg 及び心拍数が−2.0 bpm であった。

2.7.6.2.3 結論

- Setmelanotide の AUC 及び C_{max} は 0.01～0.1 mg/kg の範囲で用量比例性を示した。Setmelanotide の PK は、2 コンパートメントモデルに従った挙動を示した。タイムラグの平均値は 0.7～6 時間であった。
- 持続皮下注入コホートを統合した t_{max} の平均値は約 24 時間（投与終了時）、C_{max} の平均値は約 0.2～約 65 ng/mL であった。0.01 mg/kg 皮下注射コホート（コホート 8）の t_{max} 及び C_{max}

の平均値はそれぞれ約 0.8 時間及び約 25 ng/mL であった。

- Setmelanotide の終末相の半減期は約 11 時間であり、用量による変化はなかった。
- すべての被験者の腎クリアランスの平均値は約 44 mL/min であった。
- 抗 setmelanotide 抗体反応が認められた検体はなく、setmelanotide 抗体陽性と判定された被験者はいなかった。
- 肥満の健康成人を対象に setmelanotide の 24 時間持続皮下注入又は皮下注射の単回投与したときの安全性及び忍容性は、概ね良好であった。
  - 0.01 mg/kg/日以上の用量で勃起のシグナルが認められたが、軽度、短時間及び無痛であり、性関連事象を積極的に聴取した場合に報告されていた。
  - 女性の性関連事象には用量との関連があり、0.05 mg/kg/日以上の用量で認められた。
  - 悪心は高用量コホート（0.05 mg/kg/日以上）で多く認められ、最高用量のコホート（0.1 mg/kg/日）では setmelanotide 投与後に嘔吐が 2 例に認められた。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.3 RM-493-002 試験（m5.3.3.1.2）

2.7.6.3.1 試験方法の概略

治験の標題

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

治験実施施設

米国 3 施設

公表文献（引用文献）

該当せず

治験期間

最初の被験者の組入れ日：2012 年 2 月 [redacted] 日

最後の被験者の試験完了日：2014 年 1 月 [redacted] 日

開発のフェーズ

第 1 相

目的

- **主要目的**：複数の用量を用いて setmelanotide を持続皮下注入で 14 日間若しくは 28 日間、又は 12 時間ごとの皮下注射で 14 日間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- **副次目的**：複数の用量を用いて setmelanotide を持続皮下注入で 14 日間又は 28 日間投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
- **薬力学（PD）の探索的目的**：複数の用量を用いて setmelanotide を投与したときの以下の効果を評価する。
  - 持続皮下注入で 14 日間又は 28 日間投与したときの以下の効果
    - カロリー摂取量、体重及び腹囲
    - 食事負荷試験（MTT）で測定されるインスリン感受性
    - Hunger/Satiety Questionnaire で評価する空腹感及び満腹感
    - 間接熱量測定法で測定される安静時代謝量（本測定が可能な特定の医療機関で測定される）
  - 12 時間ごとの皮下注射で 14 日間投与したときの以下の効果
    - カロリー摂取量、体重及び腹囲

治験方法

本試験は、setmelanotide を最大 1 mg/kg/日の持続皮下注入で 14 日間若しくは 28 日間、又は最大 0.015 mg/kg/日（0.0075 mg/kg を 12 時間ごとに 2 回）の皮下注射で 14 日間投与したときの安全性及び忍容性を評価するためにデザインされた。本試験での setmelanotide の最大用量は 1 mg/kg/日を超えなかった。

本試験は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与漸増試験であった。5 つの連続したコホートの被験者に、setmelanotide 又はプラセボを、持続皮下注入で 14 日間（14 日間投与のためのコホート）若しくは 28 日間（28 日間投与のためのコホート）、又は 12 時間ごとの皮下注射で 14 日間（14 日間投与のためのコホート）投与した。各コホートには 9 例までの被験者を組み入れ、setmelanotide 群又はプラセボ群のいずれかに 6：3 の比で無作為に割り付けた。

被験者は、治験薬の注入又は注射の完了後、治験実施施設に約 24 時間留まり、すべての試験手順が完了した Day 16 又は 30 に治験実施施設を退院した。治験薬投与終了の 1 週間後及び 4 週間後にフォローアップ来院を計画した。

用量漸増の際には、各用量の盲検中間安全性データを安全評価委員会が評価し、一つ前の用量レベルが安全で忍容性が良好と判断された場合のみ、用量を上げることが推奨された。安全性上の理由からそれが適切と判断される場合、次に予定している用量よりも低い中間用量を追加して投与することも可能であった。

さらに、一般肥満集団のサブセットとして、以下の基準を満たす被験者のコホートを追加し、組み入れた。このサブセットの被験者は、すべての選択基準及び除外基準に加えて、「メラノコルチン 4 型受容体（MC4R）遺伝子の 2 コピーのうち、片方に機能喪失型変異がみられるヘテロ接合体を有すること」の基準も満たした。追加コホートの被験者は MC4R 変異を有することが事前に特定されていた。また、本コホートの追加理由は、ヘテロ接合体の被験者ではメラノコルチン 4 型（MC4）を通じた活性の低下がみられ、setmelanotide のような MC4R アゴニストに対する感受性が変化するためであった。

被験者数（計画時）

約 108 例［各コホート 9 例（setmelanotide 群とプラセボ群に 2：1 の比で割付け）］

診断及び主要な組入れ基準

- 18～55 歳で肥満の健康な男女。18～65 歳の MC4R ヘテロ接合体を有する者。
- 肥満の健康被験者は体格指数（BMI）が 30～40 kg/m^2 であること。MC4R ヘテロ接合体を有する被験者は BMI がより広範囲の 27～55 kg/m^2 であること。

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide 1 mg/mL：注入用無菌溶液バイアル（5 mL）
- Setmelanotide 10 mg/mL：注入用無菌溶液バイアル（5 mL）
- プラセボ：0.9%無菌生理食塩水溶液バイアル（10 mL）

本試験で最初に計画された持続皮下注入の 5 つの用量レベルは、0.01、0.1、0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg/24 時間を 14 日間又は 28 日間であった。皮下注射の用量は 0.0075 mg/kg を 1 日 2 回で計画された。MC4R ヘテロ接合体の被験者に対する用量レベルは、本試験の持続皮下注入で用いた用量に相当した（すなわち、0.01 又は 0.015 mg/kg/24 時間を 14 日間又は 28 日間）。

各コホートで実際に投与された setmelanotide の用量を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 RM-493-002 試験でコホートごとに実際に投与された用量

Cohort	Male/Female Or Heterozygous	Setmelanotide Multiple-Dose Administration	Number of Days of Administration	No. of Subjects Ratio Setmelanotide :Placebo
1	Male	0.01 mg/kg/24h or Placebo SC Infusion	14 days	6:3
2	Male/Female	0.0025 mg/kg/24h or Placebo SC Infusion	14 days	9:4
3	Male/Female	0.01 mg/kg/24h or Placebo SC Infusion	28 days	6:3
4	Male	0.015 mg/kg/24h or Placebo SC Infusion	28 days	6:3
5	Male	0.015 mg/kg/24h (2 doses of 0.0075 mg/kg, Q12 h) or Placebo SC Injection	14 days	6:3
6	Heterozygous	0.01 mg/kg/24 h or Placebo SC Infusion	28 days	6:2

Source: m5.3.3.1.2, CSR, Listing 16.2.7.1

コホート 1～4 及びコホート 6 では、Cane Crono 5 注入ポンプ及び Neria^{TM} Soft 注入セットを用いて、24 時間連続で setmelanotide 又はプラセボを投与した。コホート 5 では、12 時間ごとの単回皮下注射として setmelanotide 又はプラセボを投与した。治験薬は治験実施施設で投与し、投与開始時点を Day 1 の 0 時と定義した。

投与期間

個々の被験者の試験参加期間（スクリーニング、治験薬投与、投与後評価及びフォローアップ）は、14 日間投与コホートで約 72 日間、28 日間投与コホートで約 86 日間であった。

評価項目

<u>薬物動態</u>

- Setmelanotide 濃度（血漿中濃度を全 6 コホートで評価し、尿中濃度は持続皮下注入を行った 5 つのコホートで評価）
- t_{lag}、C_{max}、t_{max}、AUC_{τ}、AUC_{last}、C_{avg}、C_{ss}、C_{12}、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z/F、R_{AC}、Ae、Fe 及び CLr

血漿中濃度評価用の血液検体は、Day 1 の初回投与前並びに 14 日間及び 28 日間の全投与期間にわたって事前に規定した時間に採取した。尿中濃度評価用の尿検体は、Day 1 の初回投与前並びに Day 1～2 及び Day 14～15（コホート 1 及び 2）又は Day 28～29（コホート 3、4 及び 6）の

24 時間蓄尿で採取した。

Setmelanotide の皮下注射を行ったコホート 5 では、蓄尿、総尿中排泄量及び腎クリアランスは測定しなかった。

薬力学（探索的評価項目）

- カロリー摂取量、体重及び腹囲、インスリン感受性（MTT で測定）並びに空腹感及び満腹感（Hunger/Satiety Questionnaire を使用）

Setmelanotide の皮下注射を行ったコホート 5 では、インスリン感受性（MTT で測定）並びに空腹感及び満腹感（Hunger/Satiety Questionnaire を使用）は測定しなかった。

安全性

- 治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）、心電図、心臓テレメトリー、24 時間携帯型血圧モニタリング、臨床検査［血液学的検査、生化学検査（空腹時血糖値を含む）及び尿検査］、脂質プロファイル、抗 setmelanotide 抗体価、尿中カテコールアミン値、尿中遊離コルチゾール値、血漿中遊離メタネフリン値、バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数及び体温等）、身体検査（注入部位評価を含む）及び併用薬の確認

統計手法

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：いずれかの治験薬の注入又は注射を受け、少なくとも 1 回の投与後安全性評価を受けた被験者
- PK 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、評価可能な血漿中又は尿中の setmelanotide 濃度－時間プロファイルを有するすべての被験者

薬物動態

持続皮下注入を行ったコホートで一部の血漿 PK パラメーターに対して用量比例性を評価するために線形回帰を行った以外は、コホートや投与量の比較に統計的検定は用いなかった。性別、体重又は BMI が setmelanotide の PK に及ぼす影響は評価しなかった。

PK パラメーターの算出には、血漿中又は尿中 setmelanotide 濃度データを用いた。投与後の実際の経過時間に基づき PK パラメーターを算出し、被験者ごとに濃度－時間プロファイルをプロットした。必要に応じて追加のパラメーターも算出した。

血漿中及び尿中濃度－時間データは、要約統計量［平均値、標準偏差（SD）、最大値、中央値、最小値及び変動係数（CV）%等］を用いて、投与コホートごとに各採血時点（血漿）又は採尿間隔（尿）で要約した。

すべての PK パラメーターは、要約統計量（平均値、SD、最大値、中央値、最小値及び CV%等）を用いて、各投与量に対して投与コホートごとに要約した。

薬力学

薬力学的評価項目（例：カロリー摂取量、体重等）は、Day 1 の投与前、注入終了時（注入開始 24 時間後）及びベースラインからの変化量を投与群ごとに記述的に要約した。同じ投与量の被験者の結果は統合した。Setmelanotide の各用量は、投与群を固定効果として含む分散分析モデルを用いてプラセボと比較した。

安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 12.0 を用いてコード化した。すべての有害事象を器官別大分類及び基本語別に投与群ごとに要約した。

2.7.6.3.2 試験結果の概略

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳

本試験には 57 例を組み入れ、コホート内で各投与群に無作為に割り付けた（Setmelanotide 群：39 例、プラセボ群：18 例）。

コホート 1、3、4、5 及び 6 に組み入れた被験者はいずれも試験を完了し、安全性及び PK 解析対象集団に含まれた。コホート 2（0.0025 mg/kg/日、14 日間）では、1 例が、Day 1 に発現したグレード 1（軽度）の悪心［治験責任（分担）医師により治験薬と関連あるかもしれないと判断された］により、試験を完了せずに中止した。本被験者は安全性解析対象集団には含まれたが、PK 解析対象集団には含まれなかった。コホート 2 の被験者数を計画通り setmelanotide 群 8 例及びプラセボ群 4 例とするため、本被験者の代わりに追加で 1 例を組み入れた。

2.7.6.3.2.2 解析したデータセット

本試験に組み入れた 57 例全例を安全性解析対象集団に含め、39 例を PK 解析対象集団に含めた。

2.7.6.3.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

安全性解析対象集団での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性の概要は、投与群ごとに m5.3.3.1.2 RM-493-002 試験 CSR Table 2.1.1 及び Table 2.2.2 に示した。

2.7.6.3.2.4 曝露状況

計 39 例が Setmelanotide 投与を 1 回以上受け、計 18 例がプラセボ投与を 1 回以上受けた。

- コホート 1（setmelanotide 0.01 mg/kg/24 時間の持続皮下注入、14 日間）では、6 例が setmelanotide を投与され、全例が試験を完了した。
- コホート 2（setmelanotide 0.0025 mg/kg/24 時間の持続皮下注入、14 日間）では、9 例が setmelanotide を投与され、1 例を除く全例が試験を完了した。男性 1 例が悪心のため、Day 2 に試験を中止した。
- コホート 3（setmelanotide 0.01 mg/kg/24 時間の持続皮下注入を 28 日間）では、6 例が

setmelanotide を投与され、全例が試験を完了した。

- コホート 4（setmelanotide 0.015 mg/kg/24 時間の持続皮下注入を 28 日間）では、6 例が setmelanotide を投与され、全例が試験を完了した。
- コホート 5［setmelanotide 0.015 mg/kg/日の皮下注射（12 時間ごとに 0.0075 mg/kg を 2 回投与）を 14 日間］では、6 例が setmelanotide を投与され、全例が試験を完了した。
- コホート 6（setmelanotide 0.01 mg/kg/24 時間の持続皮下注入を 28 日間）では、6 例が setmelanotide を投与され、全例が試験を完了した。

2.7.6.3.2.5 安全性の結果

2.7.6.3.2.5.1 有害事象

有害事象の発現状況

全体として、setmelanotide 群の 39 例のうち 33 例（84.6%）に有害事象が認められ、31 例（79.5%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。有害事象は概して軽度であり、問題なく回復した。本試験中に重篤な有害事象が 2 例（setmelanotide 群：1 例、プラセボ群：1 例）に認められ、死亡例は認められなかった。コホート 2 の 1 例は、setmelanotide 0.0025 mg/kg/日を 14 日間投与される予定であったが、Day 1 の注入後に軽度の悪心が発現したため、Day 2 に試験を中止した。

比較的よくみられた有害事象

Setmelanotide（用量や投与経路を問わない）の反復投与を受けた 39 例で最もよくみられた有害事象は、皮膚変色（タンニング）（56.4%）であり、次いで頭痛（33.3%）、皮膚病変（17.9%）、悪心（15.4%）、自発陰茎勃起（12.8%）、注入部位疼痛（12.8%）、食欲減退（7.7%）及び下痢（5.1%）であった。プラセボ投与を受けた被験者でも頭痛、悪心、自発陰茎勃起、注入部位疼痛及び食欲減退の有害事象が認められたが、いずれも各 1 例の発現であった。

死亡

本試験では死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象が 2 例に認められた。1 例はコホート 3 でプラセボ投与を受け、憩室炎及び骨盤内炎症性疾患のため入院した。いずれの事象も重症度は中等度で、治験薬と多分関連なしと判断された。もう 1 例はコホート 3 で setmelanotide 投与（0.01 mg/kg/日を 28 日間）を受け、過去の自動車事故後の背部挫傷として報告されていた左側のしびれ感のため入院した。本事象の重症度は中等度であり、治験薬と多分関連なしと判断された。

その他の重要な有害事象

コホート 2 の 1 例は、setmelanotide 0.0025 mg/kg/日を 14 日間投与される予定であったが、注入後に発現した軽度の悪心のため、Day 2 に試験を中止した。

2.7.6.3.2.5.2 臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

Setmelanotide 投与後の臨床検査値（平均値）、バイタルサイン、12 誘導心電図、注入／注射部位評価及び身体検査（下記の皮膚色素沈着の所見を除く）において、特定の傾向や臨床的に重要な所見は認められなかった。24 時間携帯型血圧モニタリングによって測定された心血管系パラメーターに対する setmelanotide の影響はほとんど、あるいは全く認められず、PK／PD の血圧又は心拍数との関連性を示すデータも認められなかった。

皮膚色の定量的評価

概して、データは setmelanotide が皮膚色の定量的な褐色化に影響を及ぼす傾向を示唆しており、特に頬や額で顕著であり、臀部ではややその程度が低い傾向がみられた。コホート 6 のデータは、概して一般の健康な肥満被験者のデータと類似していた。これは、MC4R ヘテロ接合体の者には、皮膚の色素沈着を媒介するメラノコルチン 1 型受容体（MC1R）に既知の異常がないため、予想どおりの結果であった。データは限られているものの、Mexameter で測定した皮膚色の変化には、次の（1）～（3）の傾向が認められ、より生理的な日焼け反応と類似していた。（1）曝露 1 日でも褐色化が増加し始める、（2）褐色化は約 2 週間かけて増加する、（3）褐色化はほとんどの被験者では約 2 週間でおおむねプラトーに達する（ただし全例ではない）。

2.7.6.3.2.6 薬物動態の結果

評価された 6 つの投与レジメンは以下のとおりである。

- Setmelanotide 0.0025 mg/kg/日を 14 日間、持続皮下注入（コホート 2）
- Setmelanotide 0.01 mg/kg/日
  - 14 日間、持続皮下注入（コホート 1）
  - 28 日間、持続皮下注入（コホート 3）
  - 28 日間、持続皮下注入（コホート 6、MC4R ヘテロ接合体被験者）
- Setmelanotide 0.015 mg/kg/日
  - 14 日間、皮下注射を 12 時間ごと（0.0075 mg/kg/回、コホート 5）
  - 28 日間、持続皮下注入（コホート 4）

最も低用量のコホート 2 では、9 例中 3 例の薬物濃度が定量下限未満であったため、PK 解析対象集団から除外した。そのため、コホート 2 の PK パラメーターは、これらの被験者を除外したことで過大評価又は偏った結果となっている可能性がある。

Setmelanotide の PK パラメーター

持続皮下注入を行ったコホート 1～4 及び 6 の PK パラメーターを表 2.7.6.3-2（Day 1）及び表 2.7.6.3-3（Day 14 及び 28）に、皮下注射を行ったコホート 5 の PK パラメーターを表 2.7.6.3-4（Day 1 及び 14）に要約する。

持続皮下注入で投与後、setmelanotide の AUC 及び C_{max} は、用量の増加に伴い、おおむね用量比例的に増加した。Day 1 及び Day 14 又は 28 の AUC_{last} に基づく Rac の平均値は、持続皮下注入コホートで 1.301～1.795、皮下注射コホートで 1.252 であり、本試験の投与レジメンによる蓄積はわずかであることが示された（m5.3.3.1.2 RM-493-002 試験 CSR Table 16 及び Table 17）。最終投与日の消失相を十分に評価可能なサンプリングを行っていなかったため、本反復投与試験では $t_{1/2}$ を十分に評価することはできなかったが、6 つのコホート間で $t_{1/2}$ に大きな差はないと思われた。持続皮下注入を受けた被験者の血漿中 setmelanotide 濃度は、注入開始後 24～48 時間でプラトーに達しており、24～48 時間で定常状態に達することが示唆された。同様に、12 時間ごとの皮下注射でも投与後 24～48 時間で定常状態に達した。

持続皮下注入コホートでは、各コホート（分析法の感度が評価に影響していると考えられるコホート 2 のデータを除く）の最終投与日（Day 14 又は 28）における 24 時間平均 Fe のコホート全体の平均値は 28.97%（範囲：18.45%～36.29%）であった。

表 2.7.6.3-2 コホート 1～4 及び 6（持続皮下注入）における setmelanotide の PK パラメーター（Day 1）

Cohort	Statistic	t_{lag}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{τ} (h*ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	t_{last}[a] (h)	A_e (mg)	F_e (%)	CLr (mL/h)	eCLr (mL/h)
1	N	6	6	6		6	6	6	6		6
	Mean	2.000[a]	5.162	23.83[a]	—	71.43	23.83[a]	0.2273	24.51	—	3110
	SD	(1.00-4.00)[a]	0.6666	(23.83-23.83)[a]		14.98	(23.83-23.83)[a]	0.07158	7.362		550
2	N	6	6	6		6	6	8	8		6
	Mean	7.000[a]	1.241	23.83[a]	—	15.13	23.83[a]	0.02165	8.575	—	1713
	SD	(6.00-8.00)[a]	0.3133	(10.0-23.83)[a]		3.416	(23.83-23.83)[a]	0.01626	6.037		570
3	N	6	6	6		6	6	6	6		6
	Mean	2.000[a]	5.430	23.83[a]	—	83.27	23.83[a]	0.1349	13.12	—	1589
	SD	(0-2.00)[a]	0.6229	(23.83-23.83)[a]		13.72	(23.83-23.83)[a]	0.05037	3.793		440
4	N	6	6	6		6	6	6	6		6
	Mean	1.000[a]	8.053	23.83[a]	—	124.5	23.83[a]	0.2655	17.08	—	2142
	SD	(1.00-2.00)[a]	0.6278	(23.83-23.83)[a]		11.59	(23.83-23.83)[a]	0.09527	5.812		781
6[b]	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Mean	1.500[a]	5.575	24.00[a]	97.30	97.32	24.00[a]	0.2846	21.70	3011	NA
	SD	(0-2.00)[a]	1.941	(12.0-24.0)[a]	34.07	34.08	(24.00-24.02)[a]	0.07933	4.950	555	

Abbreviations: —, insufficient data to compute; τ, the dosing interval (24 hours); N, number of evaluable subjects; NA, not applicable; SD, standard deviation.
Cohorts: 1 = 0.01 mg/kg/day (14 days, SC infusion); 2 = 0.0025 mg/kg/day (14 days, SC infusion); 3 = 0.01 mg/kg/day (28 days, SC infusion); 4 = 0.015 mg/kg/day (28 days, SC infusion); 6 (MC4R heterozygous subjects) = 0.01 mg/kg/day (28 days, SC infusion).
[a] For t_{lag}, t_{max}, and t_{last}, median and range are shown instead of mean and SD.
[b] MC4R heterozygous subjects were enrolled in Cohort 6.
Source: m5.3.3.1.2, PK Report, Section 14.5

表 2.7.6.3-3 コホート 1～4 及び 6（持続皮下注入）における setmelanotide の PK パラメーター（Day 14 及び 28）

Cohort (Day)	Statistic	t_{lag}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{τ} (h·ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	t_{last}[a] (h)	C_{ss}[b] (ng/mL)
1 (14)	N	5	5	5	3	5	5	4
	Mean	0[a]	5.270	0[a]	115.2	96.03	24.00[a]	4.811
	SD	(0-0)[a]	0.7544	(0-23.83)[a]	6.410	43.90	(5.62-24.10)[a]	0.2212
2 (14)	N	6	6	6	2	6	6	6
	Mean	0[a]	1.337	23.830[a]	17.45	20.53	23.830[a]	0.8566
	SD	(0-12.0)[a]	0.4569	(0-23.83)[a]	1.061	10.09	(23.83-23.83)[a]	0.4200
3 (28)	N	6	6	6	1	6	6	6
	Mean	0[a]	5.630	4.000[a]	140.2	117.2	23.830[a]	4.889
	SD	(0-0)[a]	0.6930	(0-23.83)[a]	NA	21.59	(23.83-23.83)[a]	0.9058
4 (28)	N	6	6	6	—	6	6	6
	Mean	0[a]	8.547	15.915[a]	—	165.7	23.830[a]	6.903
	SD	(0-0)[a]	0.6696	(0-23.83)[a]	—	17.51	(23.83-23.83)[a]	0.7368
6[c] (28)	N	6	6	6	—	6	6	6
	Mean	0[a]	7.793	13.830[a]	—	145.8	23.850[a]	6.069
	SD	(0-0)[a]	1.771	(0-23.85)[a]	—	23.06	(23.83-23.87)[a]	0.9598

Cohort (Day)	Statistic	$t_{1/2}$ (h)	λz (1/h)	CLss/F[b] (L/h)	Vz/F[b] (L)	A_e (mg)	F_e (%)	CLr[b] (mL/h)
1 (14)	N	6	6	4	4	5	5	5
	Mean	7.616	0.09589	4.811	79.18	0.3114	35.47	3406
	SD	1.771	0.02572	0.2212	21.13	0.2167	24.61	1641
2 (14)	N	5	5	6	5	8	8	6
	Mean	9.955	0.07824	20.40	262.3	0.02803	11.15	1750
	SD	3.485	0.03112	23.45	232.9	0.02409	8.995	932
3 (28)	N	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	10.19	0.07238	9.030	135.2	0.1835	18.45	1545
	SD	2.337	0.02320	3.292	61.20	0.09903	10.47	646
4 (28)	N	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	11.50	0.06049	9.429	155.8	0.3969	25.65	2403
	SD	0.7709	0.003969	1.419	20.39	0.1195	6.954	655
6[c] (28)	N	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	7.996	0.09725	9.257	101.5	0.4600	36.29	3143
	SD	2.944	0.03541	2.905	31.47	0.09804	10.06	332

Abbreviations: —, insufficient data to compute; N, number of evaluable subjects; NA, not applicable; SD, standard deviation.
Cohorts: 1 = 0.01 mg/kg/day (14 days, SC infusion); 2 = 0.0025 mg/kg/day (14 days, SC infusion); 3 = 0.01 mg/kg/day (28 days, SC infusion); 4 = 0.015 mg/kg/day (28 days, SC infusion); 6 (MC4R heterozygous subjects) = 0.01 mg/kg/day (28 days, SC infusion).
[a] For t_{lag}, t_{max}, and t_{last}, median and range are shown instead of mean and SD.
[b] Actual and estimated values are combined in these summary statistics; see parameter definitions in PK Report.
[c] MC4R heterozygous subjects were enrolled in Cohort 6.
Source: m5.3.3.1.2, PK Report, Section 14.5

表 2.7.6.3-4 皮下注射を行ったコホート 5 における setmelanotide の PK パラメーター（Day 1 及び 14）

Statistic	Day 1						
	t_{lag}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{τ} (h*ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	t_{last}[a] (h)	C_{12}[b] (ng/mL)
N	6	6	6	6	6	6	6
Mean	0[a]	17.25	0.750 [a]	79.42	79.26	11.920 [a]	2.087
SD	(0-0)[a]	2.682	(0.75-1.50)[a]	6.700	6.691	(11.92-11.92)[a]	0.2652
	Day 14						
Statistic	t_{lag}[a] (h)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{τ} (h·ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	t_{last}[a] (h)	C_{12} (ng/mL)
N	6	6	6	6	6	6	6
Mean	0[a]	17.52	0.765[a]	99.07	98.82	11.920[a]	3.170
SD	(0-0)[a]	2.142	(0.75-1.00)[a]	7.376	7.348	(11.92-11.92)[a]	0.5238

Statistic	C_{ss} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	λz (1/h)
N	6	6	6
Mean	8.256	4.919	0.1419
SD	0.6147	0.4510	0.01351

	Other	
Statistic	**C_{avg} (ng/mL)**	**R_{AC}**
N	6	6
Mean	3.5585	1.252
SD	0.5081	0.08967

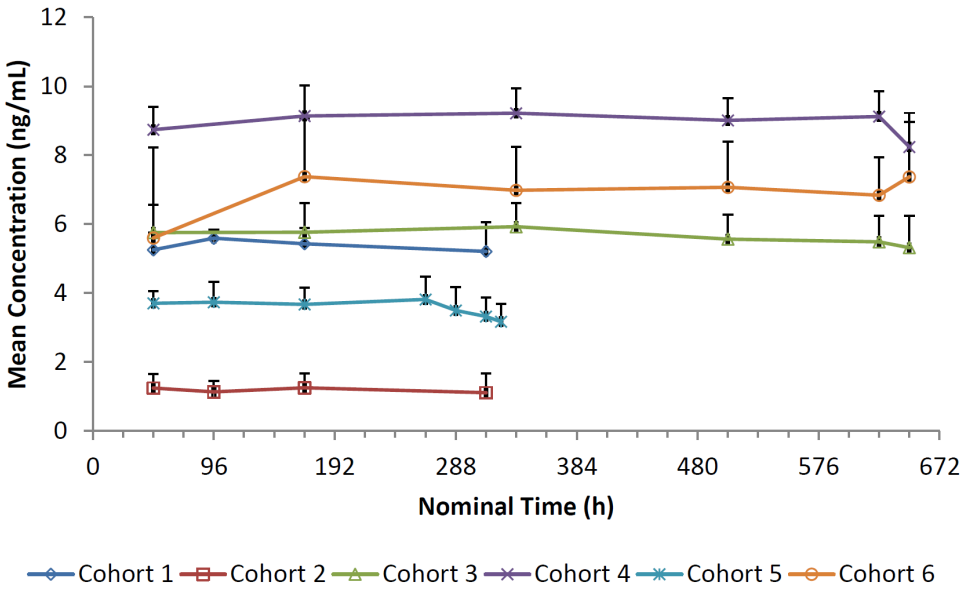
Abbreviation: τ, the dosing interval (12 hours); N, number of evaluable subjects; SD, standard deviation.
Cohort 5 = 0.0075 mg/kg every 12 hours (0.015 mg/kg/day, 14 days, SC injection).
[a] For t_{lag}, t_{max}, and t_{last}, median and range are shown instead of mean and SD.
[b] Concentration at the nominal 12-h time point.
Source: m5.3.3.1.2, PK Report, Section 14.5

血漿中濃度データ

血漿中 setmelanotide トラフ濃度の平均値（SD）をコホート別に図 2.7.6.3-1 に示す。

トラフ濃度の平均値は一定で推移し、時間経過に伴う変動はわずかであった。

図 2.7.6.3-1 血漿中 setmelanotide トラフ濃度の平均値（SD）



Source: m5.3.3.1.2, PK Report, Figure A-9

2.7.6.3.2.7 薬力学の結果

体重及び腹囲

体重及び腹囲は、健康な肥満被験者及び MC4R ヘテロ接合体を有する被験者での薬力学的有効性を支持するものであった。各コホートの被験者数は少ないものの、24 時間あたり 0.01 mg/kg 以上の setmelanotide 投与を受けたすべてのコホートで、プラセボに対して有望な体重減少が認められた。

インスリン濃度データ

プラセボと比較して、setmelanotide 反復投与後にインスリン及びグルコースパラメーターの改善を示すデータは認められなかった。

カロリー摂取量、空腹感及び満腹感ビジュアルアナログスケール（VAS）データ

データにはばらつきがみられたものの、プラセボと比較して、setmelanotide 反復投与がカロリー摂取量並びに空腹感及び満腹感 VAS データに及ぼす重要な影響は認められなかった。

尿中カテコールアミン、遊離コルチゾール、遊離メタネフリンデータ

一般の健康な肥満被験者及び MC4R ヘテロ接合体を有する被験者では、血漿中及び 24 時間蓄尿中のメタネフリン、ドーパミン、エピネフリン、ノルエピネフリン及びコルチゾールに、一定の又は統計的に有意な変化は認められなかった。

2.7.6.3.3 結論

- 成人の健康な肥満被験者及び MC4R 遺伝子ヘテロ接合体を有する肥満被験者を対象に、最

大 28 日間にわたって 24 時間持続皮下注入又は皮下注射で反復投与したとき、setmelanotide は概して安全で忍容性も良好であった。

- 投与開始後最初の数週間に、被験者の皮膚及び既存の皮膚病変（そばかす、ほくろ）に褐色化がみられ、setmelanotide によるオフターゲットの MC1R 作動作用と一致していた。Mexameter 装置を用いて定量化した結果、褐色化は数週間にわたってプラトー状態を示したのち、ほとんどが約 2～6 週間で消失した。
- Setmelanotide 投与後の臨床検査値（平均値）、バイタルサイン、12 誘導心電図、補正 QT パラメーター、注入／注射部位の評価、身体検査所見（皮膚所見を除く）又は抗薬物抗体について、傾向又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- 持続皮下注入での単回及び反復投与後、setmelanotide の AUC 及び C_{max} は用量の増加に伴い、おおむね用量比例的に増加した。
- 体重及び腹囲の改善は、健康な肥満被験者及び MC4R ヘテロ接合体を有する肥満被験者での薬力学的効果を支持した。
- 概して、MC4R ヘテロ接合体を有する被験者での setmelanotide に対する反応は、健康な肥満被験者と同様であった。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.4 RM-493-009 試験（m5.3.3.1.3）

2.7.6.4.1 試験方法の概略

治験の標題

肥満被験者を対象にメラノコルチン 4 型受容体作動薬である setmelanotide を 1 日 1 回（QD）又は 1 日 2 回（BID）皮下注射したときの安全性及び有効性を評価する第 1b/2a 相、段階的、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験

治験実施施設

米国 2 施設

公表文献（引用文献）

該当せず

治験期間（年数）

最初の被験者の無作為化日：2014 年 1 月 [redacted] 日（Stage A）
最後の被験者の試験完了日：2014 年 8 月 [redacted] 日（Stage C）

開発のフェーズ

第 1b/2a 相

目的

主要目的：

Stage A：

- 施設入院下で setmelanotide を 28 日間皮下注射（Stage A、Part 1）し、その後外来で 2 ヵ月間、慎重なモニタリングのもと追加投与（Stage A、Part 2）したときの setmelanotide の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。
- 施設入院下で setmelanotide を QD 又は BID 投与したときの体重平均減少率への影響をプラセボと比較する（Stage A、Part 1）。

Stage B：

- 外来で 3 ヵ月間、慎重なモニタリングのもと setmelanotide を皮下注射（Stage B）したときの setmelanotide の安全性及び忍容性をプラセボと比較する。
- 外来で約 4 週間、慎重なモニタリングのもと setmelanotide を皮下注射（Stage B、Part 1）したときの体重平均減少率への影響をプラセボと比較する。

Stage C：

- 外来で 3 ヵ月間、setmelanotide を皮下注射（Stage C）したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較する。

全ステージ共通：

- Setmelanotide を 3 ヵ月皮下注射したときの体重平均減少率をプラセボと比較する。

副次目的：

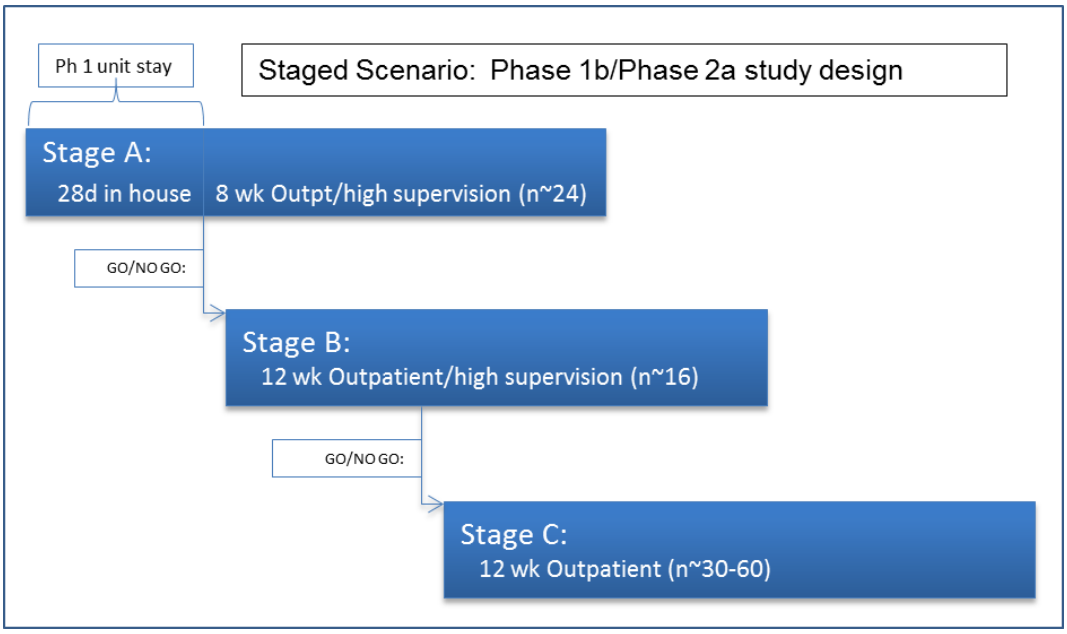
- Setmelanotide 群での体重平均減少をプラセボ群と比較する。
- Setmelanotide を皮下注射したときの薬物動態（PK）を評価する。
- Setmelanotide の皮下注射が 24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）値に及ぼす影響をプラセボと比較する（Stage A 及び Stage C）。

治験方法

本試験は、setmelanotide［setmelanotide-N-（カルボニル-メトキシポリエチレングリコール 2000）-1,2-ジステアロイル-グリセロ-3-フォスフォエタノールアミン（mPEG-DSPE）製剤］を皮下注射したときの有効性及び安全性を評価した段階的、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本試験は 3 つのステージで構成され、各ステージは前ステージでの約 4 週間の安全性、忍容性及び体重減少の結果を十分に検討したうえで開始された。また、本試験デザインは施設入院下で慎重にモニタリングを行う第 1b 相から、外来でのモニタリングの程度を緩和した第 2a 相へと段階的に移行した。

段階的な試験デザインの概略を図 2.7.6.4-1 に示す。

図 2.7.6.4-1 試験デザインの概略



被験者数（計画時）

Stage A：24 例（setmelanotide 群 18 例、プラセボ群 6 例）
Stage B：16 例（setmelanotide 群 10 例、プラセボ群 6 例）
Stage C：60 例（setmelanotide 群 30 例、プラセボ群 30 例）

診断及び主要な組入れ基準

本試験には、肥満［体格指数（BMI）：30～40 kg/m²］の他は健康な男女を組み入れた。すべての被験者は、治験薬を QD 又は BID で自己投与（皮下注射）することが求められた。

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide 10.0 mg/mL：注射用無菌溶液（単回使用バイアル、1 バイアルあたり 0.5 mL 以上）
- プラセボ

被験者は 12 週間にわたって治験薬を皮下注射した。

Stage A：約 24 例（setmelanotide 群 18 例、プラセボ群 6 例）を組み入れ、入院下でのモニタリングのもと、約 9 例が setmelanotide 1.5 mg QD、約 9 例が setmelanotide 0.75 mg BID、又は約 6 例がプラセボを自己投与することとした。第 1b 相パートの入院期間中、PK の設定目標を達成するため、1 日投与量は 1.0～3.0 mg/日の範囲で調整可能とした。

Stage B 及び Stage C：Stage B の用量及び投与方法は Stage A と同様であったが、被験者は外来で、モニタリングのもと治験薬を自己投与した。Stage C の用量及び投与方法は Stage B と同様であったが、Stage A 及び Stage B は 1 施設で組入れを行ったが、Stage C では 2 施設で組入れが行われ、Stage B よりもコホートの規模が大きかったことからモニタリングの程度は緩かった。

各ステージの初回投与量は Stage A が 0.75 mg BID 及び 1.5 mg QD、Stage B が 1.5 mg QD、Stage C が 2 mg QD であった。Stage A では、0.75 mg BID で開始した被験者は Day 18 に 1 mg BID、Day 29 に 2 mg QD に移行し、1.5 mg QD で開始した被験者は Day 18 に 2 mg QD に移行した。Stage B では Day 18 に 1.5 mg QD から 2 mg QD に移行した。Stage C では 12 週間にわたって 2 mg QD を継続した。

投与期間

本試験期間は約 8 ヵ月であり、被験者ごとの試験参加期間は約 5 ヵ月（スクリーニング期、約 3 ヵ月間の投与期、フォローアップ期）であった。

評価項目

<u>有効性</u>

Stage A、Stage B 及び Stage C：主要な評価項目は、いずれも体重平均減少率であった。

<u>薬物動態</u>

- 血漿中 setmelanotide 濃度
- C_{max}、t_{max}、C_{min}、t_{min}、λ_Z、$t_{1/2}\lambda_Z$、$AUC_{0\text{-}24}$、C_{avg}、C_{24}、変動係数（% Fluctuation）

Stage A では、血液検体を Day 8 の投与前並びに投与後 1、2、4、6、8、10、12、14、16、20、22 及び 24 時間に採取した。Stage A の最初の 28 日間の入院期間中には、投与直前のトラフ検体を Day 1、2、3、4、5、8、9、10、12、15、18、22、24 及び 28 に採取した。Stage B でも同

様にトラフ検体を採取し、Stage C で薬物動態プロファイルを評価した。

安全性

有害事象、バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数、体温等）、心電図、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、尿検査）、抗 setmelanotide 抗体価、身体検査（注射部位の評価を含む）及び併用薬を安全性の評価項目とした。コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）及び PHQ-9 を用いて、うつ症状及び自殺念慮の変化を観察した。

統計手法

解析対象集団

- Full Analysis Set：ベースライン及び投与後の有効性データを 1 つ以上有するすべての被験者。有効性の主要解析では中止後に得られたデータは除外した。
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、投与後に安全性評価が 1 回以上実施された被験者。
- PK 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、評価可能な setmelanotide の血漿中濃度－時間データを有するすべての被験者。

有効性／薬力学

連続データの有効性評価項目は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用及び共変量としてのベースライン値を固定効果、被験者をランダム効果とした縦断的混合分散分析モデルにより解析した。データの正規性は Shapiro-Wilk 検定で評価した。正規分布から著しい乖離が認められた場合には、対数変換（投与後／投与前）や順位変換などの手法でデータを解析した。Setmelanotide とプラセボの比較には片側検定（α=0.05）を用いた。

連続データは、投与群ごとに要約統計量［例数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最大値、最小値等］を用いて要約した。カテゴリカルデータは投与群ごとの被験者数を集計した。

薬物動態

Setmelanotide の血漿中濃度－時間データはノンコンパートメント法を用いて解析した。Stage A 及び Stage C の定常状態の 24 時間間隔の解析は、定常状態に達したときの血漿中濃度データを、ノンコンパートメント法を用いて解析した。解析には実際の採血時間を用いた。

安全性

有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 17.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化し、発現割合及び発現例数等を要約した。治験薬との因果関係は、治験責任医師によって「関連なし」、「多分関連なし」、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」の 4 段階で評価された。安全性解析の目的上、「関連あるかもしれない」及び「多分関連あり」と判断された有害事象を治験薬と関連ありとした。

2.7.6.4.2 試験結果の概略

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳

各ステージの被験者の内訳を図 2.7.6.4-2 に示す。

本試験には 99 例を組み入れ、Stage A に 25 例、Stage B に 17 例、Stage C に 57 例が参加した。全体で 59 例が setmelanotide の QD 又は BID 投与を受け、40 例がプラセボ投与を受けた。83 例が試験を完了し、16 例が早期に中止した。

図 2.7.6.4-2 被験者の内訳（Stage A、Stage B 及び Stage C）

Stage A	**Stage B**	**Stage C**
Enrolled 25 subjects	Enrolled 17 subjects	Enrolled 57 subjects
Treated 25 subjects 19 active/6 placebo	Treated 17 subjects 11 active/6 placebo	Treated 57 subjects 29 active/28 placebo
20 completed subjects	16 completed subjects	47 completed subjects
5 did not complete 3 due to AE/ 1 withdrew consent/ 1 due to 'other' – non-compliance with study visits	1 did not complete due to 'other' – non-compliance with study visits	10 did not complete 3 due to AE/ 7 withdrew consent

Source: m5.3.3.1.3, CSR, Figure 2

2.7.6.4.2.2 解析したデータセット

安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団には、治験薬の投与を受けたすべての被験者（99 例）を含めた。PK 解析対象集団には、Day 8 の連続採血が実施された Stage A 及び Stage C のすべての被験者を含めた。試験期間中のトラフ濃度の評価には、84 日間の試験を完了したか否かを問わずすべての被験者を含めた。

2.7.6.4.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Stage A

Stage A の安全性解析対象集団（25 例）では、平均年齢（SD）は 40.3 歳（10.58）、性別の割合は男性が 56.0%（14 例）、女性が 44.0%（11 例）であった。人種別では、黒人／アフリカ系アメリカ人が 60.0%（15 例）、白人が 32.0%（8 例）、並びにハワイ先住民／太平洋諸島系住民及びその他が各 4.0%（1 例）であった。民族別では、非ヒスパニック系／非ラテン系が 68.0%（17 例）、ヒスパニック系／ラテン系が 32.0%（8 例）であった。平均体重（SD）は 99.98 kg（13.397 kg）であった（m5.3.3.1.3 CSR Table 7）。

Stage B 及び Stage C

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、Stage A と概ね同様であった（m5.3.3.1.3 CSR Table 8 及び Table 9）。

2.7.6.4.2.4 治験薬の曝露量

ステージ全体の治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4-1 に示す。

本試験では 59 例が setmelanotide、40 例がプラセボを自己投与した。

表 2.7.6.4-1 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Setmelanotide (N=59)	Placebo (N=40)	Total (N=99)
Total Study Drug Exposure (mg)			
N	59	40	99
Mean (SD)	135.398 (54.4263)	163.113 (29.3743)	146.596 (47.7845)
Median	159.250	168.000	159.500
Q1, Q3	100.500, 168.000	159.500, 171.000	147.000, 170.000
Min, Max	3.75, 204.50	12.00, 204.50	3.75, 204.50

Source: m5.3.3.1.3, CSR, Table 14.1.4.1

試験期間にわたって、すべての被験者は setmelanotide の皮下注射を自己投与した。ただし、最初の 4 週間（Stage A / Cohort A）は入院下でモニタリングのもと治験薬を自己投与したが、それ以降の Cohort A 及び他のすべての Cohort では、外来で程度の異なる監視及び指導のもと、自己投与を行った（Stage B 及び Stage C ではモニタリングの程度は緩かった）。本試験では、投与遵守及び皮下注射の正確性を重視したが、外来での setmelanotide 自己投与には投与の遵守及び一貫性に課題がみられた。その結果、外来の投与期間中に得られた PK データにはばらつきが生じた。

2.7.6.4.2.5 薬物動態の結果

本試験の PK に関する目的は、setmelanotide の定常状態での 24 時間 PK プロファイルの評価及び 84 日間にわたる setmelanotide のトラフ濃度プロファイルの取得であった。定常状態の検体は Stage A 及び Stage C で採取した。

PK の結果を以下に示す。

- 0.75 mg BID 及び 1.5 mg QD 投与では、Day 8 の定常状態での全身曝露量はほぼ同程度であり、setmelanotide の C_{max} は QD 投与の方が高かった。
- Setmelanotide の C_{24} は、0.75 mg BID 投与時［5.74 ng/mL（Stage A）］と比較して QD 投与時［3.58 ng/mL（Stage A の 1.5 mg QD）、4.74 ng/mL（Stage C の 2 mg QD）］で低かった。
- 外来での投与期間中のトラフ濃度は変動が大きく、被験者及び測定時点の多くで曝露の裏付けが不十分であり、setmelanotide 濃度は極めて不安定であった。治験実施施設で詳細に調査を行ったものの明確な原因は特定されず、外来での投与方法及び投与遵守には課題があることが示唆された。

2.7.6.4.2.6 有効性／薬力学の結果

PK に関する課題を踏まえると、Stage A での体重減少データの検討には意義がある。Stage A では初回投与から最初の 4 週間は全被験者が治験実施施設でモニタリングのもと投与を受けたが、その後 8 週間は外来で投与を受け、PK データが示唆するとおり投薬状況は不安定であった。

最初の 4 週間での体重減少率の最小二乗（LS）平均値のプラセボ群との差は QD 投与時で-3.71%（p=0.009）及び BID 投与時で−2.08%（p=0.087）であり、この減少率は初期に実施した反復漸増投与（MAD）試験（m5.3.3.1.2 RM-493-002）の被験者集団で認められた体重減少と同程度であった。12 週時点の両投与群での体重減少率の LS 平均値のプラセボ群との差は、QD 投与時で−3.63%（p=0.012）及び BID 投与時で−4.26%（p=0.004）であった。

Stage A を含む 3 つのステージをすべて統合した試験全体の体重減少率の LS 平均値のプラセボ群との差は−2.46%であり、統計学的に有意（p<0.001）であった。しかし、その効果は Stage A（及び m5.3.3.1.2 RM-493-002 MAD パネルの被験者集団）での結果と比較して不十分であるため、PK と同様に外来での投与方法及び投与遵守に関する課題が認められた。

2.7.6.4.2.7 安全性の結果

2.7.6.4.2.7.1 有害事象

有害事象の発現状況

本試験の安全性解析対象集団では、85/99 例（85.9%）に有害事象が認められ、投与群別では setmelanotide 群で 56/59 例（94.9%）、プラセボ群で 29/40 例（72.5%）に認められた。重篤な有害事象は 2 例（setmelanotide 群とプラセボ群の各 1 例）に認められた。試験の中止に至った有害事象は 4 例（うつ病、嘔吐、胃十二指腸潰瘍及び筋骨格系胸痛が各 1 例）に認められた。有害事象により試験の同意を撤回した被験者は 2 例（筋攣縮及び腹痛）であった。死亡は認められなかった。

比較的よくみられた有害事象

本試験でよくみられた有害事象（いずれかの投与群の発現割合が 10%以上）を表 2.7.6.4-2 に示す。

Setmelanotide 群（59 例）でよくみられた有害事象は、皮膚色素過剰（47 例、79.7%）、悪心（32 例、54.2%）、頭痛（29 例、49.2%）、嘔吐（18 例、30.5%）、食欲減退（16 例、27.1%）及び下痢（14 例、23.7%）であった。ほとんどが軽度又は中等度であり、持続期間は短かった。