表 2.7.6.4-2 SOC 及び PT 別の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）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide (N=59) n (%)	Placebo (N=40) n (%)	Total (N=99) n (%)
Number of Subjects with AEs	56 (94.9)	29 (72.5)	85 (85.9)
胃腸障害	44 (74.6)	15 (37.5)	59 (59.6)
悪心	32 (54.2)	5 (12.5)	37 (37.4)
嘔吐	18 (30.5)	4 (10.0)	22 (22.2)
下痢	14 (23.7)	4 (10.0)	18 (18.2)
腹痛	7 (11.9)	2 (5.0)	9 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	47 (79.7)	7 (17.5)	54 (54.5)
皮膚色素過剰	47 (79.7)	3 (7.5)	50 (50.5)
皮膚乾燥	6 (10.2)	1 (2.5)	7 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (64.4)	14 (35.0)	52 (52.5)
注射部位紅斑	10 (16.9)	7 (17.5)	17 (17.2)
疲労	13 (22.0)	3 (7.5)	16 (16.2)
注射部位そう痒感	13 (22.0)	0	13 (13.1)
注射部位疼痛	7 (11.9)	3 (7.5)	10 (10.1)
疼痛	6 (10.2)	0	6 (6.1)
神経系障害	31 (52.5)	15 (37.5)	46 (46.5)
頭痛	29 (49.2)	11 (27.5)	40 (40.4)
感染症および寄生虫症	15 (25.4)	13 (32.5)	28 (28.3)
上気道感染	4 (6.8)	7 (17.5)	11 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	17 (28.8)	7 (17.5)	24 (24.2)
背部痛	8 (13.6)	0	8 (8.1)
関節痛	6 (10.2)	0	6 (6.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (23.7)	9 (22.5)	23 (23.2)
鼻漏	7 (11.9)	2 (5.0)	9 (9.1)
代謝および栄養障害	16 (27.1)	2 (5.0)	18 (18.2)
食欲減退	16 (27.1)	2 (5.0)	18 (18.2)
生殖系および乳房障害	14 (23.7)	2 (5.0)	16 (16.2)
自発陰茎勃起	9 (15.3)	0	9 (9.1)
精神障害	15 (25.4)	0	15 (15.2)
不眠症	7 (11.9)	0	7 (7.1)

Note: For each SOC and preferred term, a subject is counted once if the subject reported one or more events in that category. Denominator for percentages is based on number of subjects in Safety Population for each treatment group.
Source: m5.3.3.1.3, CSR, Table 14.3.1.1

注射部位反応は投与後 4～8 時間以内に発現し、48 時間後までに増悪し、約 3 日で消失した。注射部位反応の大部分は軽度であり、注射部位反応による中止は認められなかった。注射部位反応の発現割合及び重症度は、概して経時的に減少／軽減する傾向が認められた。Setmelanotide 群でよくみられた注射部位反応は、注射部位紅斑（10 例、16.9%）、注射部位そう痒感（13 例、22.0%）、注射部位疼痛（7 例、11.9%）、注射部位硬結（3 例、5.1%）及び注射部位腫脹（4 例、6.8%）であった。

男性の自発陰茎勃起（9 例）及び女性の性的興奮障害（4 例）の発現割合は低かった。自発陰茎勃起及び性的興奮障害は主に投与後の最初の週に発現し、短期間で消失し、いずれも軽度であった。13 例のうち 4 例が当該有害事象のために投与を一時中断したが、治験薬の投与中止に

は至らなかった。

皮膚の色素沈着／皮膚病変部の色素沈着（皮膚色素過剰）が setmelanotide 群の 47 例（79.7%）に認められた。主に投与後初期に身体の各部位に発現し、重症度は軽度であった。2 例が皮膚生検を受け、いずれも良性であった。

死亡

本試験期間中に死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が 2 例に認められた。1 例は Setmelanotide 群で、中等度の非定型胸痛が認められ、治験薬と関連あるかもしれないと判断された。入念な院内評価により心疾患及び肺疾患の可能性は除外され、被験者は試験を継続した。もう 1 例はプラセボ群で、重度の肉離れ（報告名：鼡径部肉離れ）が認められたが、治験薬と関連なしと判断された。本事象は消失し、被験者は試験を継続した。

その他の重要な有害事象

試験の中止に至った有害事象は 4 例認められ、うつ病（Stage A、Setmelanotide 0.75 mg BID 投与）、嘔吐（Stage A、Setmelanotide 1.5 mg QD 投与）、胃十二指腸潰瘍（Stage A、Setmelanotide 1.5 mg QD 投与）及び筋骨格系胸痛（Stage C、Setmelanotide 投与）が各 1 例であった。

2.7.6.4.2.7.2 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

臨床検査値

本試験をとおして、臨床検査値に一定の傾向又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。Setmelanotide 群では、多くのパラメータで平均値の変動が認められたが、いずれも小さく、プラセボ群で認められたものと同程度であった。

バイタルサイン

試験期間をとおして、臨床的に重要又は統計学的に有意なバイタルサインの変化は認められなかった。

心電図

投与後の心電図測定値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。心電図所見に関連する有害事象は認められなかった。

うつ症状・自殺念慮評価

PHQ-9 スコアが 5 例（setmelanotide 群 4 例、プラセボ群 1 例）で増加し、治験実施計画書に従ってメンタルヘルス専門家によるケアが提案された。Setmelanotide 群の 1 例は Day 63 に投与を中止し、うつ病の有害事象のために試験を中止した。PHQ-9 スコア増加の発現時期は投与開始

から 15～84 日後であった。

2.7.6.4.3 結論

- 投与後最初の 4 週間での体重減少率のプラセボとの差は、MAD 試験（RM-493-002）の初期パネルと同程度であった。
- 3 つのステージ全体での体重減少率のプラセボとの差は統計学的に有意であったが、Stage A 及び MAD 試験（RM-493-002）のパネルで認められた値と比較して不十分であり、PK に関する課題の影響を受けていると考えられた。
- 肥満の健康成人被験者に約 12 週間にわたって setmelanotide を QD 又は BID で皮下注射（自己投与による）したときの安全性及び忍容性は、概ね良好であった。
- Setmelanotide は、心血管系パラメータに対して臨床的に重要又は統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。
- 投与後の臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、注射部位、気分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。
- 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 投与のほうが高かった。
- Setmelanotide の C_{24} は、0.75 mg BID 投与［5.74 ng/mL（Stage A）］と比較して QD 投与［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したが明確な原因は特定されず、外来投与下での投与方法及び遵守状況に課題がみられることが示唆された。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.5 RM-493-026 試験（m5.3.3.1.4）

2.7.6.5.1 試験方法の概略

治験の標題

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

治験実施施設

米国の 4 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：2018 年 11 月 [redacted] 日
最後の被験者の試験完了日：2020 年 6 月 [redacted] 日

開発のフェーズ

第 1b 相

目的

主要目的

- Setmelanotide 週 1 回（QW）投与製剤を肥満被験者に 12 回 QW 投与したときの setmelanotide の体重減少効果を、setmelanotide 1 日 1 回（QD）投与製剤を 12 週間 QD 投与したときと比較して評価する。
- Setmelanotide QW 製剤の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- Setmelanotide QW 製剤を肥満被験者に 12 週間投与したときの体重減少効果を、プラセボと比較して評価する。
- 肥満被験者での setmelanotide QW 製剤及び setmelanotide QD 製剤の薬物動態（PK）を評価する。

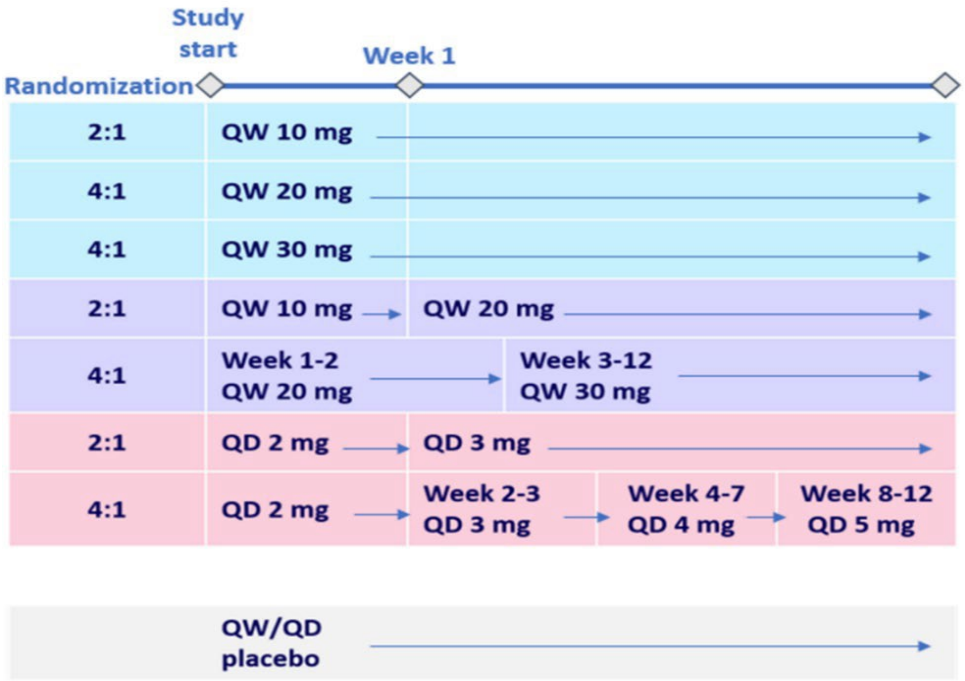
探索的目的

- 12 週間の試験期間中の setmelanotide QW 投与時及び setmelanotide QD 投与時の空腹感、体格指数（BMI）、腹囲、健康状態等への効果を評価する

治験方法

本試験は、健康な肥満被験者を対象に、setmelanotide の QW 製剤及び QD 製剤、又はそれらに対応するプラセボを用いた無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。試験は、最大 30 日間のスクリーニング期間、12 週間の投与期間、及び 2～4 週間のフォローアップ期間から構成された。各被験者の試験参加期間は、スクリーニング期間、投与期間及び最後のフォローアップ期間の約 20 週間である（スクリーニング期間の長さにより異なる）。試験デザインを図 2.7.6.5-1 に示す。

図 2.7.6.5-1　試験デザイン



最初の 3 用量群［setmelanotide の投与量は、QW 10 mg を 12 週間投与（QW 10 mg）、QW 10 mg を 1 週間投与後に QW 20 mg を 11 週間投与（QW 10/20 mg）、及び QD 2 mg を 1 週間投与後に QD 3 mg を 11 週間投与（QD 2/3 mg）］は同時に組み入れられ、setmelanotide 投与又はプラセボ投与に 2:1 の比で無作為に割り付けた。センチネル投与計画が採用され、各群 6 例に治験薬を 2 週間投与後に、質問票により悪心及び嘔吐を評価した。治験責任医師及び治験依頼者の代表（臨床プロジェクトマネジメント、データマネジメント、メディカルモニター等）からなる委員会が、すべての有害事象及び悪心・嘔吐の毎日のスコアを評価し、各投与期の継続可否を決定した。センチネル被験者で治験薬の忍容性が認められなかった場合は、治験実施計画書で規定した代替となる用量又は投与スケジュールを採用することとしていた。しかし、センチネル被験者で十分な忍容性が確認されたため、各群にそれぞれ追加の 6 例を無作為化し、センチネル被験者は計画どおり更に 10 週間の投与を継続した。

各群の追加の 6 例の被験者に 2 週間投与し、これらの被験者の忍容性を評価した後、更に上記の QW 投与 2 群にそれぞれ 6 例を追加で無作為化した。Setmelanotide QW 10/20 mg 群で 10 mg

から 20 mg への増量が忍容されたため、4 番目の群として setmelanotide QW 20 mg の 12 週間投与（QW 20 mg）を評価する群を設け、4:1（治験薬対プラセボ）の比で無作為に割り付けた。その後、追加で 3 群［setmelanotide の投与量は、QW 20 mg を 2 週間投与後 QW 30 mg を 10 週間投与（QW 20/30 mg）、QW 30 mg を 12 週間投与（QW 30 mg）、及び QD 2 mg を 1 週間、3 mg を 2 週間、4 mg を 4 週間、5 mg を 5 週間投与（QD 2/3/4/5 mg）］を設け、4:1（治験薬対プラセボ）の比で無作為に割り付けた。

すべての被験者は、Day −1 の夜から治験実施施設に入院し、PK 測定用血液採取のため治験薬の初回投与後 24 時間滞在した。被験者は Day 2 に退院し、その後 Day 6 までは毎日外来受診し、その後 Week 13 までは週 1 回外来受診した。Setmelanotide QW 20 mg 群の被験者を除き、Week 12 の初日に PK 測定用血液採取のために 24 時間再入院した。Setmelanotide QW 20 mg 群の被験者は Week 12 の初日に外来受診した。すべての被験者は、治験薬最終投与から 2～4 週間後に追跡調査来院することとされた。

被験者数（計画時）

本試験への予定組入れ被験者数は最大約 112 例とし、治験薬の安全性及び忍容性に応じて代替投与及び漸増スキームを規定した。

診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時に BMI が 35 kg/m^2 以上の、年齢が 18～55 歳の健康な男性又は女性

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide QW 製剤：30.0 mg/mL 無菌溶液
- Setmelanotide QD 製剤：10.0 mg/mL 無菌溶液
- プラセボ

被験者に、setmelanotide QW（10、20、又は 30 mg）若しくはプラセボを QW で 12 回皮下投与、又は setmelanotide QD（2、3、4、又は 5 mg）若しくはプラセボを QD で 84 回（12 週間）皮下投与した。すべての被験者への投与部位は、腹部の 4 象限をローテーションして実施した。QW 投与群では、すべての被験者に対して治験スタッフが来院時に皮下投与を実施した。QD 投与群では、被験者が治験薬を毎日自己投与した。

投与期間

各被験者の試験参加期間は、最大 30 日のスクリーニング期間、12 週間の投与期間、及び最大 4 週間のフォローアップ期間を含めて、最長約 20 週間であった。

評価項目

<u>有効性</u>

- 体重、BMI、腹囲、及び空腹感のベースラインからの変化

薬物動態

- AUC_{tau}、C_{avg}、C_{max}、t_{max}、C_{min}、t_{min}、C_{trough}、t_{lag}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F、Fe 等の PK パラメータ及び累積係数

  PK 測定用の血液検体は以下の時点で被験者より採取した。

  - Week 1 及び Week 12：Week 1 及び Week 12 の Day 1 の投与後、0、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、24 時間に採取した。また、Day 3、Day 4、Day 5、Day 6、Day 8、及び Week 13 の Day 1 の投与開始前に採取した。
  - Week 2 から Week 11 ：投与開始前に血液検体を採取した。

安全性

- 注射部位反応を含む治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合及び重症度、並びに臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体所見の変化を評価した。

統計手法

解析対象集団

- **安全性解析対象集団：**少なくとも 1 回以上治験薬（プラセボ又は setmelanotide）の投与を受けたすべての被験者とした。安全性解析対象集団に対する解析は、実際に投与された治験薬に基づき行った。
- **Full Analysis Set（FAS）：**無作為化され、かつ少なくとも 1 回以上治験薬（プラセボ又は setmelanotide）の投与を受け、ベースラインのデータがある被験者とした。FAS に対する解析は、無作為化時の割付に基づき行った。
- **治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：**FAS のうち、重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者とした。
- **PK 解析対象集団：**少なくとも 1 回以上治験薬（プラセボ又は setmelanotide）の投与を受け、ノンコンパートメント法を用いて PK パラメータの算出が可能な十分な数の血漿濃度データを有する被験者とする（プロジェクト及びコンサルタント薬物動態専門家の判断による）。PK 解析対象集団に対する解析は、実際の投与に基づき行う。
- **PK Completer Population：**Week 1 及び Week 12 の PK 検体採取を完了した被験者とする。

有効性

有効性の主要及び副次目的を評価するために、生データ、ベースラインからの変化量、ベースラインからの変化率、及びそれに対応する 90%信頼区間（CI）を、来院時及び投与群ごとに要約した。体重の Week 12 時点でのベースラインからの変化量及び変化率について、投与群間のすべてのペアワイズ比較を、共分散分析モデルを用いて実施した。信頼区間がゼロをまたぐ場合、比較群間に差があるという証拠が認められないことを示している。

薬物動態

PK パラメータは、製剤コホート（すなわち QW 及び QD）ごとに要約統計量［例数、平均値、標準偏差（SD）、幾何平均値、最小値、中央値、最大値、変動係数（CV%）、幾何 CV%、CI

等］を用いて要約した。2 製剤間の濃度－時間プロファイルの類似性に関する正式な仮説検定は実施しなかった。解析には分散分析モデルを使用し、対数変換した PK パラメータを応答変数、製剤コホートを主効果変数とした。信頼区間がゼロをまたぐ場合、PK パラメータにおいて 2 製剤間に差があるという証拠が認められないことを示している。

安全性

すべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.0 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で表及び一覧表に示した。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」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。

2.7.6.5.2 試験結果の概略

2.7.6.5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-1 に示した。合計 103 例の被験者が組み入れられ、setmelanotide の QD 又は QW 投与、若しくはプラセボを少なくとも 1 回投与された。全体で 82 例（79.6%）が試験を完了し、21 例（20.4%）が中止した。Setmelanotide 群での試験の中止理由は、有害事象が 9 例（8.7%）、被験者による同意撤回が 5 例（4.9%）、治験実施計画書からの逸脱（被験者のコンプライアンスの欠落）が 4 例（3.9%）、治験責任医師による判断が 2 例（1.9%）であった。有害事象により試験を中止した 9 例のうち、6 例が setmelanotide QD 投与群であり、そのうち 4 例は QD 2/3 mg 群であった。治験依頼者の判断で試験を中止した 1 例は、プラセボ群に割り付けられていた。

QD 2/3/4/5 mg 群では、合計 8 例が試験を中止し、全員が代替被験者で補充された。中止理由は、治験実施計画書からの逸脱（被験者のコンプライアンスの欠落）が 3 例（18.8%）、被験者による同意撤回が 2 例（12.5%）、有害事象による中止が 2 例（12.5%）、治験責任医師の判断による中止が 1 例（6.3%）であった。コンプライアンスの欠落により試験を中止した 4 例のうち 3 例が QD 2/3/4/5 mg 群であった。

表 2.7.6.5-1 被験者の内訳

	Weekly Dosing					Daily Dosing		All Placebo (N = 26)	Overall (N = 103)
	30 mg (N = 8)	20/30 mg (N = 8)	20 mg (N = 8)	10/20 mg (N = 12)	10 mg (N = 12)	2/3/4/5 mg (N = 16)	2/3 mg (N = 13)		
Study Status									
Screened									103
Randomized	8	8	8	12	12	16	13	26	103
Treated	8	8	8	12	12	16	13	26	103
End of Study Status									
Completed	6 (75.0)	5 (62.5)	6 (75.0)	12 (100.0)	11 (91.7)	8 (50.0)	9 (69.2)	25 (96.2)	82 (79.6)
Discontinued	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	0	1 (8.3)	8 (50.0)	4 (30.8)	1 (3.8)	21 (20.4)
Primary Reason for Discontinuation									
Adverse Event	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (12.5)	4 (30.8)	0	9 (8.7)
Investigator Decision	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	2 (1.9)
Subject Compliance	0	0	1 (12.5)	0	0	3 (18.8)	0	0	4 (3.9)
Terminated by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (1.0)
Withdrawal by Subject	0	2 (25.0)	0	0	1 (8.3)	2 (12.5)	0	0	5 (4.9)

Note: Percentages are based on the number of subjects randomized.
Source: m5.3.3.1.4, CSR, Table 14.1.1

2.7.6.5.2.2 解析したデータセット

組み入れた 103 例全例を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。PPS には、プラセボ群の 1 例を除外した 102 例（99.0%）を含めた。PK 解析対象集団には 83 例（80.6%）を含めた。

2.7.6.5.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

FAS の 103 例の平均年齢は 40.2 歳（範囲：20～54 歳）であった。被験者の大多数は女性であり（76 例、73.8%）、ほとんどの群で女性の割合は同程度であったが、QW 20 mg 群では全例が女性であった。人種は、白人が 71 例（68.9%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が 31 例（30.1%）、その他が 1 例（1.0%）であった。QW 10 mg 群には黒人又はアフリカ系アメリカ人は含まれていなかった。

被験者の約半数はヒスパニック又はラテン系であった。身長の平均値は 166.2 cm（範囲：150～189 cm）、体重の平均値は 126.0 kg（範囲：82～180 kg）、BMI の平均値は 45.5 kg/m^2（範囲：35～64 kg/m^2）、腹囲の平均値は 126.7 cm（範囲：102～164 cm）であった。

2.7.6.5.2.4 治験薬の曝露量

全被験者の治験薬の投与期間の中央値は 78 日（範囲：1～84 日）であり、試験期間中の setmelanotide の平均投与量（SD）は 198.2 mg（106.42 mg）であった。

2.7.6.5.2.5 有効性の結果

体重

投与群別及び来院時点別のベースラインからの体重の変化量を表 2.7.6.5-2 に示す。12 週時点でのベースラインからの体重の変化量の解析を表 2.7.6.5-3 に示す。

治験薬を 12 週間投与した後、QW 投与群の各投与群の体重のベースラインからの変化量は、-10.3 kg から 5.7 kg の範囲であった。12 週時点での CI は、QW 投与群の 30 mg、20 mg 及び 10 mg 群でゼロ未満となり、これらの群における体重減少傾向を支持する結果となった。

QD 投与群では、体重の変化量は−11.6 kg から 7.1 kg の範囲であった。QD 2/3/4/5 mg 群では、12 週時点の 90% CI がゼロ未満となり、この群における体重減少傾向が支持された。

12 週間の投与後、setmelanotide の QW 投与群と QD 投与群の間、又は QD 投与群同士の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5-2 投与群別、来院時別の体重のベースラインからの変化量（FAS）

Statistic	Weekly Dosing					Daily Dosing		All Placebo
	30 mg (N = 8)	20/30 mg (N = 8)	20 mg (N = 8)	10/20 mg (N = 12)	10 mg (N = 12)	2/3/4/5 mg (N = 16)	2/3 mg (N = 13)	
4 Weeks								
n	6	5	8	12	12	10	11	26
Mean (SD)	-1.50 (1.843)	-0.84 (3.529)	-1.91 (1.490)	-0.69 (1.581)	-1.13 (2.093)	-2.32 (2.410)	-2.02 (3.031)	0.41 (1.756)
90% CI	-3.02, 0.02	-4.20, 2.52	-2.91, -0.91	-1.51, 0.13	-2.21, -0.04	-3.72, -0.92	-3.67, -0.36	-0.18, 1.00
Median	-1.85	-1.80	-2.15	-1.30	-1.85	-1.80	-2.10	0.25
Min, Max	-3.9, 0.8	-4.0, 3.9	-4.2, 0.0	-3.2, 1.3	-3.2, 2.2	-6.2, 1.6	-7.5, 2.0	-2.8, 3.5
8 Weeks								
n	6	5	7	12	11	8	10	25
Mean (SD)	-2.23 (2.836)	-3.06 (5.984)	-2.64 (1.946)	-1.20 (1.672)	-1.39 (2.575)	-2.76 (3.527)	-2.14 (4.342)	0.58 (2.552)
90% CI	-4.57, 0.10	-8.77, 2.65	-4.07, -1.21	-2.07, -0.33	-2.80, 0.02	-5.13, -0.40	-4.66, 0.38	-0.29, 1.45
Median	-2.40	-6.20	-2.60	-0.95	-2.20	-2.10	-1.30	0.00
Min, Max	-6.1, 2.2	-8.0, 6.1	-5.5, 0.5	-3.8, 1.3	-6.3, 2.1	-8.6, 1.9	-9.0, 3.3	-4.4, 6.8
12 Weeks								
n	6	5	6	12	11	8	9	25
Mean (SD)	-2.97 (2.664)	-3.64 (6.136)	-3.52 (2.393)	-1.06 (2.215)	-2.72 (3.635)	-3.46 (3.761)	-2.31 (5.872)	0.43 (3.285)
90% CI	-5.16, -0.78	-9.49, 2.21	-5.49, -1.55	-2.21, 0.09	-4.70, -0.73	-5.98, -0.94	-5.95, 1.33	-0.70, 1.55
Median	-2.00	-7.70	-3.55	-1.65	-2.6	-3.2	-1.9	0.40
Min, Max	-6.8, 0.2	-8.1, 5.7	-6.8, 0.3	-3.8, 2.8	-10.3, 2.9	-10.0, 2.0	-11.6, 7.1	-4.7, 9.0

Abbreviations: CI = confidence interval; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects assigned to the dose group; n = number of subjects in the analysis; SD: = standard deviation
Note: Because clinic visits occurred on the first day of each week, 4-week subject data were collected at the Week 5 visit, 8-week data were collected at the Week 9 visit, and 12-week data were collected at the Week 13 visit.
Source: m5.3.3.1.4, CSR, Table 14.2.1.2

表 2.7.6.5-3 12 週時点の体重のベースラインからの変化量の解析（FAS）

Comparison	Statistic	Weekly Dosing					Daily Dosing	
		30 mg (N = 8)	**20/30 mg (N = 8)**	**20 mg (N = 8)**	**10/20 mg (N = 12)**	**10 mg (N = 12)**	**2/3/4/5 mg (N = 16)**	**2/3 mg (N = 13)**
-	n	6	5	7	12	12	9	10
Placebo	LSM difference	-3.61	-4.40	-3.69	-1.55	-3.05	-3.69	-2.41
	90% CI	-6.40, -0.83	-7.42, -1.37	-6.29, -1.08	-3.69, 0.59	-5.19, -0.91	-6.06, -1.33	-4.70, -0.13
	p-value [1]	0.0341	0.0179	0.0209	0.2324	0.0201	0.0113	0.0827
QD 2/3 mg	LSM difference	-1.20	-1.98	-1.28	0.86	-0.64	-1.28	-
	90% CI	-4.38, 1.98	-5.38, 1.42	-4.28, 1.73	-1.76, 3.49	-3.25, 1.98	-4.09, 1.53	-
	p-value [1]	0.5317	0.3342	0.4817	0.5843	0.6858	0.4497	-
QD 2/3/4/5 mg	LSM difference	0.08	-0.70	0.01	2.15	0.64	-	-
	90% CI	-3.14, 3.30	-4.13, 2.72	-3.07, 3.08	-0.54, 4.83	-2.04, 3.33	-	-
	p-value [1]	0.9671	0.7336	0.9978	0.1874	0.6911	-	-

Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects in the dose group; n = number of subjects in the analysis; QD = daily

[1] Pairwise two-sided 90% CI and p-value are presented, with a significance threshold of $p < 0.10$.

Source: m5.3.3.1.4, CSR, Table 14.2.1.1

12 週時点での setmelanotide QW 投与群の各群における評価可能な被験者数が少ないこと、また 2 用量を投与している QW 投与群では投与開始から 2 週間で高用量に増量されていることから、以降の解析では 12 週時点での直近の投与量に基づいて QW 投与群を統合した（表 2.7.6.5-4）。

直近の投与量で群分けした場合、setmelanotide の 3 つの QW 用量すべてにおいて、最低 10 週間の繰り返し投与後にプラセボ群と比較してベースラインからの有意な体重減少が認められた。

表 2.7.6.5-4　統合した QW 投与群での 12 週時点の体重のベースラインからの変化量の解析（FAS）

Comparison	Statistic	Change from Baseline (kg)			Percent Change from Baseline		
		QW 30 mg[1] (N = 16)	QW 20 mg[1] (N = 20)	QW 10 mg[1] (N = 12)	QW 30 mg[1] (N = 16)	QW 20 mg[1] (N = 20)	QW 10 mg[1] (N = 12)
-	n	11	19	12	11	19	12
Placebo	LS Mean Diff	-3.98	-2.34	-3.05	-3.05	-1.76	-2.50
	90% CI	-6.21, -1.74	-4.19, -0.49	-5.19, -0.92	-4.78, -1.32	-3.19, -0.33	-4.15, -0.85
	p-value [2]	0.0040	0.0386	0.0197	0.0043	0.0435	0.0137
QD 2/3-mg	LS Mean Diff	-1.57	0.07	-0.64	-1.35	-0.07	0.80
	90% CI	-4.28, 1.15	-2.31, 2.46	-3.25, 1.97	-3.45, 0.74	-1.91, 1.78	-2.82, 1.22
	p-value [2]	0.3392	0.9599	0.6835	0.2860	0.9525	0.5103
QD 2/3/4/5-mg	LS Mean Diff	-0.28	1.36	0.64	-0.28	1.01	-0.27
	90% CI	-3.03, 2.47	-1.10, 3.82	-2.04, 3.32	-2.41, 1.85	-0.89, 2.91	-1.80, 2.34
	p-value [2]	0.8651	0.3609	0.6902	0.8274	0.3802	0.8272

Abbreviations: CI = confidence interval; LSM = least squares mean; N = number of subjects in the dose group; n = number of subjects in the analysis; QD = daily; SD: = standard deviation
[1] Setmelanotide QW groups are pooled by the most recent dose received.
[2] Pairwise two-sided 90% CI and p-value are presented, with a significance threshold of $p < 0.10$.
Source: m5.3.3.1.4, CSR, Table 14.2.1.1.1

体格指数

Setmelanotide QW 投与群の 12 週間投与後の BMI のベースラインからの個別の変化量は−4.0～1.6 kg/m^2 の範囲であり、群別の変化量の平均値は−0.40～−1.44 kg/m^2 の範囲であった。Setmelanotide QD 投与群の BMI のベースラインからの個別の変化量は−4.1～2.6 kg/m^2、群別の変化量の平均値は−0.88～-1.18 kg/m^2 であった。プラセボ群の BMI の平均値はほぼ一定で、わずかに 0.16 kg/m^2 増加した。

12 週間後のベースラインからの変化量（変化率）のプラセボ群との最小二乗（LS）平均値の差は、QW 投与群の各群では−0.58～−1.65 kg/m^2（−1.11%～−3.20%）、QD 投与の各群では−0.94～−1.27 kg/m^2（−1.77%～−2.73%）であった。Setmelanotide QD 投与群の 2 群及び setmelanotide QW 投与群の 10/20 mg 群を除くすべての群で、プラセボ群と比較した LS 平均値の減少が $p<0.10$ を閾値として統計学的に有意であった。12 週間投与後、いずれの setmelanotide QW 投与群と QD 投与群の間、又は QD 投与群同士の間にも統計学的有意差は認められなかった。

腹囲

腹囲については、Setmelanotide QW 投与群と QD 投与群、及び Setmelanotide 投与群とプラセボ群の間で統計学的有意差は認められなかった。Setmelanotide QW 12 週間投与後の個別の腹囲のベースラインからの変化量は−15.0 cm から 16.9 cm であった。各群の平均値は−4.43 cm から 0.73 cm の範囲であった。Setmelanotide QD 投与群では被験者個別の腹囲のベースラインからの変化量は−20.0 cm から 19.0 cm、各群の平均値は−3.56 cm から−0.27 cm の範囲であった。

空腹感

日毎及び週毎の質問票への回答に基づく空腹感スコアの平均値は、試験期間中、すべての投与群で一貫しており、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

2.7.6.5.2.6 薬物動態の結果

Setmelanotide の QW 製剤及び QD 製剤のいずれも、C_{max} 及び AUC_{tau} はともに用量依存性に増加した。QW 投与では、C_{max} への到達が QD 製剤よりも早かった。全体として、Week 12 における setmelanotide QD 3 mg と QW 30 mg の C_{max} は同程度であった。C_{trough} の平均値は QD 3 mg 投与後（6.71 ng/mL）の方が QW 30 mg 投与後（10.2 ng/mL）よりやや低かったが、両製剤・用量で C_{trough} の範囲は重複していた。QD 2/3/4/5 mg 群の平均累積係数は、全身曝露量が 18%増加することを示した。QW 投与群における全用量での平均累積係数は QD 投与群よりも高く、特に 30 mg 投与後に最も顕著な累積が認められた。

2.7.6.5.2.7 安全性の結果

2.7.6.5.2.7.1 有害事象

有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.5-5 に示す。

全体的に、setmelanotide 両製剤の忍容性は良好であり、試験期間中に死亡例や重篤な有害事象は認められなかった。大多数の被験者で試験期間中に少なくとも 1 件の有害事象が発現し、setmelanotide の投与群では全被験者、プラセボ群では 84.6%に有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は、setmelanotide 投与群の全例及びプラセボ群の 76.9%に認められた。Setmelanotide QW 投与群のうち、QW 30 mg 群、QW 20/30 mg 群、及び QW 20 mg 群では各群 1/8 例（12.5%）、QD 2/3/4/5 mg 群では 2/16 例（12.5%）、及び QD 2/3 mg 群では 4/13 例（30.8%）が有害事象のために治験薬の投与を中止した。プラセボ群では有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.5-5 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Weekly Dosing					Daily Dosing		Placebo (N = 26)
	30 mg (N = 8)	20/30 mg (N = 8)	20 mg (N = 8)	10/20 mg (N = 12)	10 mg (N = 12)	2/3/4/5 mg (N = 16)	2/3 mg (N = 13)	
TEAE n (%)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	22 (84.6)
Treatment-Related TEAE, n (%) [1]	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	20 (76.9)
TEAE Leading to Drug Withdrawal, n (%) [2]	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (12.5)	4 (30.8)	0
ISR, n (%)	1 (12.5)	3 (37.5)	0	11 (91.7)	10 (83.3)	9 (56.3)	7 (53.8)	18 (69.2)

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the dose group; n = number of subjects in the analysis; TEAE = treatment-emergent adverse event
Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Safety Analysis Set is defined as subjects who received at least 1 dose of setmelanotide. TEAEs include AEs that occurred after the first dose of study drug, worsened after baseline, or that the Investigator deemed related to the study drug.
[1] TEAEs were treatment-related if relationship to study drug was possibly related, probably related, or missing.
[2] Study drug permanently discontinued.
Source: m5.3.3.1.4, CSR, Table 14.3.1.1

比較的よくみられた有害事象

2 例以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.5-6 に示す。

Setmelanotide 群の全例に少なくとも 1 件の有害事象が発現し、プラセボ群では 84.6%の被験者に有害事象が発現した。最もよくみられた有害事象は、皮膚色素過剰、悪心、嘔吐、注射部位反応、頭痛、筋肉痛、及び咳嗽であり、これらは setmelanotide QD 製剤の過去の臨床試験で報告されたものと一致していた。頭痛及び浮動性めまいは、QD 投与群よりも QW 投与群に割り付けられた被験者で多く発現し、用量が多いほど発現割合が高かった。さらに、筋肉痛、背部痛、上気道症状（感染、咳嗽、鼻閉等）及び注射部位反応は、setmelanotide QW 投与群の方が QD 投与群より多く認められた。大部分の有害事象は軽度であり、試験終了時までに消失した。

表 2.7.6.5-6 2 例以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Weekly Dosing					Daily Dosing		All Placebo (N = 26)
	30 mg (N = 8)	20/30 mg (N = 8)	20 mg (N = 8)	10/20 mg (N = 12)	10 mg (N = 12)	2/3/4/5 mg (N = 16)	2/3 mg (N = 13)	
At Least One TEAE	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	16 (100.0)	13 (100.0)	22 (84.6)
皮膚および皮下組織障害								
皮膚色素過剰	6 (75.0)	5 (62.5)	6 (75.0)	10 (83.3)	11 (91.7)	13 (81.3)	10 (76.9)	4 (15.4)
皮膚乾燥	0	1 (12.5)	0	1 (8.3)	0	1 (6.3)	4 (30.8)	0
雀卵斑	2 (25.0)	0	3 (37.5)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (7.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
注射部位紅斑	1 (12.5)	1 (12.5)	0	7 (58.3)	5 (41.7)	4 (25.0)	6 (46.2)	16 (61.5)
注射部位疼痛	0	0	0	7 (58.3)	5 (41.7)	1 (6.3)	2 (15.4)	9 (34.6)
注射部位硬結	1 (12.5)	2 (25.0)	0	6 (50.0)	7 (58.3)	0	1 (7.7)	5 (19.2)
注射部位変色	1 (12.5)	1 (12.5)	0	7 (58.3)	5 (41.7)	1 (6.3)	0	3 (11.5)
注射部位そう痒感	0	1 (12.5)	0	8 (66.7)	3 (25.0)	3 (18.8)	0	3 (11.5)
注射部位浮腫	0	0	0	5 (41.7)	2 (16.7)	0	1 (7.7)	3 (11.5)
注射部位出血	0	1 (12.5)	0	2 (16.7)	4 (33.3)	0	0	2 (7.7)
疲労	1 (12.5)	0	2 (25.0)	0	2 (16.7)	0	0	1 (3.8)
無力症	0	1 (12.5)	0	1 (8.3)	0	0	1 (7.7)	0
発熱	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (8.3)	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0
胃腸障害								
悪心	6 (75.0)	5 (62.5)	7 (87.5)	3 (25.0)	4 (33.3)	9 (56.3)	6 (46.2)	3 (11.5)
嘔吐	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	2 (12.5)	2 (15.4)	2 (7.7)
下痢	0	0	2 (25.0)	0	1 (8.3)	0	0	1 (3.8)
消化不良	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	1 (8.3)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (12.5)	0	1 (8.3)	1 (6.3)	0	0
歯痛	0	0	0	2 (16.7)	0	0	0	1 (3.8)
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)

System Organ Class Preferred Term	Weekly Dosing					Daily Dosing		All Placebo (N = 26)
	30 mg (N = 8)	20/30 mg (N = 8)	20 mg (N = 8)	10/20 mg (N = 12)	10 mg (N = 12)	2/3/4/5 mg (N = 16)	2/3 mg (N = 13)	
神経系障害								
頭痛	6 (75.0)	2 (25.0)	5 (62.5)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (6.3)	3 (23.1)	5 (19.2)
浮動性めまい	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症								
上気道感染	0	0	1 (12.5)	0	2 (16.7)	0	0	3 (11.5)
毛包炎	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (3.8)
鼻炎	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害								
筋肉痛	2 (25.0)	0	2 (25.0)	1 (8.3)	0	1 (6.3)	1 (7.7)	0
背部痛	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (6.3)	0	1 (3.8)
筋痙縮	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害								
勃起増強	0	0	0	0	0	2 (12.5)	3 (23.1)	0
自発陰茎勃起	0	2 (25.0)	0	0	0	0	1 (7.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (6.3)	0	0
鼻閉	3 (37.5)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (12.5)	0	0	1 (8.3)	0	0	0
血液およびリンパ系障害								
貧血	0	0	0	0	0	2 (12.5)	0	0
代謝および栄養障害								
食欲減退	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (7.7)	0

Abbreviations: AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the treatment group; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event

Note: TEAEs include events that occurred after first dose of study drug, worsened after baseline, or related to the study treatment. If a subject experienced more than 1 event in an SOC/PT, that subject was counted once for the SOC/PT. AEs are coded using MedDRA version 22.0.

Source: m5.3.3.1.4, CSR, Table 14.3.1.2

治験薬と関連のある有害事象

Setmelanotide 群の全例及びプラセボ群の 20/26 例（76.9%）で、少なくとも 1 件の治験薬と関連のある有害事象が認められた。いずれかの setmelanotide 用量群で 2 例以上に発現し、かつプラセボ群より発現割合が高かった治験薬と関連のある有害事象は、皮膚色素過剰、皮膚乾燥、雀卵斑、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位変色、注射部位そう痒感、注射部位浮腫、疲労、注射部位出血、悪心、嘔吐、下痢、消化不良、頭痛、浮動性めまい、勃起増強、自発陰茎勃起、筋肉痛及び鼻閉であった（m5.3.3.1.4 RM-493-026 試験 CSR Table 14.3.1.3）。

死亡及びその他の重篤な有害事象

試験期間中に、死亡例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

治験薬の投与中止に至った有害事象

全体で 9/103 例（8.7%）の被験者が有害事象のために治験薬の投与を中止した。内訳は QW 30 mg 群、QW 20/30 mg 群及び QW 20 mg 群で各 1/8 例（12.5%）、QD 2/3/4/5 mg 群で 2/16 例（12.5%）、QD 2/3 mg 群で 4/13 例（30.8%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、悪心、嘔吐、無力症、注射部位変色、背部痛、浮動性めまい、勃起増強及び皮膚色素過剰であった。これらの有害事象の発現は各群でいずれも 1 例以下であった。

注射部位反応

本試験では、プラセボ群の 18/26 例（69.2%）を含み、全体で 59/103 例（57.3%）に注射部位反応が発現した。QW 投与群では、30 mg 群で 1/8 例（12.5%）、20/30 mg 群で 3/8 例（37.5%）、10/20 mg 群で 11/12 例（91.7%）、10 mg 群で 10/12 例（83.3%）に注射部位反応が発現した。Setmelanotide を QD 投与した被験者では、2/3/4/5 mg 群で 9/16 例（56.3%）、2/3 mg 群で 7/13 例（53.8%）に注射部位反応が発現した。注射部位反応の大部分は、治験責任医師により軽度と判断された。注射部位反応の全体的な発現割合は投与群間で異なり、用量依存性は認められなかった。注射部位反応は QD 投与群より QW 投与群で持続期間が長くなる傾向があった。プラセボ群でも setmelanotide 群と同程度の注射部位反応が観察されたことから、本事象が QW 製剤の添加剤に関連している可能性が示唆された。さらに、各被験者は注射を異なる 4 部位に順番に実施していたため、同一被験者に 2 回以上注射部位反応が発現することが多かった。

2.7.6.5.2.7.2 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

血液学的検査値、血液生化学検査値、バイタルサイン、身体検査、コロンビア自殺重症度評価尺度（CSSR-S）、被験者による悪心及び嘔吐の報告、並びに Patient Health Questionnaire-9（PHQ-9）のレビューにおいて、setmelanotide の QD 製剤と比較して QW 製剤に関する新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

- 製剤に関係なく、すべての setmelanotide 群において、体重及び BMI の平均値は Week 4 時点までに減少を示し、用量の増加に伴って減少幅が大きくなり、その減少は 12 週間の投与期間を通して継続した。12 週間の投与後、QW 投与群では最大 9.8%、QD 投与群では最大 8.2%の体重減少が認められた。プラセボ群では、試験期間を通して体重及び BMI の平均値にほとんど変化はみられなかった。被験者数が少なく、多重性の調整が行われていないため、用量ごとの明確な結論は導けなかった。
- Setmelanotide の血漿中濃度は用量の増加に伴って上昇し、QW 製剤では QD 製剤よりも早くピークに達した。両製剤ともに曝露量は用量に応じて増加した。すべての用量において、QW 製剤の平均累積係数は QD 製剤よりも高かった。全体として、Week 12 時点での setmelanotide QD 3 mg と QW 30 mg の C_{max} 及び AUC_{tau} は類似していた。これらの結果及び 12 週間の投与期間中のトラフ値の結果は、setmelanotide の QW 30 mg 投与が、QD 3 mg の 1 週間投与と同程度の曝露をもたらすことを強く示唆している。
- 試験期間中に死亡及び SAE は認められなかった。有害事象は大部分が軽度であり、過去の試験結果と一致していた。新たな安全性シグナルは認められなかった。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.6 RM-493-008 試験（m5.3.3.1.5）

2.7.6.6.1 試験方法の概略

治験の標題

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

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

最初の被験者の組み入れ日：2013 年 9 月 [redacted] 日
最後の被験者の試験完了日：2013 年 12 月 [redacted] 日

開発のフェーズ

第 1 相

目的

- **主要目的**：肥満被験者を対象に、新規の setmelanotide 1 日 1 回（QD）皮下注射製剤の単回投与時の薬物動態（PK）を従来の注射製剤と比較して評価する。
- **副次目的**：新規 setmelanotide 注射製剤の安全性及び局所忍容性を評価する。

治験方法

本試験は、最大 2 mg/日までの用量で皮下投与したときの setmelanotide の PK、安全性及び忍容性を評価するためにデザインされた。本試験は当初、3 期単回投与クロスオーバー試験として計画されたが、治験実施計画書改訂 3 版でパート 1 とパート 2 に分けて実施する試験デザインに変更された。パート 1 は非盲検クロスオーバー試験であり、パート 2 はプラセボ対照、二重盲検、無作為化試験であった。両パートの選択／除外基準は同じものを用いた。

<u>パート 1（単回投与パート）</u>

パート 1 は非盲検、クロスオーバー試験であり、8 例の健康な肥満被験者を組み入れた。被験者には 2 種類の製剤［従来の setmelanotide-生理食塩水製剤及び新規の 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］を単回 QD 投与した。各投与期の間には 5～7 日のウォッシュアウト期間を設けた。各製剤について、注射部位反応及び局所の忍容性を評価した。

スクリーニング期間中にすべての選択基準を満たし、除外基準に抵触しなかった被験者は、

治験薬の投与のためにスクリーニングから 30 日以内に施設に入院した。各投与期（最長 1.5 日）には、2 種類のうち 1 種類の setmelanotide 製剤（1.5 mg）を、0 時間に単回皮下注射で投与した。PK 用検体採取は、施設で約 36 時間にわたって行い、その後、最長 3 日間にわたって投与後の検体採取を外来で行った。

パート 2（反復投与パート）

パート 2 はプラセボ対照、二重盲検、無作為化試験であり、被験者には、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤（2 つの投与レジメンのいずれか）又はプラセボ（生理食塩水）を 4 日間投与した。

被験者数（計画時）

パート 1：8～12 例（2 期にわたって治験薬を単回投与）

パート 2：約 14 例（追加コホートを登録し、治験薬を反復投与）

診断及び主要な組入れ基準

18～55 歳で肥満［体格指数（BMI）30 m/kg^2 以上］の健康な男女。

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide 10 mg/mL：注入用無菌溶液バイアル（5 mL）
- Setmelanotide mPEG-DSPE 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）

治験薬は、シリンジを用いて腹部に単回皮下注射した。

投与方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示す。単回投与パート（パート 1）では、setmelanotide-生理食塩水又は setmelanotide- mPEG-DSPE のいずれかの製剤を 1.5 mg QD で皮下注射した。反復投与パート（パート 2）では、Cohort 1 の 6 例には 1.5 mg QD を 4 日間投与、Cohort 2 の 6 例には 1 mg QD を 2 日間投与した後、2 mg QD を 2 日間投与した。また Cohort 3 の 2 例にはプラセボ（生理食塩水 0.2 mL）を QD で 4 日間投与した。

表 2.7.6.6-1 投与方法の概要

Part/ Cohort	Dose/Number of Subjects	Treatment Description
1	Setmelanotide 1.5 mg N = 8	Setmelanotide saline injection. Single RM-493 1.5 mg injected SC.
	Setmelanotide 1.5 mg N = 8	Setmelanotide mPEG/DSPE injection. Single RM-493 1.5 mg injected SC.
2/ Cohort 1	Setmelanotide 1.5 mg N = 6	Setmelanotide mPEG/DSPE 1.5 mg injected SC QD for 4 days
2/ Cohort 2	Setmelanotide 1 mg and 2 mg N = 6	Setmelanotide mPEG/DSPE 1 mg injected SC QD for 2 days followed by 2 mg injected SC QD for 2 days
2/ Cohort 3	Placebo N = 2	Saline 0.2 mL injected SC QD for 4 days.

投与期間

単回投与（パート 1）：被験者ごとの試験参加期間は、スクリーニングから最終フォローアップまでを含めて約 6 週間（スクリーニング期間による）であった。試験は、約 30 日間のスクリーニングと 2 回の院内投与期（各 1.5 日）で構成され、各投与期の間には 5～7 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

反復投与（パート 2）：被験者ごとの試験参加期間は約 4 週間で、約 30 日間のスクリーニングと、それに続く約 4 日間の投与期で構成された。

評価項目

薬物動態

- Setmelanotide の血漿中濃度－時間データ
- PK パラメーター：C_{max}、t_{max}、t_{lag}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_{0-24}（又は AUC_{0-t}）、C_{ss}、C_{24}、AUC_{last}、AUC_{∞}、AUC_{Extrap}、C_{last}、t_{last}、CL/F、V_z/F 及び F_{rel}

本試験のパート 1 では、各投与期間の PK 用血液検体は、投与前（0 時間）、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、20、24、30、36、48 及び 72 時間に採取した。パート 2 では、投与前の血液検体は Day 1、2 及び 3 に採取した。Day 4 には、投与前（0 時間）、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、16 及び 24 時間に採取した。

安全性

有害事象、心電図、臨床検査（血液学的検査、空腹時血糖値を含む生化学検査及び尿検査）、脂質プロファイル、バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数及び体温等）、身体検査（注射部位の評価を含む）及び併用薬等に基づき評価した。

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（setmelanotide 又はプラセボ）の注射を受け、投与後安全性評価を少なくとも 1 回受けたすべての被験者。

- 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 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

Setmelanotide の血漿中濃度－時間データは、PhoenixTM WinNonlin®（バージョン 6.3 以上、Pharsight Corporation）で認証されたシステムを用いたノンコンパートメント法で解析した。濃度－時間の要約表及び図も PhoenixTM WinNonlin®（バージョン 6.3 以上、Pharsight Corporation）で作成した。パート 1 では、単回投与用のノンコンパートメント法を使用した。パート 2 では、定常状態の評価を行わずに反復投与モデルを使用した。

濃度－時間データは、予定された各採取時点で要約統計量［例数、算術平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、最大値、及び変動係数（CV%）］を用いて投与群ごとに要約した。定量下限未満（BLQ）の濃度－時間データは、これらの要約統計ではゼロとして扱った。PK 解析中、BLQ の血漿中薬物濃度は、0 時間から最初に定量可能な濃度が観察される時間までゼロとして扱った。最初に定量可能な濃度が観察されたとき以降の中間時点又は最後に測定可能な濃度が観察された時点以降の BLQ 値は欠測として扱った。解析では実際のサンプリング時間を使用した。

PK パラメーターは、製剤ごとに setmelanotide 血漿中濃度について、要約統計量（例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、CV%）を用いて投与ごとに要約した。特定の PK パラメーター（AUC、C_{max} 及び C_{24} 等）の要約には、幾何平均値及び幾何 CV%も記載した。

過去の試験では、トラフ値を重要な薬力学パラメーター（有効性）、C_{max} を潜在的な安全性指標（心血管への潜在的な影響）として検証していたため、現在の最適でない製剤と新製剤との間の C_{max} 及び C_{24} の比率に特に注目した。

安全性

すべての治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）を、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 を用いてコード化し、器官別大分類及び基本語（PT）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」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。

2.7.6.6.2 試験結果の概略

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳

本試験には計 22 例の被験者を組み入れた。単回投与パート（8 例）では、全例が 2 製剤の各 1 回投与を受けたため、単一コホートとみなした。反復投与パートでは、14 例に治験薬を無作為に割り付けた。本試験では、全体で 20 例が setmelanotide 投与を受け、2 例がプラセボ投与を受けた。本試験に組み入れたすべての被験者が予定されたすべての治験薬投与を受け、試験を中止した被験者はなく、全例が試験を完了した。

2.7.6.6.2.2 解析したデータセット

本試験に組み入れた 22 例全例が治験薬投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。そのうち、setmelanotide を投与された 20 例が PK 解析対象集団に含まれた。

2.7.6.6.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を投与群ごとに表 2.7.6.6-2 に示す。

表 2.7.6.6-2 人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

	Single dose, 2x 1.5 mg	**Multiple dose All subjects**	**Multiple dose 4x 1.5 mg**	**Multiple dose 2x 1.0 mg, 2x 2.0 mg**	**Multiple dose Placebo**
Category |Group /(n)	8	14	6	6	2
Age (years)					
Mean (±SD)	40 (8.8)	39 (8.6)	38 (10.9)	42 (7.2)	35 (3.5)
Median	41	39	36	43	35
Min, Max	21, 50	27, 54	27, 54	31, 49	32, 37
Gender					
Male, n (%)	5 (62.5)	9 (64.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (50.0)
Female, n (%)	3 (37.5)	5 (35.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (50.0)
Race					
White, n (%)	1 (12.5)	1 (7.1)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)
Black or African American, n (%)	7 (87.5)	13 (92.9)	5 (83.3)	6 (100)	2 (100)
Ethnicity					
Hispanic or Latino, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Not Hispanic or Latino, n (%)	8 (100)	14 (100)	6 (100)	6 (100)	2 (100)
BMI (kg/m^2)					
Mean (±SD)	33.1 (1.89)	34.3 (3.63)	33.9 (4.71)	33.7 (2.51)	37.5 (2.26)
Median	33.1	33.3	32.7	32.9	37.5
Min, Max	30.0, 35.9	30.3, 43.1	30.3, 43.1	31.0, 38.2	35.9, 39.1

Note: The 1 mg/2 mg refers to the dosing of RM-493 DSPE 1 mg subcutaneous injection once daily for 2 days, and then 2 mg subcutaneous injection once daily for 2 days.
DSPE = distearoyl-phosphatidylethanolamine-methylpolythleneglycol conjugate
Note: Percentages are calculated using the number of subjects in the column heading (Safety Population) as the denominator. Subjects on the same treatment are pooled together.
Source: m5.3.3.1.5, CSR, Table 14.1-2.1 and Table 14.1-2.2, Appendix 16.2.4

2.7.6.6.2.4 治験薬の曝露量

Setmelanotide を少なくとも 1 回投与された被験者は 20 例、プラセボを投与された被験者は 2 例であった。すべての被験者が予定どおりに治験薬の投与を完了した。

2.7.6.6.2.5 薬物動態の結果

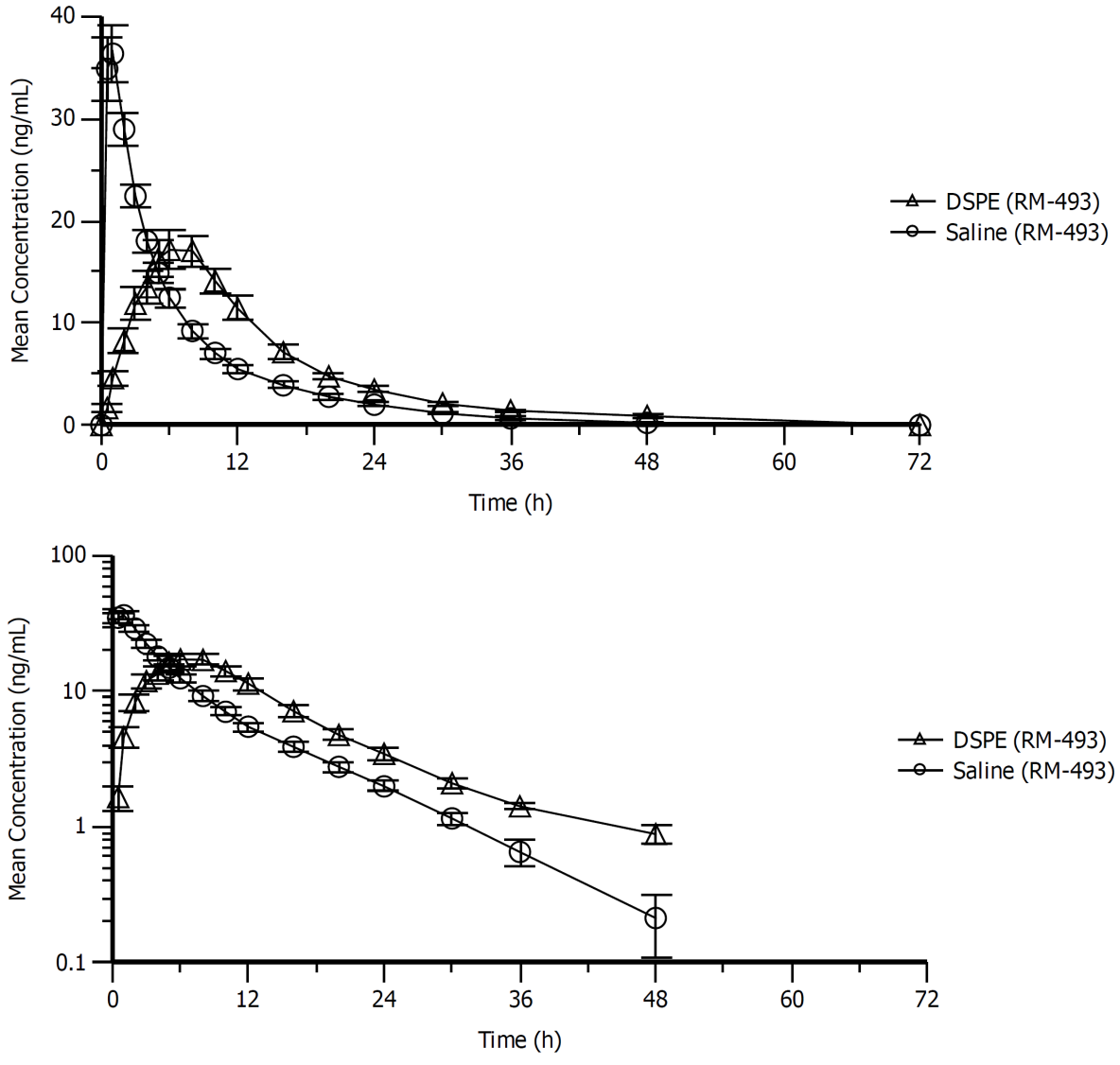
パート 1（setmelanotide-生理食塩水製剤及び setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の単回皮下投与）

血漿中濃度－時間データ

血漿中 setmelanotide 濃度の平均値の推移を図 2.7.6.6-1 に示す。

生理食塩水又は mPEG-DSPE のいずれの製剤でも、setmelanotide 1.5 mg を単回皮下投与後、0.50 時間の時点で最初に setmelanotide が定量可能となった。血漿中 C_{max} の平均値は、生理食塩水中の setmelanotide 1.5mg で投与後 1.00 時間に 36.4 ± 8.07 ng/mL、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤 1.5 mg で投与後 6.00 時間に 17.2 ± 5.42 ng/mL であった。PK 用検体採取期間の終了時には、setmelanotide 濃度はすべての被験者で BLQ となった。

図 2.7.6.6-1 Setmelanotide 1.5 mg（生理食塩水製剤又は mPEG-DSPE 製剤）を単回皮下投与後の血漿中 setmelanotide 濃度の平均値（±SE）の線形グラフ及び片対数グラフ（パート 1）



Source: m5.3.3.1.5, PK Report, Table A-3 and Table A-4, Appendix 16.1.9.2

薬物動態パラメーター

Setmelanotide を単回皮下投与した後に測定した setmelanotide の PK パラメーターを表 2.7.6.6-3 に要約する。

Setmelanotide-生理食塩水製剤を単回皮下投与したときの setmelanotide の C_{max} の平均値（SD）は、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を単回皮下投与したときと比較して約 2 倍高く（それぞれ 37.6 ± 8.58 ng/mL 及び 18.9 ± 4.26 ng/mL）、t_{max} の中央値は約 5 時間短かった（それぞれ 1.00 時間及び 6.00 時間）。

投与後 24 時間までの setmelanotide の総曝露量（AUC_{0-24}）の平均値（SD）は、setmelanotide-生理食塩水製剤を投与したときと setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を投与したときで同様であった（それぞれ 227 ± 37.9 h·ng/mL 及び 231 ± 38.3 h·ng/mL）。

$t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F は、setmelanotide-生理食塩水と setmelanotide-mPEG-DSPE のいずれの製剤でも同様であった。$t_{1/2}$ の平均値（SD）はそれぞれ 8.95 ± 2.28 時間及び 9.42 ± 1.19 時間、CL/F の平均値（SD）はそれぞれ 6.08 ± 1.06 L/h 及び 5.37 ± 0.800 L/h、並びに V_z/F の平均値（SD）はそれぞれ 77.5 ± 19.2 L 及び 72.8 ± 12.4 L であった。

Setmelanotide-生理食塩水製剤に対する setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の相対的バイオアベイラビリティ（%）の平均値（SD）は 113 ± 9.17%であり、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤投与後の setmelanotide の総曝露量（AUC_{∞}）は、setmelanotide-生理食塩水製剤投与後よりも、約 13%高かった。

表 2.7.6.6-3 Setmelanotide 1.5 mg（生理食塩水製剤又は mPEG-DSPE 製剤）を単回皮下投与したときの setmelanotide の PK パラメーター（パート 1）

Parameter	Setmelanotide 1.5 mg in Saline				Setmelanotide 1.5 mg in mPEG/DSPE			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
t_{max} (h)[a]	8	1.00 [0.50 – 1.00]			8	6.00 [5.00 – 10.00]		
C_{max} (ng/mL)	8	37.6	8.58	22.81	8	18.9	4.26	22.48
t_{lag} (h)	8	0.00	0.00	NC	8	0.06	0.18	282.84
AUC_{0-24} (h·ng/mL)	8	227	37.9	16.71	8	231	38.3	16.57
AUC_{last} (h·ng/mL)	8	245	43.8	17.89	8	271	43.8	16.17
AUC_{∞} (h·ng/mL)	8	253	43.8	17.29	8	285	44.7	15.69
AUC_{Extrap} (%)	8	3.50	1.02	29.26	8	4.86	0.951	19.58
λ_z (h^{-1})	8	0.0813	0.0175	21.54	8	0.0748	0.0110	14.71
$t_{1/2}$ (h)	8	8.95	2.28	25.51	8	9.42	1.19	12.62
t_{last} (h)	8	39.02	7.87	20.16	8	46.50	4.24	9.12
C_{last} (ng/mL)	8	0.682	0.140	20.58	8	1.01	0.154	15.27
CL/F (L/h)	8	6.08	1.06	17.43	8	5.37	0.800	14.88
V_z/F (L)	8	77.5	19.2	24.75	8	72.8	12.4	17.03
F_{rel}	-	-	-	-	8	113	9.17	8.11

[a] Note: t_{max} is presented as median (range).
Source: m5.3.3.1.5, PK Report, Table A-7 and Table A-8, Appendix 16.1.9.2

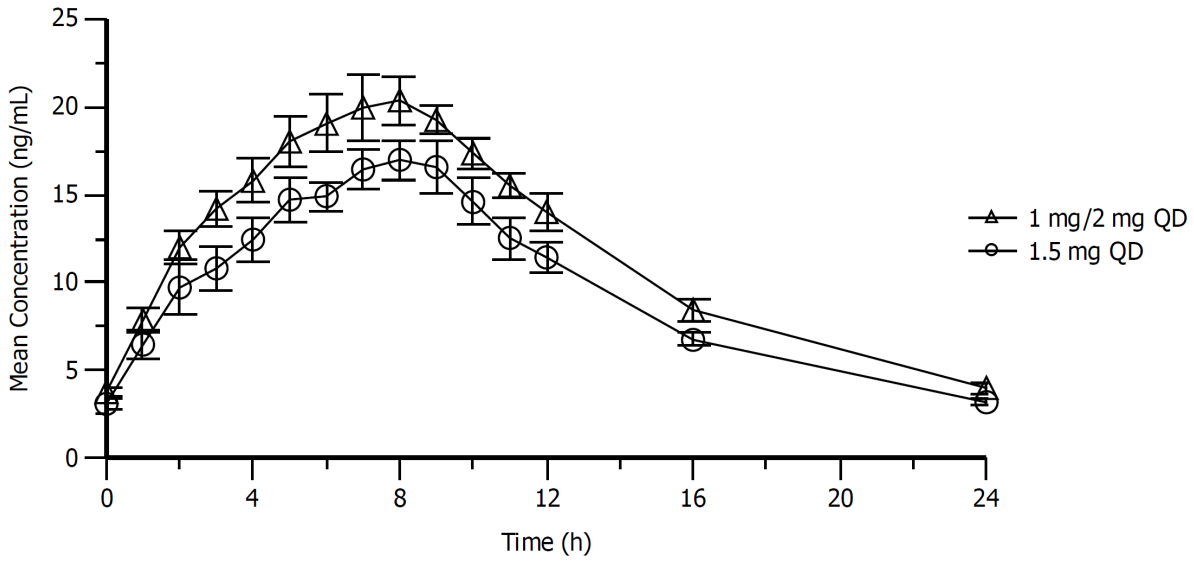
パート 2（mPEG-DSPE-setmelanotide 製剤の反復皮下投与）

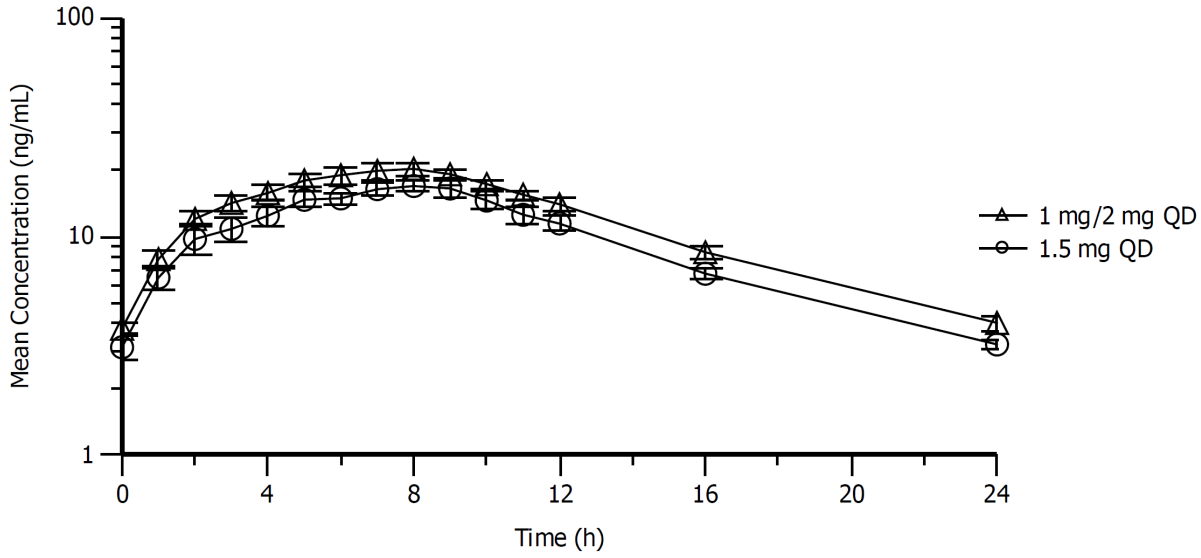
血漿中濃度－時間データ

Setmelanotide を反復皮下投与したときの血漿中 setmelanotide 濃度の Day 4 の平均値の推移を図 2.7.6.6-2 に示す。

Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤 1.5 mg QD を 4 日間反復皮下投与したときの、Day 4 の血漿中 C_{max} の平均値（SD）は、17.0 ± 2.71 ng/mL であった。また、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を 1 mg QD で 2 日間反復皮下投与した後、2 mg QD を 2 日間反復皮下投与したときの、Day 4 の血漿中 C_{max} の平均値（SD）は 20.4 ± 3.32 ng/mL であり、いずれも投与後 8 時間で最高値となった。なお、setmelanotide 1 mg QD を 2 日間投与した後に 2 mg QD を 2 日間投与したときの C_{max} は、1.5 mg QD を 4 日間投与したときと比較して、わずかに高かった。

図 2.7.6.6-2 Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を 1.5 mg QD で 4 日間反復皮下投与したとき、及び 1 mg QD を 2 日間反復皮下投与した後に 2 mg QD を 2 日間反復皮下投与したときの Day 4 の血漿中 setmelanotide 濃度の平均値（±SE）－時間データの線形グラフ及び片対数グラフ（パート 2）





Source: m5.3.3.1.5, PK Report, Table A-5 and Table A-6, Appendix 16.1.9.2

薬物動態パラメーター

Setmelanotide を QD で反復皮下投与したときの setmelanotide の PK パラメーターを表 2.7.6.6-4 に要約する。

Setmelanotide 1 mg QD を 2 日間投与後に 2 mg QD を 2 日間投与したときの setmelanotide の C_{max} の平均値（SD）は、setmelanotide 1.5 mg QD を 4 日間投与したときと比較して、約 17%高かった（それぞれ 7.50 時間後に 21.6 ± 3.58 ng/mL 及び 8.00 時間後に 18.4 ± 2.12 ng/mL）。

全体として、1 mg QD を 2 日間投与後に 2 mg QD を 2 日間投与したときの setmelanotide の $AUC_{0-\tau}$ の平均値（SD）は、setmelanotide 1.5 mg QD を 4 日間投与したときと比較して、約 23%高かった（それぞれ 283 ± 29.1 h·ng/mL 及び 230 ± 31.5 h·ng/mL）。

定常状態における濃度の平均値及び Day 4 における投与 24 時間後の濃度の平均値は、いずれの投与スケジュールでも同様であった。1 mg QD を 2 日間投与した後に 2 mg QD を 2 日間投与したとき及び 1.5 mg QD を 4 日間投与したときの C_{ss} の平均値（SD）はそれぞれ 11.8 ± 1.21 ng/mL 及び 9.57 ± 1.31 ng/mL であり、C_{24} の平均値（SD）はそれぞれ 4.02 ± 0.774 ng/mL 及び 3.20 ± 0.395 ng/mL であった。

表 2.7.6.6-4 Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を 1.5 mg QD で 4 日間反復皮下投与したとき、及び 1 mg QD で 2 日間反復皮下投与した後、2 mg QD で 2 日間反復皮下投与したときの setmelanotide の PK パラメーター（パート 2）

Parameter	1.5 mg QD for 4 Days				1 mg QD for 2 Days followed by 2 mg QD for 2 Days			
	n	Mean	SD	CV%	n	Mean	SD	CV%
t_{max} (h)[a]	6	8.00 [4.00 – 9.00]			6	7.50 [7.00 – 12.00]		
C_{max} (ng/mL)	6	18.4	2.12	11.57	6	21.6	3.58	16.57
t_{lag} (h)	6	0.00	0.00	NC	6	0.00	0.00	NC
$AUC_{0-\tau}$ (h·ng/mL)	6	230	31.5	13.71	6	283	29.1	10.27
AUC_{last} (h·ng/mL)	6	230	31.5	13.71	6	283	29.1	10.27
C_{ss} (ng/mL)	6	9.57	1.31	13.71	6	11.8	1.21	10.27
C_{24} (ng/mL)	6	3.20	0.395	12.33	6	4.02	0.774	19.29
λ_z (h^{-1})	6	0.1045	0.0174	16.62	5	0.1018	0.0130	12.79
t_{last} (h)	6	24.00	0.00	0.00	6	24.00	0.00	0.00
C_{last} (ng/mL)	6	3.20	0.395	12.33	6	4.02	0.774	19.29

[a] Note: t_{max} is presented as median (range).
Source: m5.3.3.1.5, PK Report, Table A-9 and Table A-10, Appendix 16.1.9.2.

2.7.6.6.2.6 安全性の結果

2.7.6.6.2.6.1 有害事象

有害事象の発現状況

全体として、治験薬の投与を受けた 22 例のうち、13 例（59.1%）に有害事象が認められた。有害事象はいずれも軽度と判断され、パート 2 で認められた 2 件を除き試験終了時までに消失した。有害事象による試験中止例はなく、死亡又はその他の重篤な有害事象も認められなかった。

比較的よくみられた有害事象

<u>パート 1－単回投与</u>

すべての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を表 2.7.6.6-5 に示す。

パート 1 では、有害事象は 8 例中 5 例（62.5%）に認められた。最もよくみられた有害事象は、悪心（4 例、50%）であり、次いで消化不良及び頭痛（各 2 例、25.0%）であった。治験薬と関連のある有害事象は、setmelanotide-生理食塩水製剤 1.5mg の投与を受けた 8 例中 3 例（37.5%）、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤 1.5mg の投与を受けた 8 例中 3 例（37.5%）で認められた。パート 1 で認められた有害事象はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.6-5 すべての有害事象及び setmelanotide と関連のある有害事象
（パート 1、単回投与）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg Injection Setmelanotide (N = 8)	1.5 mg Injection Setmelanotide DSPE (N = 8)	Overall All Causalities (N = 8)	Possibly/Probably Related to Setmelanotide N (%) [no.]
Overall Total	3 (37.5%) [5]	5 (62.5%) [10]	5 (62.5%) [15]	3 (37.5%) [10]
胃腸障害	2 (25.0%) [3]	5 (62.5%) [7]	5 (62.5%) [10]	3 (37.5%) [6]
悪心	1 (12.5%) [1]	3 (37.5%) [3]	4 (50.0%) [4]	3 (37.5%) [3]
消化不良	1 (12.5%) [1]	2 (25.0%) [2]	2 (25.0%) [3]	1 (12.5%) [1]
嘔吐	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [2]	1 (12.5%) [2]
放屁	0 (0.0%)	1 (12.5%) [1]	1 (12.5%) [1]	0 (0.0%)
神経系障害	1 (12.5%) [1]	2 (25.0%) [2]	2 (25.0%) [3]	2 (25.0%) [3]
頭痛	1 (12.5%) [1]	2 (25.0%) [2]	2 (25.0%) [3]	2 (25.0%) [3]

N = number of subjects; ( ) = Percentage of subjects with adverse events; [ ] = Number of adverse events
DSPE = distearoyl-phosphatidylethanolamine-methylpolyethyleneglycol conjugate
For a subject with the same adverse event on multiple occasions, the highest severity grade and highest drug relationship recorded for the event was presented.
Events were coded using MedDRA (Version 18.0).
Source: m5.3.3.1.5, CSR, Table 14.3.1-2.1 and Table 14.3.1-4.1, Appendix 16.2.7

パート 2－反復投与

全体の 2 例以上に発現した PT 別の有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象を表 2.7.6.6-6 に示す。

パート 2 では、有害事象は 14 例中 8 例（57.1%）に認められた。最もよくみられた有害事象は、頭痛（4 例、28.6%）であり、次いで悪心及び注射部位疼痛（各 3 例、21.4%）であった。治験薬と関連のある有害事象は、setmelanotide- mPEG-DSPE 製剤 1.5mg の投与を受けた 6 例中 4 例（66.7%）、setmelanotide- mPEG-DSPE 製剤 1 mg/2 mg の投与を受けた 6 例中 2 例（33.3%）、及びプラセボの投与を受けた 2 例中 1 例（50.0%）で認められた。パート 2 で認められた有害事象はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.6-6　全体の 2 例以上に発現した PT 別の有害事象及び治験薬と関連のあるすべての有害事象（パート 2、反復投与）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg injection Setmelanotide DSPE (N = 6)	1 mg/2 mg injection Setmelanotide DSPE (N = 6)	Placebo (N = 2)	Overall All Causalities (N = 14)	Possibly/ Probably Related to Setmelanotide N (%) [no.]
Overall Total	5 (83.3%) [21]	2 (33.3%) [3]	1 (50.0%) [1]	8 (57.1%) [25]	7 (50.0%) [23]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7%) [4]	1 (16.7%) [2]	0 (0.0%)	5 (35.7%) [6]	4 (28.6%) [5]
注射部位疼痛	2 (33.3%) [2]	1 (16.7%) [1]	0 (0.0%)	3 (21.4%) [3]	3 (21.4%) [3]
神経系障害	4 (66.7%) [4]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (28.6%) [4]	4 (28.6%) [4]
頭痛	4 (66.7%) [4]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (28.6%) [4]	4 (28.6%) [4]
胃腸障害	3 (50.0%) [5]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%) [5]	3 (21.4%) [3]
悪心	3 (50.0%) [3]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%) [3]	3 (21.4%) [3]
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3%) [2]	1 (16.7%) [1]	0 (0.0%)	3 (21.4%) [3]	3 (21.4%) [3]
皮膚色素過剰	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	0 (0.0%)	2 (14.3%) [2]	2 (14.3%) [2]
血管障害	2 (33.3%) [2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%) [2]	2 (14.3%) [2]
ほてり	2 (33.3%) [2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%) [2]	2 (14.3%) [2]

N = number of subjects; ( ) = Percentage of subjects with adverse events; [ ] = Number of adverse events
The 1 mg/2 mg refers to the dosing of RM-493 DSPE 1 mg subcutaneous injection once daily for 2 days, and then 2 mg subcutaneous injection once daily for 2 days. DSPE = distearoyl- phosphatidylethanolamine-methylpolythleneglycol conjugate
For a subject with the same adverse event on multiple occasions, the highest severity grade and highest drug relationship recorded for the event was presented.
Events were coded using MedDRA (Version 18.0).
Source: m5.3.3.1.5, CSR, Table 14.3.1-2.2 and Table 14.3.1-4.2, Appendix 16.2.7

死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象又はその他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.6.2.6.2 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

投与後、臨床検査値の平均値、バイタルサイン、12 誘導心電図、注射部位の評価、皮膚色の定量的測定、又は身体検査所見において、傾向や臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.6.3 結論

薬物動態

<u>パート 1（Setmelanotide 製剤の単回皮下投与）</u>

- Setmelanotide-生理食塩水製剤を単回皮下投与したときの setmelanotide の C_{max} は、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を単回皮下投与したときと比較して約 2 倍高く、t_{max} は約 5 時間短かった。
- Setmelanotide-生理食塩水製剤を投与したとき setmelanotide の AUC_{0-24} は、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を投与したときと同様であった。

- $t_{1/2}$、CL/F 及び V_z/F の平均値は、setmelanotide-生理食塩水製剤と setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を投与したときのいずれも同様であった。
- Setmelanotide の総曝露量（AUC_∞で評価）は、setmelanotide-生理食塩水製剤を投与したときと比較して、setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を投与したときのほうが約 13%高かった。

パート 2（Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の反復皮下投与）

- Setmelanotide 1 mg QD を 2 日間投与した後に 2 mg QD を 2 日間投与したときの setmelanotide の C_{max} は、1.5 mg QD を 4 日間投与したときと比較して約 17%高かった。
- 1 mg QD を 2 日間投与後に 2 mg QD を 2 日間投与したときの setmelanotide の $AUC_{0-\tau}$ は、1.5 mg QD を 4 日間投与したときと比較して約 23%高かった。
- 定常状態における濃度の平均値及び Day 4 における投与後 24 時間の濃度の平均値は、いずれの投与スケジュールでも同様であった。

Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤から得られた PK 特性は、QD 投与を支持した。そのため、setmelanotide を評価する今後の臨床試験では新規の setmelanotide 製剤を使用する予定である。

安全性

- Setmelanotide 製剤（setmelanotide-生理食塩水及び setmelanotide-mPEG-DSPE）は、パート 1 で肥満の健康成人被験者に setmelanotide-生理食塩水製剤又は setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を QD で単回皮下投与、続いてパート 2 で setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤を QD で反復皮下投与し、概ね安全かつ良好な忍容性が認められた。ただし、パート 2 で setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤の投与を受けた被験者で、消化器系の有害事象（悪心等）及び注射部位反応の発現頻度がやや高かった。
- 投与後、臨床検査値の平均値、バイタルサイン、12 誘導心電図、又は身体検査所見に一定の傾向や臨床的に重要な変化は認められなかった。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.7 RM-493-003 試験（m5.3.3.1.6）

2.7.6.7.1 試験方法の概略

治験の標題

肥満患者を対象に setmelanotide（メラノコルチン 4 型受容体アゴニスト）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

治験実施施設

米国 7 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：2013 年 1 月 14 日

最後の被験者の試験完了日：2013 年 9 月 [redacted] 日

開発のフェーズ

第 2 相

目的

- **主要目的**：90 日間持続皮下注入したときの平均体重減少率をプラセボ群と比較する。
- **副次目的**：
  - ベースラインから Day 90 までの平均体重減少量をプラセボ群と比較する。
  - ベースラインから Day 90 までに体重が 5%以上減少した被験者の割合をプラセボ群と比較する。
  - 90 日間持続皮下投与したときの setmelanotide の薬物動態（PK）を評価する。
  - 90 日間持続皮下投与したときの setmelanotide の安全性及び忍容性を評価する。
  - 90 日間持続皮下投与したときの 24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）パラメーターに及ぼす setmelanotide の影響をプラセボと比較する（サブスタディ）。
  - 重度肥満（BMI 40 kg/m^2 以上）の被験者を対象に、ベースラインから Day 90 までの平均体重減少率、平均体重減少量及びベースラインから体重が 5%以上減少した被験者の割合をプラセボ群と比較する（サブスタディ）。
- **薬力学的（PD）目的**：

  すべての被験者及び重度肥満の被験者（サブスタディ）を対象に setmelanotide を 90 日間持続皮下投与したときの、以下に関するベースラインから Day 90 までの変化を評価する。
  - ベースラインから Day 90 までに体重が 10%以上減少した被験者の割合のプラセボ群との比較
  - 食事負荷試験で測定する血糖値及びインスリン値の変化

- 空腹時血糖値、インスリン値、インスリン感受性、中性脂肪、総コレステロール、高比重リポタンパク質、低比重リポタンパク質、高感度 C 反応性タンパク質及びヘモグロビン A1c の変化
- 腹囲の変化
- 二重エネルギーX 線吸収測定法を用いて評価した体組成の変化（サブスタディ）
- 空腹感及び満腹感の変化
- Impact of Weight on Quality of Life – Lite（IWQOL- Lite）質問票の総スコアの変化
- Patient Health Questionnaire-9（PHQ-9）及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）を用いて評価したうつ病／自殺傾向スコアの変化
- メグザメーターを用いて評価した皮膚の色素沈着の変化

治験方法

本試験は、健康な肥満患者を対象とした第 2 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、組み入れた被験者をプラセボ又は生理食塩水で調製した setmelanotide 1 mg/日の投与群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けた。治験薬は OmniPod®インスリンポンプを用いて持続皮下注入した。投与期間は 90 日間で、投与終了後には 90 日間の回復期間を設けた。

被験者数（計画時）

約 70 例

診断及び主要な組入れ基準

主な組入れ基準は以下のとおりである。

- 18 歳以上 65 歳以下の者。
- 全身状態が良好で、重大な既往歴、身体検査所見又は臨床検査値の異常がみられない者。臨床検査値が基準範囲からわずかに外れている場合、治験責任医師の判断で再検査を受けることができる者。
- 体格指数（BMI）が 35～50 kg/m^2 の者。全被験者のうち、約 20 例は BMI 40 kg/m^2 以上の者とした（ただし、全組入れ被験者の 50%は超えないこととした）。
- 過去 6 ヵ月間の体重が安定している者（±5 kg）。

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide 2.0 mg/mL（pH5、1 バイアルあたり 11 mL 充填）
- プラセボ

Setmelanotide 及びプラセボは、米国食品医薬品局（FDA）承認済みのインスリン注入ポンプ（Insulet 社製 OmniPod®）を用いて、90 日間持続皮下注入した。被験者は投与期間中、setmelanotide 1 mg/24 時間又は同容量のプラセボを持続皮下注入で自己投与した。

投与期間

本試験期間は全体で約 9 ヵ月であった。被験者ごとの試験参加期間（スクリーニング期間、投与期間及びフォローアップ期間）は約 7 ヵ月であった。

評価項目

主要評価項目

- 平均体重減少率

副次評価項目

- 体重
- 体重減少に関するパラメーター（重度肥満患者を対象としたサブスタディで要約）
- 安全性及び忍容性（ABPM のサブスタディを含む）

薬物動態に関する評価項目

- 血漿中 setmelanotide 濃度

統計手法

解析対象集団

- Full Analysis Set（FAS）：ベースライン及び治験薬投与後の有効性観察データを 1 つ以上有するすべての被験者。
- 安全性解析対象集団：治験薬の投与を受け、投与後の安全性評価を 1 回以上受けた被験者。
- PK 解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、setmelanotide の血漿中濃度－時間プロファイルを評価可能なデータを有するすべての被験者。

有効性及び薬力学

投与群（プラセボ群又は setmelanotide 群）ごとにデータを要約した。連続変数は、要約統計量［例数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最大値及び最小値］を用いて要約した。

有効性及び PD の解析は FAS を対象に行った。有効性及び PD のパラメーターは時点ごとに記述的に要約した。有効性及び PD 評価項目の連続データ（ベースラインからの変化量）は、固定効果とランダム効果を含む縦断型混合分散分析モデルを用いて解析した。このモデルには、ベースライン値を共変量とし、投与群、時間、投与群と時間の交互作用を固定効果、被験者をランダム効果として含めた。有効性及び PD 評価項目のカテゴリーデータは、時点ごとに被験者数及び被験者の割合を要約した。各週の群間比較のための p 値の算出には Fisher の正確確率検定を用いた。

安全性

安全性の評価は安全性解析対象集団を対象に行った。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 15.1 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。有害事象を報告した投与群ごとに被験者数及び発現割合、並びに件数を要約した。

2.7.6.7.2 試験結果の概略

本試験では、被験者の大部分が試験を完了した時点で中間解析を実施した。その結果、主要評価項目及び副次評価項目は達成されず、本試験は失敗と判断された。残りの被験者も試験を完了し、その後データベースを 20[redacted] 年 [redacted] 月にロックしたが、最終解析は実施しないことに決定した。以下に記載する結果は、基本的に予備解析（データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に基づくものである。

2.7.6.7.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.7-1 に示す。合計 74 例（男性 8 例、女性 66 例）の肥満被験者（BMI 35～50 kg/m^2）を setmelanotide 群又はプラセボ群に無作為に割り付けた（各 37 例）。

表 2.7.6.7-1 被験者の内訳（すべての被験者）

	Setmelanotide	Placebo	Overall
Received Placebo treatment at visit 2			74
Randomized	37	37	74
Completed treatment period	22 (59.5%)	28 (75.7%)	50 (67.6%)
Withdrew from treatment period	9 (24.3%)	3 (8.1%)	12 (16.2%)
Primary reason for withdrawing from treatment period	0	0	0
Adverse event	3 (8.1%)	0 (0.0%)	3 (4.1%)
Death	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow-up	1 (2.7%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
Non-compliance with study drug	0	0	0
Physician decision	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Protocol violation	0	0	0
Screen failure	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0
Technical problems	0	0	0
Withdrawal of consent	5 (13.5%)	2 (5.4%)	7 (9.5%)
Other	0	0	0
Completed treatment period and completed follow-up period	0	0	0
Completed treatment period but did not complete follow-up period	22 (59.5%)	28 (75.7%)	50 (67.6%)
Withdrew from treatment period and completed follow-up period	0	0	0
Withdrew from treatment period but did not complete follow-up period	9 (24.3%)	3 (8.1%)	12 (16.2%)

Percentages are based on the number of patients randomized.
Source: m5.3.3.1.6, CSR, Table 14.1.1

2.7.6.7.2.2 解析したデータセット

本試験に組み入れられ、治験薬を投与された被験者は計 74 例であった。全 74 例が FAS 及び安全性解析対象集団の両方に含まれた。

2.7.6.7.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.7-2 に示す。両投与群の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、おおむね類似していた。

表 2.7.6.7-2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（FAS）

	RM-493 (N=37)	**Placebo (N=37)**	**Overall (N=74)**
Age (years)			
n	37	37	74
Mean (SD)	42.0 (9.77)	40.4 (11.72)	41.2 (10.74)
Median	42.5	41.7	42.2
Min, Max	19, 59	23, 66	19, 66
Sex [n (%)]			
Male	6 (16.2)	2 (5.4)	8 (10.8)
Female	31 (83.8)	35 (94.6)	66 (89.2)
Race [n (%)]			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	0	0	0
Black or African American	15 (40.5)	16 (43.2)	31 (41.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	21 (56.8)	21 (56.8)	42 (56.8)
Other	1 (2.7)	0	1 (1.4)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	3 (8.1)	3 (8.1)	6 (8.1)
Not Hispanic or Latino	34 (91.9)	33 (89.2)	67 (90.5)
Missing	0	1 (2.7)	1 (1.4)
Height (cm)			
n	37	37	74
Mean (SD)	166.38 (8.447)	165.68 (6.739)	166.03 (7.597)
Median	165.10	165.10	165.10
Min, Max	149.9, 181.0	152.4, 180.3	149.9, 181.0
Weight (kg)			
n	37	37	74
Mean (SD)	113.65 (16.074)	111.20 (10.031)	112.43 (13.362)
Median	111.00	112.00	111.50
Min, Max	88.1, 161.6	93.0, 133.5	88.1, 161.6
BMI (kg/m^2)			
n	37	37	74
Mean (SD)	40.90 (4.201)	40.38 (3.425)	40.64 (3.815)
Median	40.04	39.96	40.00
Min, Max	35.5, 49.7	35.4, 48.5	35.4, 49.7
BMI (kg/m^2) [n (%)]			
<40	18 (48.6)	19 (51.4)	37 (50.0)
>=40	19 (51.4)	18 (48.6)	37 (50.0)

	RM-493 (N=37)	Placebo (N=37)	Overall (N=74)
Waist Circumference (cm)			
n	37	37	74
Mean (SD)	121.11 (10.712)	119.60 (8.691)	120.36 (9.716)
Median	120.00	119.00	119.50
Min, Max	104.3, 148.0	105.0, 139.0	104.3, 148.0
Edmonton Obesity Staging System [n (%)]			
Stage 0	23 (62.2)	21 (56.8)	44 (59.5)
Stage 1	9 (24.3)	9 (24.3)	18 (24.3)
Stage 2	5 (13.5)	7 (18.9)	12 (16.2)
Stage 3	0	0	0
Stage 4	0	0	0

Source: m5.3.3.1.6, CSR, Table 14.1.5.1

2.7.6.7.2.4 治験薬の曝露量

Setmelanotide の総曝露期間の平均値（SD）は 70.4（31.88）日であり、プラセボの総曝露期間の平均値は 81.8（19.30）日であった。

データを評価した結果、多くの被験者で薬物送達が最適でなく、PK の目標値に達しなかったことが示された。

2.7.6.7.2.5 有効性及び薬力学の結果

薬物送達及び PK の問題があった上での評価であるが、体重に関する予備解析では、いずれの時点でも setmelanotide 群とプラセボ群の間に差はほとんど認められなかった。

2.7.6.7.2.6 安全性の結果

2.7.6.7.2.6.1 有害事象

有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.7-3 に示す。概して、本試験で認められた有害事象は、setmelanotide のこれまでの試験で認められた有害事象と類似していた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例で認められ、内訳は setmelanotide 群及びプラセボ群の各 4 例であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群の 2 例に認められ、胆道ジスキネジー及び自然流産が各 1 例であった。

表 2.7.6.7-3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Setmelanotide (N=37) n (%)	Placebo (N=37) n (%)	Overall (N=74) n (%)
Any adverse event [a]	29 (78.4)	20 (54.1)	49 (66.2)
Any treatment-emergent adverse event [b]	28 (75.7)	18 (48.7)	46 (62.2)
Any TEAE that occurs during the treatment period and up to 7 days after ending treatment (either completed treatment or early discontinuation)	27 (73.0)	17 (46.0)	44 (59.5)
Any TEAE that start/occur after the 7 day post-treatment date until the end of the follow-up period	4 (10.8)	2 (5.4)	6 (8.1)
Any treatment-related treatment-emergent adverse event [c]	21 (56.8)	8 (21.6)	29 (39.2)
Grade 1	9 (24.3)	4 (10.8)	13 (17.6)
Grade 2	7 (18.9)	3 (8.1)	10 (13.5)
Grade 3	5 (13.5)	0 (0.0)	5 (6.8)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (1.4)
Any treatment-emergent serious adverse event	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (2.7)
Any treatment-emergent adverse event leading to drug withdrawal	4 (10.8)	4 (10.8)	8 (10.8)

[a] A pre-treatment AE is defined as an AE that ended before visit 3.
[b] A treatment-emergent AE is defined as an AE with an onset date on or after visit 3.
[c] Patients with possible, probable or missing relatedness are considered related. A patient is counted only once in the most severe category when multiple treatment-emergent AEs were reported. Severity was graded using the Common Technology Criteria for AE (CTCAE) version 4.0
Source: m5.3.3.1.6, CSR, Table 14.3.1.1

比較的よくみられた有害事象

いずれかの群で 2 例以上に発現した SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.7-4 に示す。

Setmelanotide 群で多くみられた有害事象は、皮膚色素過剰（32.4%）、悪心（16.2%）、頭痛（10.8%）、上気道感染、蜂巣炎、適用部位そう痒感及び食欲減退（各 8.1%）、並びに蕁麻疹、口渇及び背部痛（各 5.4%）であった。プラセボ群でよくみられた AE は、上気道感染（13.5%）、悪心（8.1%）、並びに耳感染、腹痛、嘔吐、適用部位そう痒感及び適用部位びらん（各 5.4%）であった。それ以外の有害事象は、いずれも各 1 例の発現であった。

皮膚色素過剰は setmelanotide 群で最も多くみられた有害事象であった。ほくろの褐色化を含む皮膚の色素沈着は、いずれも回復期間終了時には消失又はベースラインの状態に戻っていた。

表 2.7.6.7-4 いずれかの群で 2 例以上に発現した SOC 及び PT 別の有害事象
（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide (N=37)		Placebo (N=37)		Overall (N=74)	
	n(%)	Events	n(%)	Events	n(%)	Events
Any treatment-emergent adverse event	29 (78.4)	97	18 (48.7)	50	47 (63.5)	147
皮膚および皮下組織障害	17 (46.0)	31	4 (10.8)	4	21 (28.4)	35
皮膚色素過剰	12 (32.4)	20	1 (2.7)	1	13 (17.6)	21
蕁麻疹	2 (5.4)	2	0 (0.0)	0	2 (2.7)	2
感染症および寄生虫症	9 (24.3)	12	8 (21.6)	12	17 (23.0)	24
上気道感染	3 (8.1)	3	5 (13.5)	5	8 (10.8)	8
蜂巣炎	3 (8.1)	3	1 (2.7)	1	4 (5.4)	4
耳感染	0 (0.0)	0	2 (5.4)	3	2 (2.7)	3
胃腸障害	11 (29.7)	14	5 (13.5)	12	16 (21.6)	26
悪心	6 (16.2)	6	3 (8.1)	3	9 (12.2)	9
腹痛	0 (0.0)	0	2 (5.4)	4	2 (2.7)	4
嘔吐	0 (0.0)	0	2 (5.4)	2	2 (2.7)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (24.3)	11	6 (16.2)	9	15 (20.3)	20
適用部位そう痒感	3 (8.1)	3	2 (5.4)	2	5 (6.8)	5
適用部位びらん	0 (0.0)	0	2 (5.4)	2	2 (2.7)	2
口渇	2 (5.4)	2	0 (0.0)	0	2 (2.7)	2
神経系障害	5 (13.5)	5	4 (10.8)	4	9 (12.2)	9
頭痛	4 (10.8)	4	1 (2.7)	1	5 (6.8)	5
筋骨格系および結合組織障害	4 (10.8)	5	2 (5.4)	3	6 (8.1)	8
背部痛	2 (5.4)	2	0 (0.0)	0	2 (2.7)	2
代謝および栄養障害	3 (8.1)	3	1 (2.7)	1	4 (5.4)	4
食欲減退	3 (8.1)	3	0 (0.0)	0	3 (4.1)	3

MedDRA = Version 15.1
Source: m5.3.3.1.6, CSR, Table 3

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では死亡は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群の 2 例に認められた（胆道ジスキネジー及び自然流産が各 1 例）（m5.3.3.1.6 RM-493-003 試験 CSR Listing 16.2.12.2）。

その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例に認められ、内訳は setmelanotide 群が 4 例及びプラセボ群が 4 例であった。setmelanotide 群での投与中止に至った有害事象は、皮膚変色が 3 例及び悪心が 1 例であった（m5.3.3.1.6 RM-493-003 試験 CSR Table 14.3.1.8 及び Listing 16.2.12.2）。プラセボ群での投与中止に至った有害事象は、手骨折、蜂巣炎、腹痛及び胆道ジスキネジーが各 1 例であった。

2.7.6.7.2.6.2 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

臨床検査値

全体として、本試験では臨床検査値に一定の傾向又は臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験全体をとおして検査値の平均値にわずかな変動はみられたが、臨床的に重要ではないと判断された。

バイタルサイン、身体検査、及び安全性に関連する他の観察項目

全体として、本試験で測定したバイタルサイン及び心電図の結果に、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

2.7.6.7.3 結論

- PK の目標値に達しなかった被験者が多かったため、解釈には注意が必要であるが、OmniPod®デバイスを用いて setmelanotide（生理食塩水で調製した setmelanotide）を 12 週間（90 日間）持続皮下投与後の忍容性は、概して良好であった。本試験で得られた安全性プロファイルは、一般の肥満者を対象にした他の setmelanotide 試験の結果と同様であった。
- Setmelanotide の投与後、皮膚及び既存の皮膚病変（そばかす、ほくろ）の褐色化が認められた。皮膚関連事象は、いずれも回復期間終了時には消失又はベースライン近くの状態に戻っていた。
- Setmelanotide の曝露量は限られていたものの、中央判定医による病理診断の結果、setmelanotide の色素性皮膚病変に対する明らかな作用を示す証拠は認められなかった。
- 血圧及び心拍数のベースラインからの変化を setmelanotide 群とプラセボ群で比較した結果、血圧及び心拍数に対する影響はほとんど認められなかった。
- 薬物送達及び PK の問題があった上での評価であったが、体重に関する予備解析では、いずれの時点でも setmelanotide 群とプラセボ群の間に差はほとんど認められなかった。
- 心電図測定、身体検査及び臨床検査（血液学的検査、臨床化学検査及び尿検査を含む）の結果、ベースラインからの変化に明らかな傾向又は臨床的に重要な所見は認められなかった。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.8 RM-493-029 試験（m5.3.3.3.1）

2.7.6.8.1 試験方法の概略

治験の標題

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

治験実施施設

米国 3 施設

公表文献（引用文献）

該当なし

治験期間

最初の被験者の治験薬初回投与日：2020 年 7 月 9 日

最後の被験者の試験完了日：2021 年 4 月 17 日

開発のフェーズ

第 1 相

目的

- **主要目的**：様々な重症度の腎機能障害者に setmelanotide を単回皮下投与したときの薬物動態（PK）をマッチングした健康対照被験者の PK と比較評価する。
- **副次目的**：様々な重症度の腎機能障害者に setmelanotide を単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法

本試験で設定したコホート及び被験者数の概略を表 2.7.6.8-1 に示す。

本試験は、腎機能障害が setmelanotide の PK に及ぼす影響を評価する第 1 相、多施設共同、非盲検、単回投与試験であった。本試験では 4 コホートを設定し、コホートの安全性及び PK の結果に応じて、そのコホートの被験者数を増やして再実施することも検討した。スクリーニング来院時、Modification of Diet in Renal Disease 式で算出した推定糸球体濾過量（eGFR）に基づき、被験者を各コホートに組み入れた。

表 2.7.6.8-1 コホート及び被験者数の概略

Cohort	Renal Function Group	eGFR (mL/min/1.73 m^2)	Planned Number of Subjects	Actual Number of Subjects
A	Mild impairment	60 to 89	about 8	8
B	Moderate impairment	30 to 59	about 8	9
C	Severe impairment	15 to 29	about 8	8
D	Normal (control)	≥90	about 8	7

eGFR = estimated glomerular filtration rate

健康対照である腎機能正常者（コホート D）は、性別、年齢（±20%）及び体格指数（BMI）（±20%）を腎機能障害者とマッチングさせた。腎機能正常者への setmelanotide 投与は、腎機能障害者の組入れ完了後に開始した。コホート D の各被験者の年齢及び BMI の中央値は、コホート A、B 及び C の全被験者の年齢及び BMI の中央値の±20%の範囲内であった。

コホート A 及び B は並行して最初に実施した。コホート C の被験者への setmelanotide 投与は、コホート A 及び B の完了後、先行コホートの安全性データ（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見）を確認したのち、開始した。また、コホート C では最初の 2 例に setmelanotide を投与後、安全性評価のために 48 時間の間隔を空けてから残りの被験者への setmelanotide 投与を開始した。

コホート C に高度腎機能障害者が 5 例組み入れられたところで、並行して腎機能正常者（コホート D）のスクリーニングを開始し、コホート C の完了後にコホート D への組入れを開始した。PPD 社及び Rhythm Pharmaceuticals 社のメディカルモニター（必要に応じて治験責任医師）による安全性データの評価会議は 1 ヵ月ごとに開催が予定され、必要に応じて開催日を追加することとした。

本試験は、スクリーニング期（Day −28～−2）、チェックイン来院（Day −1）、投与期（Day 1～4）及び試験終了時来院（Day 5）で構成された。

setmelanotide は Day 1 に 2.0 mg を単回皮下投与した。安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液凝固検査、生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体検査のモニタリング結果並びに記録に基づき評価した。一つのコホートにつき、3 例以上に忍容性に関する重大な懸念（中等度から重度の悪心又は嘔吐等）が認められた場合、次コホートでは 2.0 mg 未満の用量での投与を検討した。本試験では 2.0 mg を超える用量は使用しなかった。

いずれの被験者も、Day −1～3 まで治験実施施設に入院した。Day 3 に退院したすべての被験者は、Day 4 に追跡調査のため来院した。コホート C の 1 例を除くすべての被験者が Day 5 の試験終了時来院を完了した。

被験者数（計画時）

32 例（3 つの腎機能障害群：各 8 例、正常腎機能者：8 例）

診断及び主要な組入れ基準

18～83 歳の男女で、スクリーニング時の BMI が 22.0～40.0 kg/m^2 の正常腎機能者又は様々な重症度の腎機能障害者。

被験薬、用量及び投与方法

Day 1 に setmelanotide 2.0 mg を単回皮下投与した。本試験では 2.0 mg を超える用量の投与はなかった。setmelanotide の用量は安全性データに基づき減量した。

投与期間

単回皮下投与（Day 1）

被験者ごとの試験参加期間（スクリーニング期を除く）は約 5 日間であった。

評価項目

薬物動態

PK パラメーターとして C_{max}、t_{lag}、t_{max}、λ_z、$t_{1/2}$、AUC_{last}、AUC_{∞}、AUC_{Extrap}、C_{last}、t_{last}、CL/F、V_z/F、$C_{max}fu$、$AUC_{last}fu$、$AUC_{\infty}fu$、CL/Ffu、u 及び fu_{avg} を算出した。

Setmelanotide の PK 評価用血液検体は、投与前（0 時間）及び投与後 0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36、48、72 及び 96 時間に採取した。また、投与後 5、6 及び 48 時間に血漿中 setmelanotide の非結合型分率及び非結合型濃度測定用の血液検体を追加で採取した。

安全性

有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液凝固検査、生化学検査及び尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、注射部位の評価及び身体検査を安全性の評価項目とした。

統計手法

解析対象集団

- PK 解析対象集団：Setmelanotide を 1 回以上投与され、少なくとも一つの PK パラメーターを正確に推定するのに十分な血漿中 setmelanotide 濃度が得られた被験者。Setmelanotide 投与に関する問題又は PK 解析に影響を及ぼし得るその他の治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者については、PK 解析から除外した。
- 安全性解析対象集団：Setmelanotide を 1 回以上投与されたすべての被験者。

薬物動態

C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}及び CL/F を自然対数変換し、コホートを固定効果、被験者をランダム効果とした分散分析（ANOVA）モデルで解析した。以下に示すコホート間で PK パラメーターを比較した。

- コホート A（軽度腎機能障害者）とコホート D（正常腎機能者）

- コホート B（中等度腎機能障害者）とコホート D（正常腎機能者）
- コホート C（高度腎機能障害者）とコホート D（正常腎機能者）

コホート間の PK パラメーターの比較には、two one-sided test 法（有意水準 0.05）を用いた。モデルから、腎機能障害者（コホート A～C）と正常腎機能者（コホート D）の PK パラメーターの最小二乗（LS）平均値の差及びその 90%信頼区間（CI）を推定した。対数変換したパラメーターから算出した LS 平均値の差及び 90% CI を真数に逆変換して示した。

ノンパラメトリック検定である Wilcoxon Rank Sum test を用いて、コホート間（コホート A～C とコホート D）で setmelanotide の t_{max} の中央値の差を検定した。

安全性

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。有害事象は、すべての事象、腎機能障害の重症度別（軽度、中等度又は高度）、及び治験薬との因果関係別（関連あり／関連なし）に要約した。

2.7.6.8.2 試験結果の概略

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-2 に示す。

本試験には計 32 例を組み入れた。コホート別の内訳は、コホート A（軽度腎機能障害者）が 8 例、コホート B（中等度腎機能障害者）が 9 例、コホート C（高度腎機能障害者）が 8 例及びコホート D（正常腎機能者）が 7 例であった。

本試験を完了した被験者は 31 例（96.9%）であった。1 例は、悪天候のため試験終了時来院（Day 5）を実施せず、試験中止となった（本被験者は治験実施施設に再来院しなかった）。

表 2.7.6.8-2 被験者の内訳（全被験者）

Number of subjects, n (%)	Treatment Group (single subcutaneous injection)				
	Cohort A (N=8)	Cohort B (N=9)	Cohort C (N=8)	Cohort D (N=7)	Overall (N=32)
Completed	8 (100.0)	9 (100.0)	7 (87.5)	7 (100.0)	31 (96.9)
Discontinued	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
Reason for discontinuation					
Withdrawal by subject	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)
Analysis populations					
Safety population [a]	8 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)	32 (100.0)
Pharmacokinetic population [b]	8 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)	32 (100.0)
Total number of subjects screened	NA	NA	NA	NA	48
Screen failures	NA	NA	NA	NA	16

NA = not applicable
Cohort A: Mild impairment (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 m²)
Cohort B: Moderate impairment (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²)
Cohort C: Severe impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²)
Cohort D: Normal (control) (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m²)
[a] The safety population included all subjects who received at least 1 dose of setmelanotide.
[b] The PK population included subjects who received at least 1 dose of setmelanotide and had sufficient concentration data to support accurate estimation of at least 1 PK parameter.
Source: m5.3.3.3.1, CSR, Table 14.1.1.

2.7.6.8.2.2 解析したデータセット

本試験に組み入れた 32 例全例（100.0%）を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含めた（表 2.7.6.8-2）。

2.7.6.8.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.8-3 に示す。

人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（特に年齢、性別及び BMI）は、正常腎機能群（コホート D）と腎機能障害群で概ね同程度であった。

コホート A～C の腎機能障害者は複数の併存疾患（高脂血症、副甲状腺機能亢進症、高血圧、2 型糖尿病及び冠動脈疾患等）を有していた、これらは正常腎機能者（コホート D）では認められなかった。

表 2.7.6.8-3 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）

	Treatment Group (single subcutaneous injection)				
Number of subjects, n (%)	**Cohort A (N=8)**	**Cohort B (N=9)**	**Cohort C (N=8)**	**Cohort D (N=7)**	**Overall (N=32)**
Age (years)					
Mean (SD)	60.8 (8.38)	67.6 (5.61)	54.5 (16.45)	59.0 (4.97)	60.7 (10.68)
Median	61.5	68.0	48.0	60.0	62.0
Minimum, maximum	49, 72	59, 74	36, 78	52, 66	36, 78
Sex, No. (%)					
Male	5 (62.5)	7 (77.8)	5 (62.5)	4 (57.1)	21 (65.6)
Female	3 (37.5)	2 (22.2)	3 (37.5)	3 (42.9)	11 (34.4)
Ethnicity, No. (%)					
Hispanic or Latino	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.1)
Not Hispanic or Latino	8 (100.0)	9 (100.0)	8 (100.0)	6 (85.7)	31 (96.9)
Race, No. (%)					
White	6 (75.0)	6 (66.7)	8 (100.0)	5 (71.4)	25 (78.1)
Black or African American	1 (12.5)	3 (33.3)	0	2 (28.6)	6 (18.8)
Asian	0	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0	0	0
Multiracial	0	0	0	0	0
Height (cm) [a]					
Mean (SD)	169.18 (7.913)	171.82 (10.511)	171.03 (7.349)	170.30 (3.477)	170.63 (7.629)
Median	170.30	170.10	170.75	170.40	170.25
Minimum, maximum	155.0, 177.5	152.5, 184.4	159.4, 181.1	165.5, 175.7	152.5, 184.4
Weight (kg) [a]					
Mean (SD)	82.49 (10.384)	87.37 (15.750)	96.80 (10.979)	88.61 (9.257)	88.78 (12.632)
Median	83.65	92.00	97.90	90.30	91.15
Minimum, maximum	64.8, 95.5	69.0, 109.6	81.0, 112.5	77.3, 103.0	64.8, 112.5

Number of subjects, n (%)	Treatment Group (single subcutaneous injection)				
	Cohort A (N=8)	Cohort B (N=9)	Cohort C (N=8)	Cohort D (N=7)	Overall (N=32)
BMI (kg/m^2) [a]					
Mean (SD)	28.79 (2.489)	29.48 (3.868)	33.21 (4.263)	30.56 (3.081)	30.48 (3.763)
Median	29.05	28.80	33.60	30.70	30.80
Minimum, maximum	24.2, 32.0	23.8, 34.4	24.7, 38.9	26.6, 34.8	23.8, 38.9
eGFR (mL/min/1.73 m^2) [a]					
Mean (SD)	70.56 (4.377)	49.67 (7.002)	21.10 (4.071)	103.39 (16.218)	59.50 (30.769)
Median	70.15	48.20	20.80	100.00	57.45
Minimum, maximum	65.1, 77.0	38.4, 57.7	15.0, 27.5	82.7, 128.6	15.0, 128.6
CL_{cr} (mL/min) [a]					
n				2	2
Mean (SD)	NA	NA	NA	129.15 (36.982)	129.15 (36.982)
Median	NA	NA	NA	129.15	129.15
Minimum, maximum	NA	NA	NA	103.0, 155.3	103.0, 155.3
BSA Corrected CL_{cr} ([mL/min]/1.73 m^2) [a]					
n				2	2
Mean (SD)	NA	NA	NA	117.25 (32.315)	117.25 (32.315)
Median	NA	NA	NA	117.25	117.25
Minimum, maximum	NA	NA	NA	94.4, 140.1	94.4, 140.1

SD = standard deviation, NA = not applicable, eGFR = estimated glomerular filtration rate, CLcr = creatinine clearance, BSA = body surface area.
Cohort A: Mild impairment (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 m^2) Cohort B: Moderate impairment (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m^2) Cohort C: Severe impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m^2) Cohort D: Normal (control) (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2)
eGFR = estimated glomerular filtration rate based on the MDRD formula.
CL_{cr} (mL/min) = creatinine urine creatinine (mg/dL)* urine volume (mL)/[serum creatinine (mg/dL)*time (minutes)]
[a] Height, weight, BMI, eGRF, and CL_{cr} were measured at the baseline, which was the measurement of last visit before first administration. CL_{cr} was performed only for Cohort D as per protocol. Weight was the average weight for the baseline assessment.
Source: m5.3.3.3.1, CSR, Table 14.1.3.

2.7.6.8.2.4 治験薬の曝露量

各コホートで被験者に投与した setmelanotide の用量を表 2.7.6.8-4 に示す。

Setmelanotide は治験実施施設で治験スタッフの観察下で投与された。

Day 1 の朝、被験者は腹部に setmelanotide の単回皮下投与を受けた。コホート A、B 及び D の被験者には、setmelanotide 2.0 mg を単回皮下投与した。コホート A 及び B 完了後の安全性評価結果から高度腎機能障害者での悪心及び嘔吐による脱水並びに腎機能悪化の可能性が懸念されたため、コホート C（高度腎機能障害）では setmelanotide の用量を 1.0 mg に減量した。なお、コホート C の最初の被験者には、誤って setmelanotide 2.0 mg が投与された。コホート C の 3 番目の被験者への投与後、悪心及び嘔吐の発現が予測できないことや上述の懸念を踏まえ、コホート C の残りの被験者では用量を更に 1.0 mg から 0.5 mg に減量した。

表 2.7.6.8-4 各コホートの setmelanotide の用量

Cohort	Number of Subjects Administered with Setmelanotide (n)		
	Dose = 2.0 mg	Dose = 1.0 mg	Dose = 0.5 mg
A (N=8)	8	0	0
B (N=9)	9	0	0
C (N=8)	1	2	5
D (N=7)	7	0	0

Cohort A: Mild impairment (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 m²)
Cohort B: Moderate impairment (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²)
Cohort C: Severe impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²)
Cohort D: Normal (control) (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m²)
Source: m5.3.3.3.1, CSR, Table 9-2.

2.7.6.8.2.5 薬物動態の結果

Setmelanotide の PK パラメーターの要約を、腎機能群別に表 2.7.6.8-5 に示す。

高度腎機能障害者（コホート C）では、悪心及び嘔吐等の負の影響がみられる可能性を考慮し、コホート C では被験者の多くが低用量（1.0 mg 又は 0.5 mg）で setmelanotide 投与を受けた。PK パラメーターを各腎機能群の間で比較するため、2.0 mg を投与されなかった被験者の PK パラメーターは用量 2.0 mg に調整した。

Setmelanotide の C_{max}、t_{max}、V_z/F 及び血漿タンパク結合の平均値（t_{max} は中央値）は、腎機能によらず同程度であった。その他のパラメーターについては、腎機能の悪化（eGFR の減少）に伴って、AUC の増加、クリアランスの減少及び $t_{1/2}$ の延長が認められた。

表 2.7.6.8-5 Setmelanotide を単回皮下投与したときの腎機能別の PK パラメーター（PK 解析対象集団）

Parameter	Control Subjects – Normal Renal Function (Cohort D; N = 7)	Mild Renal Impairment (Cohort A; N = 8)	Moderate Renal Impairment (Cohort B; N = 9)	Severe Renal Impairment: Dose-Normalized to a 2.0 mg Dose (Cohort C; N = 8)	Severe Renal Impairment: Non-transformed Data (Cohort C; N = 8)
t_{max} (h) [a]	6.00 (2.98 –8.00)	7.00 (5.02 –8.00)	6.00 (3.00 –12.0)	5.50 (3.98 – 7.93)	5.50 (3.98 – 7.93)
C_{max} (ng/mL)	26.0 ± 3.90 (15.0)	27.8 ± 7.67 (27.6)	25.9 ± 7.26 (28.0)	29.8 ± 7.28 (24.4)	12.0 ± 7.85 (65.4)
AUC_t (h*ng/mL)	360 ± 33.8 (9.40)	420 ± 92.1 (21.9)	501 ± 133 (26.5)	673 ± 96.9 (14.4)	272 ± 178 (65.5)
AUC_∞ (h*ng/mL)	379 ± 34.1 (8.97)	439 ± 94.5 (21.5)	524 ± 134 (25.7)	751 ± 129 (17.2)	297 ± 180 (60.5)
CL/F (L/h)	5.31 ± 0.473 (8.91)	4.78 ± 1.18 (24.7)	4.07 ± 1.16 (28.4)	2.72 ± 0.390 (14.3)	2.72 ± 0.390 (14.3)
V_z/F (L)	96.9 ± 12.5 (12.9)	96.5 ± 23.5 (24.4)	113 ± 26.6 (23.6)	89.6 ± 19.5 (21.8)	89.6 ± 19.5 (21.8)
$t_{½}$ (h)	12.8 ± 2.15 (16.9)	14.6 ± 4.76 (32.5)	19.6 ± 2.91 (14.9)	23.5 ± 7.25 (30.9)	23.5 ± 7.25 (30.9)
Unbound fraction [b]	0.206 ± 0.0177 (8.57)	0.216 ± 0.0184 (8.55)	0.212 ± 0.0200 (9.44)	0.192 ± 0.0371 (19.4)	0.192 ± 0.0371 (19.4)

Note: Data are presented as Mean ± SD (%CV).
[a] t_{max} is presented as the median (range) of values.

[b] Unbound fraction is the average of the data obtained at 5 and 6 hours post-dose.
KEY: t_{max} = time to maximum plasma concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; AUC_t = area under the concentration-time curve from hour 0 to last measured concentration; AUC_∞ = AUC from time 0 extrapolated to infinity; CL/F = clearance; F = bioavailability; V_z/F = volume of distribution; $t_{½}$ = apparent terminal elimination half-life; N= number of subjects in PK analysis dataset.
Source: m5.3.3.3.1, RM-493-029 PK Report In-Text Table 2, In-Text Table 3, and Appendix Table 3

用量 2.0 mg に調整した PK パラメーターの統計解析（ANOVA）の結果を表 2.7.6.8-6 に示す。

軽度、中等度及び高度の腎機能障害者の setmelanotide の AUC の平均値は、正常腎機能者と比較してそれぞれ約 15%、約 35%及び約 86%増加した。CL/F の平均値は、正常腎機能者と比較してそれぞれ約 12%、約 26%及び約 49%減少した。全体的に、腎機能の悪化に伴って setmelanotide の全身曝露量（AUC）の増加、クリアランスの減少及び $t_{1/2}$ の延長が認められた。これらの結果から、高度腎機能障害者に対する setmelanotide の用法・用量には変更が必要と考えられた。

表 2.7.6.8-6 様々な重症度の腎機能障害者での用量で調整した setmelanotide の PK パラメーターの統計学的比較（PK 解析対象集団）

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

Cohort A: Mild renal impairment group; Cohort B: Moderate renal impairment group; Cohort C: Severe renal impairment group; Cohort D: Normal renal function group.
[a] = PK parameters for subjects with severe renal impairment receiving 0.5 mg or 1.0 mg were dose-adjusted to a 2.0 mg dose (4 x 0.5 mg dose; 2 x 1.0 mg dose) prior to statistical analysis; PK parameters for the subject with severe renal impairment receiving 2.0 mg were not adjusted. All subjects with mild or moderate renal impairment and healthy subjects received a 2.0 mg dose.
[b] = Ratio(%) = Geometric Mean (Test)/Geometric Mean (Ref).
[c] = 90% Confidence Interval of Ratio (%).
[d] = p-value for the difference between Test Treatment and Ref Treatment; Significant difference defined a priori as $p < 0.05$.
KEY: C_{max} = maximum plasma concentration; AUC_t = area under the concentration-time curve from hour 0 to last measured concentration; AUC_∞ = AUC from time 0 extrapolated to infinity; Ref = reference group (normal renal function); CI = confidence interval; ANOVA = analysis of variance.
Source: m5.3.3.3.1, RM-493-029 PK Report In-Text Table 4.

2.7.6.8.2.6 安全性の結果

2.7.6.8.2.6.1 有害事象

有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.8-7 に示す。

本試験では、32 例中 30 例（93.8%）に有害事象が認められた。いずれの有害事象も治験責任医師によって軽度又は中等度と判断され、重度の有害事象は認められなかった。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.8-7 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Treatment Group (single subcutaneous injection)				
	Cohort A (N=8) n (%) [E]	**Cohort B (N=9) n (%) [E]**	**Cohort C (N=8) n (%) [E]**	**Cohort D (N=7) n (%) [E]**	**Overall (N=32) n (%) [E]**
Any TEAE	8 (100.0) [15]	8 (88.9) [27]	7 (87.5) [22]	7 (100.0) [23]	30 (93.8) [87]
Any Treatment-related TEAE	6 (75.0) [13]	7 (77.8) [24]	6 (75.0) [18]	6 (85.7) [22]	25 (78.1) [77]
Any SAE	0	0	0	0	0
Any Treatment-related SAE	0	0	0	0	0
Any TEAE leading to discontinuation from study	0	0	0	0	0

AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event; SAE = serious adverse event; E = the number of AEs; eGFR = estimated glomerular filtration rate.
Cohort A: Mild impairment (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 m²) Cohort B: Moderate impairment (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²) Cohort C: Severe impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²) Cohort D: Normal (control) (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m²)
Note: A TEAE was defined as any event not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity or frequency after exposure. n = the number of subjects. Percentages were based on the number of subjects in the safety population in each renal functional group and overall.
Source: m5.3.3.3.1, CSR, Table 14.3.1.1.

比較的よくみられた有害事象

SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.8-8 に示す。

安全性解析対象集団（32 例）では、30 例（93.8%）に 87 件の有害事象が認められた。

発現割合が全体の 20%超であった有害事象のうち、最もよくみられた有害事象は悪心（18 例、56.3%）であり、次いで嘔吐（13 例、40.6%）、注射部位紅斑（9 例、28.1%）及び頭痛（7 例、21.9%）であった。これらの有害事象はいずれも有害反応として予想されていた。また、これらの有害事象の発現割合に、正常腎機能者のコホート D を含むすべてのコホート間で意味のある差は認められなかった。この結果は、高度腎機能障害者には低用量の setmelanotide を投与したことが一部影響している可能性があった。

有害事象のほとんどは、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断されたが、いずれの事象も試験終了までに消失した。

表 2.7.6.8-8 SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Treatment Group (single subcutaneous injection)				
	Cohort A (N=8) n (%) [E]	Cohort B (N=9) n (%) [E]	Cohort C (N=8) n (%) [E]	Cohort D (N=7) n (%) [E]	Overall (N=32) n (%) [E]
Any TEAE	8 (100.0) [15]	8 (88.9) [27]	7 (87.5) [22]	7 (100.0) [23]	30 (93.8) [87]
胃腸障害	4 (50.0) [5]	6 (66.7) [12]	5 (62.5) [9]	7 (100.0) [13]	22 (68.8) [39]
悪心	3 (37.5) [3]	6 (66.7) [6]	4 (50.0) [4]	5 (71.4) [5]	18 (56.3) [18]
嘔吐	2 (25.0) [2]	5 (55.6) [5]	3 (37.5) [3]	3 (42.9) [3]	13 (40.6) [13]
下痢	0	0	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [2]	2 (6.3) [3]
消化不良	0	1 (11.1) [1]	0	1 (14.3) [1]	2 (6.3) [2]
腹部膨満	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (3.1) [1]
上腹部痛	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (3.1) [1]
鼓腸	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (3.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0) [2]	3 (33.3) [3]	6 (75.0) [8]	3 (42.9) [7]	14 (43.8) [20]
注射部位紅斑	2 (25.0) [2]	3 (33.3) [3]	3 (37.5) [3]	1 (14.3) [1]	9 (28.1) [9]
疲労	0	0	1 (12.5) [1]	1 (14.3) [1]	2 (6.3) [2]
注射部位反応	0	0	0	2 (28.6) [2]	2 (6.3) [2]
胸部不快感	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (3.1) [1]
注入部位紅斑	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (3.1) [1]
注入部位そう痒感	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (3.1) [1]
注射部位内出血	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (3.1) [1]
注射部位硬結	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (3.1) [1]
注射部位疼痛	0	0	0	1 (14.3) [1]	1 (3.1) [1]
非心臓性胸痛	0	0	1 (12.5) [1]	0	1 (3.1) [1]
神経系障害	3 (37.5) [4]	2 (22.2) [3]	2 (25.0) [2]	1 (14.3) [1]	8 (25.0) [10]
頭痛	2 (25.0) [2]	2 (22.2) [2]	2 (25.0) [2]	1 (14.3) [1]	7 (21.9) [7]
浮動性めまい	2 (25.0) [2]	1 (11.1) [1]	0	0	3 (9.4) [3]
生殖系および乳房障害	2 (25.0) [2]	2 (22.2) [2]	0	2 (28.6) [2]	6 (18.8) [6]
自発陰茎勃起	1 (12.5) [1]	1 (11.1) [1]	0	2 (28.6) [2]	4 (12.5) [4]
勃起増強	1 (12.5) [1]	0	0	0	1 (3.1) [1]
持続勃起症	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
代謝および栄養障害	0	3 (33.3) [3]	1 (12.5) [1]	0	4 (12.5) [4]
食欲減退	0	3 (33.3) [3]	1 (12.5) [1]	0	4 (12.5) [4]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (11.1) [1]	1 (12.5) [1]	0	2 (6.3) [2]
関節痛	0	1 (11.1) [1]	0	0	1 (3.1) [1]

TEAE = treatment-emergent adverse event
Cohort A: Mild impairment (eGFR 60 to 89 mL/min/1.73 m²) Cohort B: Moderate impairment (eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²) Cohort C: Severe impairment (eGFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²) Cohort D: Normal (control) (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m²)
Note: A TEAE was defined as any event not present before exposure to study drug or any event already present that worsens in intensity or frequency after exposure. n = the number of subjects. Percentages were based on the number of subjects in the safety population in each renal functional group and overall. E = the number of AEs.
MedDRA version: 22.1.
Source: m5.3.3.3.1, CSR, Table 14.3.1.2.

死亡及びその他の重篤な有害事象

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。

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。

2.7.6.8.2.6.2 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

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及びその他の身体検査の結果からは、概して臨床的に重要な所見は認められなかった。

注射部位反応

認められた注射部位反応の重症度はいずれも軽度であった。注射部位反応として最もよくみられた有害事象は注射部位紅斑であり、Day 1 の setmelanotide 投与後 30 分及び 60 分の時点で各 7 例（21.9%）に認められた。注射部位紅斑の発現はコホート D が最も多く、Day 1 の setmelanotid 投与後 30 分及び 60 分の時点で各 3 例（42.9%）に認められた。

2.7.6.8.3 結論

薬物動態

- Setmelanotide の C_{max}、t_{max}、Vd 及び血漿蛋白結合は、腎機能の程度によらず同程度であった。
- 腎機能の悪化に伴って、setmelanotide の全身曝露量（AUC）の増加、クリアランスの減少及び $t_{1/2}$ の延長が認められた。これらの PK パラメーターの差は、軽度と中等度の腎機能障害者の間では比較的小さかった。高度腎機能障害者では、setmelanotide の用法・用量の変更が必要と考えられた。

安全性

- 本試験で認められた有害事象は、setmelanotide の既知の安全性プロファイルと一致していた。
- よくみられた有害事象の発現割合に、正常腎機能者のコホート D を含むすべてのコホート間で意味のある差は認められなかった。
- 悪心及び嘔吐による脱水並びに腎機能悪化の可能性が懸念されたため、コホート C（高度腎機能障害者）では setmelanotide の用量を減量した。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.9 RM-493-006 試験（m5.3.4.1.1）

2.7.6.9.1 試験方法の概略

治験の標題

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

治験実施施設

米国 1 施設

公表文献（引用文献）

Chen KY, Muniyappa R, Abel BS, et al. RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1639-45.

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 1b 相

目的

- **主要目的：**
  - 健康な肥満被験者に setmelanotide 又はプラセボを持続皮下注入したときのルームカロリーメーターで測定した安静時代謝量（REE-C）に対する setmelanotide の効果を評価する。

- **副次目的：**

以下のパラメーターに及ぼす setmelanotide 及びプラセボの影響を評価する。

  - 主要な副次評価項目
    - ルームカロリーメーターで測定した総代謝量（TEE-C）
  - その他の副次評価項目
    - ベッドサイドフードカロリーメーターで測定した安静時代謝量（REE-H）
    - REE-C 及び TEE-C 測定時の呼吸商の平均値
    - TEE-C の構成要素である睡眠時代謝量（SEE-C）、運動時代謝量（EEE-C）及び食事誘発性熱産生（TEF-C）
    - 加速度計で測定した身体活動量

治験方法

本試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、反復投与、2 期、クロスオーバー試験であった。組み入れた被験者を 8 日間にわたって 2 つの投与順序（setmelanotide の後にプラセボ、又はプラセボの後に setmelanotide）で投与する群のいずれかに無作為に割り付けた。代謝量はルームカロリーメーターで測定した。安全性及び薬物動態データも収集した。

全ての適格基準を満たした被験者は、8 日間にわたり代謝臨床研究ユニット（MCRU）に入院した。被験者はスクリーニングから 45 日以内に入院することとしたが、月経周期の卵胞期（1～7 日目）に合わせる必要がある女性の場合は、より長期間を要する場合もあった。8 日間の試験期間中、被験者には栄養バランスの取れた（炭水化物 50%、脂質 30%、タンパク質 20%）体重維持用の食事を提供し、被験者には提供した全てのカロリーを摂取するように求めた。毎日の採血のために静脈カテーテルを挿入した。また、試験期間中、被験者は指示に従って腰部及び手首に加速度計を装着した。

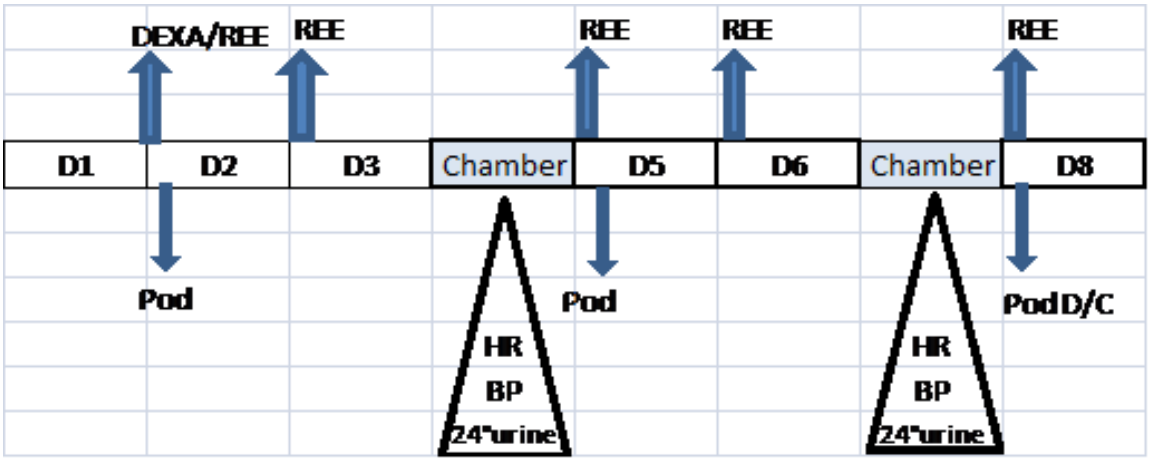
代謝量の評価時に着用する衣服は標準化し、被験者に支給した。短期間の注入試験である本試験でも安全性評価を実施した。被験者には試験期間中、MCRU に滞在するように求めた。バイタルサイン（心拍数、血圧、呼吸数及び体温を含む）は、臨床センターの看護基準に従って、ルームカロリーメーター内にいる場合を除き、8 時間ごとに測定した。ルームカロリーメーター内では、看護師による被験者へのアクセスが制限されるため、安全性のモニタリングにはテレメトリーによる心拍数モニタリングを用いた。

被験者は Day 1 に入院し、ベースライン評価を受けた。ベースライン評価が完了した Day 2 に、3 日間の投与期間（Period 1）に入り、持続皮下注入による最初の治験薬投与を受けた。この 3 日間のうち、Day 4 の朝から Day 5 の朝までの 24 時間を被験者は代謝室で過ごした。Day 5 の朝に最終評価が完了した後、2 回目の 3 日間の投与期間（Period 2）に入った。Period 1 と同様の評価を受けたが、投与される治験薬のみが異なった。Day 8 の朝、Period 2 の最終評価が完了後、被験者は試験を完了し、退院した。

各 3 日間の投与期間中、被験者は無作為化割付スケジュールで決定された順序に従い、OmniPod®［米国食品医薬品局（FDA）承認済みのインスリンポンプ］を用いた持続皮下注入で setmelanotide 1 mg 又は同等量のプラセボのいずれかの投与を受けた。

試験デザインの概略を図 2.7.6.9-1 に示す。

図 2.7.6.9-1　　試験デザインの概略



被験者数（計画時）

12 例

診断及び主要な組入れ基準

スクリーニング時点で 18～50 歳の健康な男女で、体格指数（BMI）が 30～40 kg/m^2 の者。

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide 製剤：注入用無菌溶液（2.0 mg/mL、pH5、1 バイアルあたり 11 mL）
- プラセボ

Setmelanotide 及びプラセボは、FDA 承認済みのインスリン注入ポンプ（Insulet 社製 OmniPod®）を用いて持続皮下注入した。投与期間中、被験者は setmelanotide 1 mg/24 時間又は同等量のプラセボを持続皮下注入で自己投与した。OmniPod®には 2 mL（4 mg）の薬剤リザーバーがあり、1 台で 3 日間分の注入が可能であった。

投与期間

8 週間

評価項目

主要評価項目（薬力学）

- REE-C

副次評価項目

- TEE-C
- REE-H
- REE-C 及び TEE-C 測定時の呼吸商
- TEE-C の構成要素である SEE-C、EEE-C 及び TEF-C

- 加速度計で測定した身体活動量

安全性

- 有害事象の確認
- 臨床検査値の評価
- バイタルサイン
- 心電図、身体検査及び注射部位反応

統計手法

データに対して以下の解析を実施した。

- 全ての被験者の人口統計学的特性の記述統計、並びに試験期間ごとの主要及び副次反応変数の記述統計。これには、治験期間ごとの反応変数の平均値及び標準偏差の算出を含む。
- 主要反応変数については、setmelanotide 投与期とプラセボ投与期の比較を対応のある t 検定を用いて実施した。パイロットデータから、主要反応変数が正規分布していることが示された。
- 副次反応変数についても、対応のある t 検定による補助的な解析を行った。さらに、主要な共変量（年齢、性別及び BMI など）を調整した上で、ルームカロリーメーターで測定した REE-C の変化と他の要因の関連性を特定する追加モデル解析も実施した。副次反応変数及び追加モデル解析については、多重性の調整は行わなかった。全ての解析は、試験を完了した被験者を対象に実施した。

2.7.6.9.2 試験結果の概略

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳

本試験には計 12 例（男女、各 6 例）を組み入れ、無作為に割り付けた投与順序で 2 つの投与期にわたって setmelanotide 又はプラセボを投与した。

2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

組み入れた全ての被験者は糖尿病を有さず、ベースライン時の血圧及び甲状腺機能は正常であった。被験者はいずれも肥満（Grade I 及び II、35.7 ± 2.9 kg/m^2、104 ± 10 kg）であり、体脂肪率は女性で 49.2 ± 1.5%、男性で 32.5 ± 6.8%であった。肥満に関連する MC4R のエクソン塩基配列変異を有する被験者はいなかった。組み入れた 12 例全例が試験を完了した。

男性 6 例のスクリーニング時の年齢は 18～50 歳であり、全例が非ヒスパニック／非ラテン系（黒人 3 例、白人 2 例、多民族 1 例）であった。女性 6 例の年齢は 25～49 歳で、非ヒスパニック／非ラテン系が 5 例及びヒスパニック又はラテン系が 1 例（黒人 5 例及び白人 1 例）であった。

2.7.6.9.2.3 治験薬の曝露量

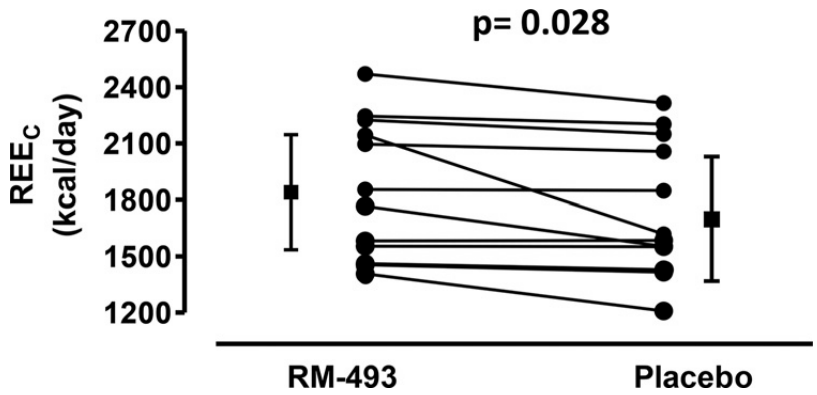
12 例全例が試験を完了し、割り付けられた順序で setmelanotide 及びプラセボの両方の投与を受けた。

2.7.6.9.2.4 薬力学の結果

Setmelanotide の REE-C への効果の評価

Setmelanotide は、プラセボと比較して、REE-C を 6.4%増加させた［95%信頼区間（CI）：0.68%～13.02%］。これは平均で 111 kcal/24 時間の増加となる（95%CI：15～207 kcal、p=0.03）。1 日の TEE-C も増加傾向を示したが、試験食による TEF-C 及び EEE-C には意味のある差は認められなかった。Setmelanotide 投与中の運動非実施時の 23 時間呼吸商は、プラセボと比較して低値を示した（0.833 ± 0.021 対 0.848 ± 0.022、p=0.02）。Setmelanotide とプラセボの REE-C への効果は図 2.7.6.9-2 に示す。

図 2.7.6.9-2 Setmelanotide とプラセボの REE-C への効果の比較



Source: m5.3.4.1.1, CSR, Figure 2.

2.7.6.9.2.5 安全性の結果

2.7.6.9.2.5.1 有害事象

Setmelanotide 投与期に認められた有害事象は、頭痛（3 例）、関節痛、悪心、皮膚色素過剰及び女性性器の感覚過敏（各 2 例）、並びに自発陰茎勃起（1 例）であったが、いずれも軽度かつ一過性であり、後遺症なく消失した。投与後 72 時間の時点では、setmelanotide 投与とプラセボ投与の比較で、収縮期血圧（118.1 対 118.9 mmHg、p=0.69）、拡張期血圧（68.8 対 69.1 mmHg、p=0.56）及び心拍数（67.9 対 69.1 回/分、p=0.11）に差は認められなかった。

本試験中に死亡及びその他の重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止も認められなかった。

2.7.6.9.2.5.2 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

心電図、身体検査所見及び臨床検査値（血液学的検査、生化学検査及び尿検査を含む）のベースラインからの変化に明らかな傾向及び臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.7.6.9.3 結論

- MC4R アゴニストである setmelanotide の短期間投与によって肥満者の REE が増加し、エネルギー源として脂肪が優先的に使用されるようになった。
- 生理食塩水で調製した setmelanotide の持続皮下注入は、1 mg/日の用量で 3 日間にわたって安全に投与された。
- 本試験で得られた安全性プロファイルは、一般の肥満者を対象にした setmelanotide の他試験の結果と同様であり、setmelanotide の忍容性が良好であることが示された。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.10 RM-493-032 試験（m5.3.5.4.2）

2.7.6.10.1 試験方法の概略

治験の標題

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

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

最初の被験者のスクリーニング日：2021 年 8 月 5 日

最後の被験者の試験完了日：2022 年 4 月 7 日

開発のフェーズ

第 4 相

目的

主要目的

- 健康被験者に setmelanotide を治療用量及び治療用量より高用量で投与したときの Fridericia 法で補正した QT（QTcF）間隔への影響を評価する。

副次的目的

- 健康被験者に setmelanotide を治療用量及び治療用量より高用量で投与したときの心拍数（HR）、PR 間隔、QRS 間隔、T 波の波形及び心臓安全性への影響を評価する。
- 陽性対照として健康被験者にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの分析感度及び QT/QTcF 間隔に及ぼす影響を評価する。
- 健康被験者に setmelanotide を治療用量及び治療用量より高用量で投与したときの薬物動態（PK）を評価する。
- 健康被験者に setmelanotide を治療用量及び治療用量より高用量で投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法

試験デザインの概略を図 2.7.6.10-1 に示す。

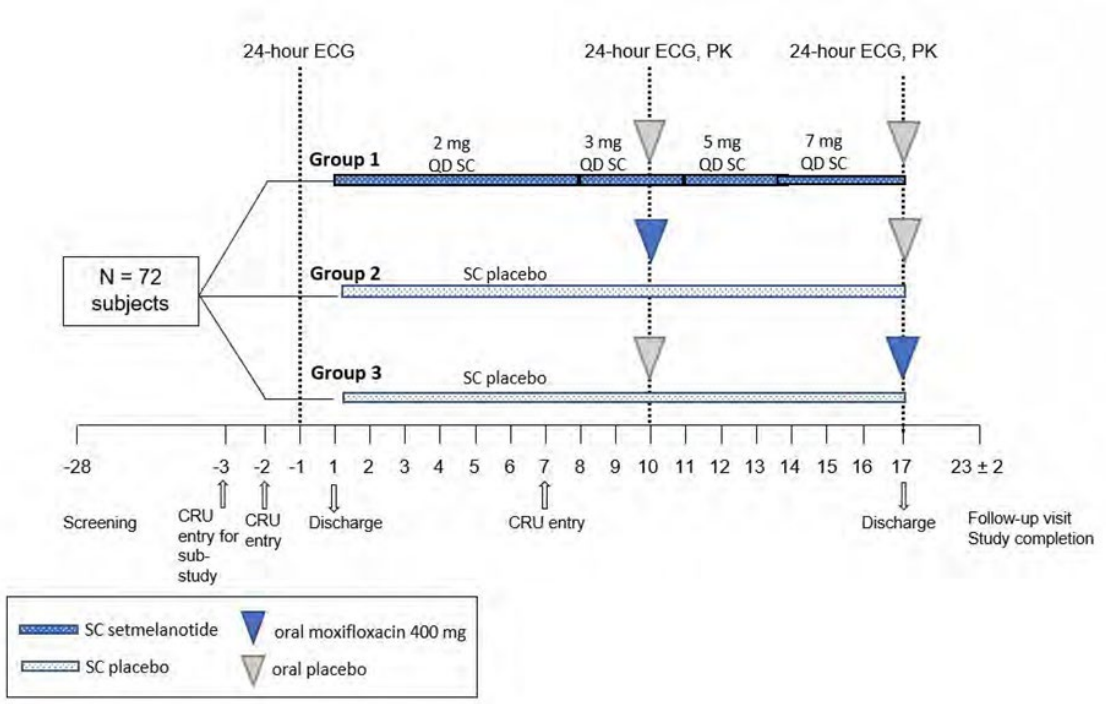
本試験は、setmelanotide を治療用量及び治療用量より高用量で皮下投与したときの QTcF 間隔に対する潜在的な影響をプラセボと比較して評価した二重盲検、無作為化、プラセボ及び実薬

対照、3 群、並行群間試験であった。本試験には、組入れ基準を満たした 18～50 歳の健康被験者約 72 例を、以下の 3 投与群のいずれかに組み入れた。

- Group 1：setmelanotide 皮下投与に加え、Day 10 及び 16 にプラセボ経口投与
- Group 2：プラセボ皮下投与に加え、Day 10 にモキシフロキサシン経口投与、Day 16 にプラセボ経口投与
- Group 3：プラセボ皮下投与に加え、Day 10 にプラセボ経口投与、Day 16 にモキシフロキサシン経口投与

Day 0 に 24 時間ホルター心電図モニタリングを実施した。Day 10 及び 16 に治験薬が QTcF 間隔に及ぼす影響を評価した。

図 2.7.6.10-1　　試験デザインの概略



Abbreviations: ECG = electrocardiogram; CRU = clinical research unit; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; SC = subcutaneous.

Day 23（± 2 日）に追跡調査来院を完了した被験者を試験完了例とした。追跡調査来院前に試験を中止した場合、被験者は治験薬の最終皮下投与から 7 日以内（± 4 日）に早期投与中止時来院を行い、最終評価を受けた。被験者が早期中止した場合、十分な検定力を維持するのに必要な被験者数を確保するため、治験依頼者は被験者を追加することができた。

被験者数（計画時）

試験完了数を 60 例とするため、目標組入れ数を 72 例とした。

診断及び主要な組入れ基準

本試験は、心電図パラメーターに影響を及ぼすことが知られる併用薬及び合併症などの要因を排除するため、健康被験者を対象とした。同様に、心電図への影響が知られる性別による変動を排除するため、男性及び女性の両方を組み入れた。スクリーニング期、チェックイン来院時（Day −2）及びベースライン来院時（Day −1）の既往歴聴取、身体検査、12 誘導心電図及びバイタルサインの測定、臨床検査値及び肝機能検査の結果に基づき、被験者が健康で臨床的に重要な所見が認められないことを確認した。

被験薬，用量及び投与方法

治験薬の概要を表 2.7.6.10-1 に示す。試験期間中、被験者に setmelanotide（Day 1～7 に 2 mg を 1 日 1 回、Day 8～10 に 3 mg を 1 日 1 回、Day 11～13 に 5 mg を 1 日 1 回、Day 14～16 に 7 mg を 1 日 1 回）又はプラセボを皮下投与した。治験薬は、治験実施施設で治験担当者が投与した。

Day 10 及び 16 は、割り付けた投与群に応じて setmelanotide 又はプラセボを皮下投与し、そのあと 2 分以内にプラセボ又はモキシフロキサシンを経口投与した。被験者には室温の水 240 mL と共に治験薬を服薬するように指導した。治験薬は治験担当者の監視下で投与した。

表 2.7.6.10-1　　治験薬の概要

Product Name	SC Setmelanotide	SC Placebo	Moxifloxacin HCl	Oral Placebo
Dosage Form	Solution for injection	Solution for injection	Tablets	Tablet
Unit Dose	10.0 mg/mL solution in a 1 mL multiple-dose vial	1 mL multiple-dose vial	400 mg	N/A
Route of Administration	SC	SC	Oral	Oral

投与期間

治験薬の投与スケジュールを表 2.7.6.10-2 に示す。

治験薬の投与期間は、いずれの投与群でも 16 日間であった。

表 2.7.6.10-2　　治験薬の投与スケジュール

Group	SC Treatment Days 1 to 16	Oral Treatment Day 10	Oral Treatment Day 16
1	SC setmelanotide	oral placebo	oral placebo
2	SC placebo	oral moxifloxacin	oral placebo
3	SC placebo	oral placebo	oral moxifloxacin

評価項目

心臓に関する主要評価項目

- 心拍数で補正した血漿中 setmelanotide 濃度に伴う QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）及びプラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）

心臓に関する副次評価項目

- Setmelanotide 皮下投与後又はモキシフロキサシン経口投与後の HR、QTcF、PR 及び QRS 間隔のベースラインからの変化量（Δ）及びプラセボ補正後のベースラインからの変化量（ΔΔ）
- カテゴリカル変数に変換した setmelanotide 皮下投与後の QTcF、HR、PR 及び QRS 間隔の外れ値
- Setmelanotide 皮下投与後の治験薬投与下での T 波の波形変化の頻度及び U 波の出現頻度
- ΔΔQTcF と血漿中モキシフロキサシン濃度の関係

薬物動態に関する評価項目

- AUC_{tau}、AUC_{last}、C_{max}、t_{max}、CL/F 及び V_z/F

モキシフロキサシンについては、以下の PK パラメーターを算出した。

- AUC_{∞}、AUC_{last}、t_{max} 及び C_{max}

安全性

- 治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現頻度及び重症度（setmelanotide 又はモキシフロキサシンとの因果関係ごとに評価）
- 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、コロンビア自殺評価尺度スコア、バイタルサイン及び身体検査のベースラインからの変化

統計手法

解析対象集団

- 安全性解析集団：治験薬を 1 回以上投与（setmelanotide 皮下投与、プラセボ皮下投与、モキシフロキサシン経口投与又はプラセボ経口投与）されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：setmelanotide 又はモキシフロキサシンを 1 回以上投与され、血漿中 setmelanotide 又はモキシフロキサシンの濃度データが一つ以上得られたすべての被験者。モキシフロキサシンを投与後、t_{max} の 2 倍の時点までに嘔吐が認められた場合は、当該被験者を PK の要約統計量及び統計解析から除外した。
- 心電図解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、ベースライン及び治験薬投与開始後の一つ以上の測定時点から、有効な心電図測定値が得られたすべての被験者。本解析対象集団を心臓力学に関連する心電図パラメーターの測定時点別の解析及びカテゴリカル解析に用いた。
- PK/QTc 解析対象集団：心電図及び PK 解析対象集団の両方に含まれる被験者のうち、治験薬投与開始後に同一の測定時点から PK 及び対応する QTcF のデータが一つ以上得られたすべての被験者、並びに心電図解析対象集団のうちプラセボを投与されたすべての被験者。本解析対象集団を血漿中薬物濃度－QTc 解析に用いた。setmelanotide 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度と QTc の関係を解析するため、本解析対象集団を定義した。プラセボを投

与された被験者については、血漿中薬物濃度を 0 に設定し、本解析対象集団に含めた。

ホルター心電図評価

心電図パラメーターのベースラインからの変化量の平均値を投与ごとにプロットし、95%信頼区間（CI）と共に時間推移を示した。

すべての心電図パラメーターについてベースラインからの変化量（Δ）を解析するため、投与、時間及びそれらの相互作用を主要因子に含めた分散分析（ANOVA）モデルを用い、データの反復測定パターンを考慮するために残差行列を構造化した。ベースライン値を解析対象集団の平均値で中心化し、共変量とした。本解析を Day 10 及び 16 のデータに対して実施し、治療用量の setmelanotide（Day 10）及び治療用量より高用量の setmelanotide（Day 16）が心電図パラメーターに及ぼす影響を評価した。

投与の影響の推定値［最小二乗（LS）平均値］及び setmelanotide の各用量とプラセボの差（ΔΔ）を測定時点ごとに両側 90% CI と共に算出した。

ΔΔ の推定値を規定日（Day 10 及び 16）及び setmelanotide の用量ごとにプロットし、90% CI と共に時間推移を示した。

プラセボと比較したときのモキシフロキサシンの評価は、投与を因子、被験者をランダム効果とした ANOVA モデルを用い、各測定時点のベースラインからの変化量をパラメーター別に解析した。本解析を Day 10 及び 16 のデータに対して実施した。

投与の影響の推定値（LS 平均値）及びモキシフロキサシンとプラセボの差（ΔΔ）を、測定時点ごとに両側 90% CI と共に算出した。

ΔΔ の推定値を規定日（Day 10 及び 16）ごとにプロットし、90% CI と共に時間推移を示した。

薬物動態解析

Setmelanotide 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度－時間データを、投与及び規定の検体採取時間ごとに要約統計量［例数、平均値、中央値、変動係数（CV）%、標準偏差（SD）、最小値及び最大値］で示した。血漿中濃度－時間の被験者ごとのデータ及び平均値を示した。PK 解析対象集団から得られた PK パラメーターを、投与ごとに要約統計量（例数、算術平均値、幾何平均値、算術 CV%、幾何 CV%、SD、中央値、最小値及び最大値など）で示した。

有害事象

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 25.0 を用いてコード化し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。重症度及び因果関係別の有害事象も表に要約した。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」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。

2.7.6.10.2 試験結果の概略

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-3 に示す。

本試験に組み入れた 77 例（100%）が治験薬投与を受け（Group 1：28 例、Group 2：24 例、Group 3：25 例）、そのうち 69 例（89.6%）が試験を完了した。Group 1 の 4 例（14.3%）が有害事象のため、3 例（10.7%）が同意撤回のため試験を中止した。Group 2 の 1 例（4.2%）が新型コロナウイルス陽性となり、その後治験責任医師の判断で試験を中止した。Group 3 では試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.10-3 被験者の内訳（無作為化集団）

Category	Group 1 (N = 28) n (%)	Group 2 (N = 24) n (%)	Group 3 (N = 25) n (%)	Overall (N = 77) n (%)
Subjects Enrolled	28	24	25	77
Subjects who received treatment	28 (100)	24 (100)	25 (100)	77 (100)
Subjects who completed study	21 (75.0)	23 (95.8)	25 (100)	69 (89.6)
Subjects Discontinued from study	7 (25.0)	1 (4.2)	0	8 (10.4)
Primary Reason				
Adverse Event	4 (14.3)	0	0	4 (5.2)
Protocol Deviation	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0	0
Death	0	0	0	0
Subject withdrew consent	3 (10.7)	0	0	3 (3.9)
Other [1]	0	1 (4.2)	0	1 (1.3)

N = Number of subject in the randomized population in respective treatment group; n = Number of subjects in specific category; %= (n/N)*100;
Group 1: SC setmelanotide; oral placebo on Days 10 and 16
Group 2: SC placebo; oral moxifloxacin on Day 10 and oral placebo on Day 16
Group 3: SC placebo; oral placebo on Day 10 and oral moxifloxacin on Day 16
[1] Subject 32139 discontinued with Reason = PI Discretion; Positive Covid19 Result.
Source: m5.3.5.4.2, CSR, Table 14.1.1.1

2.7.6.10.2.2 解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.10-4 に示す。

77 例全例を無作為化集団及び安全性解析対象集団に含めた。71 例（92.2%）を PK 解析対象集団、心電図解析対象集団及び PK/QTc 解析対象集団に含めた。PK、心電図及び PK/QTc のデータが入手できなかった 6 例は、PK 解析対象集団、心電図解析対象集団及び PK/QTc 解析対象集団から除外した。

表 2.7.6.10-4　　解析対象集団（無作為化集団）

Category	Group 1 (N = 28) n (%)	Group 2 (N = 24) n (%)	Group 3 (N = 25) n (%)	Overall (N = 77) n (%)
Randomized Population	28	24	25	77
Safety Population	28 (100)	24 (100)	25 (100)	77 (100)
Pharmacokinetic population	23 (82.1)	23 (95.8)	25 (100)	71 (92.2)
ECG Population	23 (82.1)	23 (95.8)	25 (100)	71 (92.2)
PK/QTc population	23 (82.1)	23 (95.8)	25 (100)	71 (92.2)

N = Number of subject in the randomized population in respective treatment group; n = Number of subjects in specific category; %= (n/N)*100; ECG = Electrocardiogram; PK = Pharmacokinetic.
Group 1: SC setmelanotide; oral placebo on Days 10 and 16 Group 2: SC placebo; oral moxifloxacin on Day 10 and oral placebo on Day 16 Group 3: SC placebo; oral placebo on Day 10 and oral moxifloxacin on Day 16.
Source: m5.3.5.4.2, CSR, Listing 16.2.3.1 and Table 14.1.2.1

2.7.6.10.2.3　人口統計学的及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.10-5 に示す。

全被験者の年齢の平均値（SD）は 34.2 歳（8.22 歳）であった。男性は 44 例（57.1%）、女性は 33 例（42.9%）であった。全被験者の身長、体重及び BMI の平均値（SD）は、それぞれ 170.4 cm（9.74 cm）、74.61 kg（12.081 kg）及び 25.62 kg/m^2（2.947 kg/m^2）であった。

表 2.7.6.10-5　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	Group 1 (N = 28)	Group 2 (N = 24)	Group 3 (N = 25)	Overall (N = 77)
Age (Years)				
N	28	24	25	77
Mean	31.9	36.1	34.8	34.2
SD	6.47	9.28	8.60	8.22
Median	31.5	35.0	33.0	33.0
Minimum	22	19	22	19
Maximum	48	48	49	49
Sex, n (%)				
Male	18 (64.3)	13 (54.2)	13 (52.0)	44 (57.1)
Female	10 (35.7)	11 (45.8)	12 (48.0)	33 (42.9)
Race, n (%)				
White	13 (46.4)	13 (54.2)	12 (48.0)	38 (49.4)
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
Asian	1 (3.6)	3 (12.5)	2 (8.0)	6 (7.8)
Black or African American	10 (35.7)	5 (20.8)	8 (32.0)	23 (29.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
Other	4 (14.3)	3 (12.5)	3 (12.0)	10 (13.0)
Unknown or Not Reported	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	7 (25.0)	9 (37.5)	10 (40.0)	26 (33.8)
Not Hispanic or Latino	21 (75.0)	15 (62.5)	15 (60.0)	51 (66.2)
Height (cm)				
N	28	24	25	77
Mean	171.6	169.7	169.7	170.4
SD	9.77	11.33	8.20	9.74
Median	172.0	170.0	169.0	170.0

	Group 1 (N = 28)	Group 2 (N = 24)	Group 3 (N = 25)	Overall (N = 77)
Minimum	148	150	155	148
Maximum	196	200	185	200
Weight (kg)				
N	28	24	25	77
Mean	72.61	77.07	74.48	74.61
SD	13.621	10.696	11.535	12.081
Median	74.90	74.45	72.80	73.80
Minimum	51.4	57.0	56.9	51.4
Maximum	103.4	102.5	97.5	103.4
BMI (kg/m^2)				
N	28	24	25	77
Mean	24.49	26.73	25.80	25.62
SD	2.986	2.399	3.032	2.947
Median	24.30	26.80	26.60	26.20
Minimum	19.0	21.2	19.2	19.0
Maximum	29.6	29.9	30.0	30.0

N = Number of subject in the Safety Population in respective treatment group; n = Number of subjects in specific category; SD = Standard deviation; %= (n/N)*100;
Group 1: SC setmelanotide; oral placebo on Days 10 and 16
Group 2: SC placebo; oral moxifloxacin on Day 10 and oral placebo on Day 16
Group 3: SC placebo; oral placebo on Day 10 and oral moxifloxacin on Day 16
Source: m5.3.5.4.2, CSR, Table 14.1.3.1

2.7.6.10.2.4 治験薬の曝露量

Group 1 から Group 3 のすべての被験者が、割付けに従って治験薬投与を受けた。

2.7.6.10.2.5 心臓力学の結果

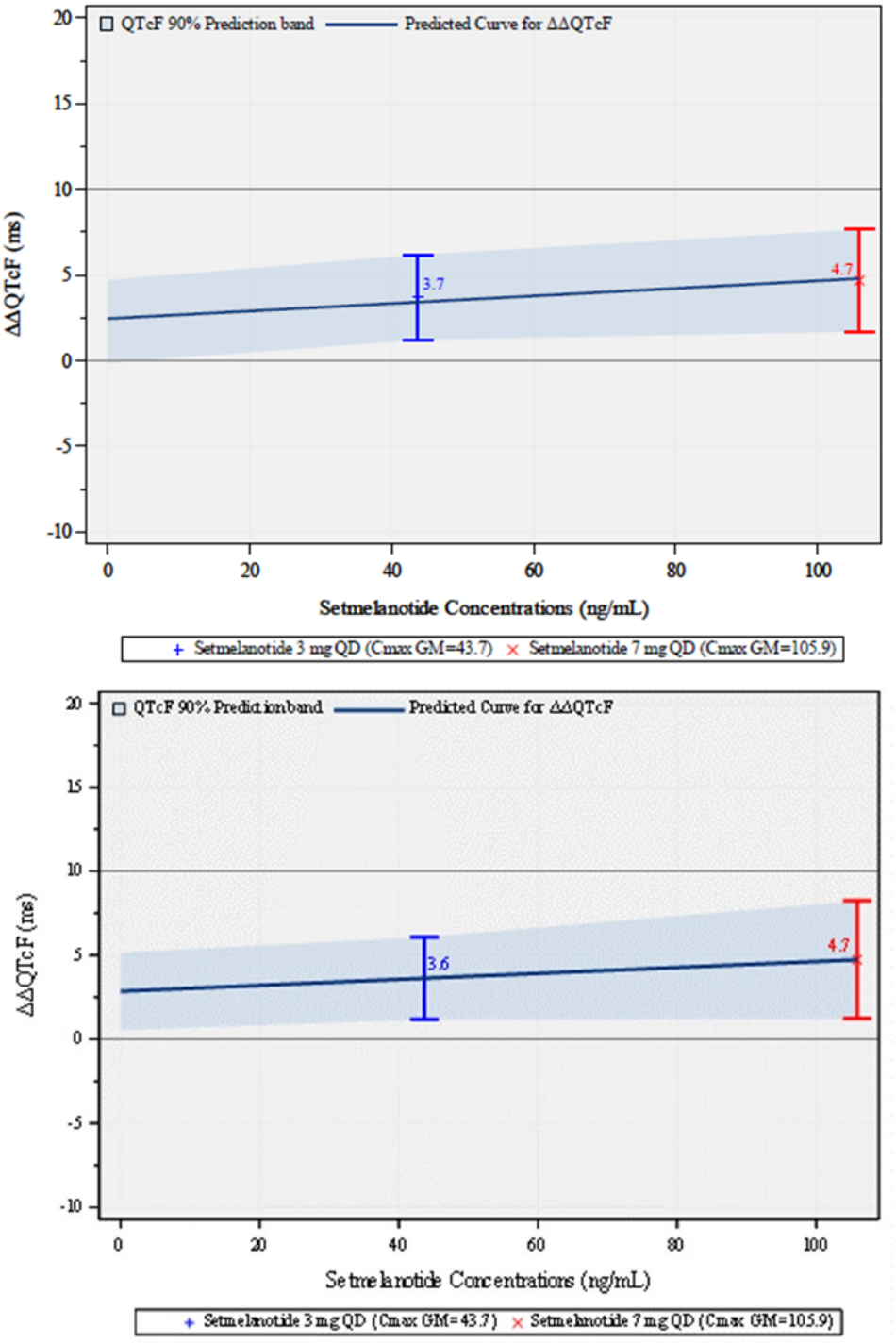
2.7.6.10.2.5.1 心臓に関する主要評価項目

心臓に関する主要解析の結果を図 2.7.6.10-2 に示す。

Setmelanotide の心血管系に対する主要な安全性評価基準を、血漿中 setmelanotide 濃度に伴うプラセボ補正後の QTcF のベースラインからの変化量（ΔΔQTcF）とした。ΔΔQTcF の最大値の 90% CI の上限が 10 msec 未満であれば、臨床的に意味のある QTc 延長が認められないと判断した。

最大効果（E_{max}）モデルで予測した C_{max} の幾何平均値での ΔΔQTcF は、治療用量（3 mg）で 3.70 msec（90% CI：1.23、6.17）であり、治療用量よりも高用量（7 mg）で 4.67 msec（90% CI：1.70、7.64）であった。モデルから、setmelanotide が ΔΔQTcF へ及ぼす影響の 90% CI の上限は、いずれの用量でも 10 msec を超えないと予測された。したがって、規制当局が関心をもつ程度の QTc 延長は認められなかった。線形モデルで得られた結果は、E_{max} モデルで得られた結果と同様であった。

図 2.7.6.10-2　心臓に関する主要解析：血漿中 setmelanotide 濃度－QTcF モデルで予測した各用量の C_{max} の幾何平均値での ΔΔQTcF（PK/QTc 解析対象集団）
（非線形モデル（上）／線形モデル（下））



Source: m5.3.5.4.2, CSR, Figure 3

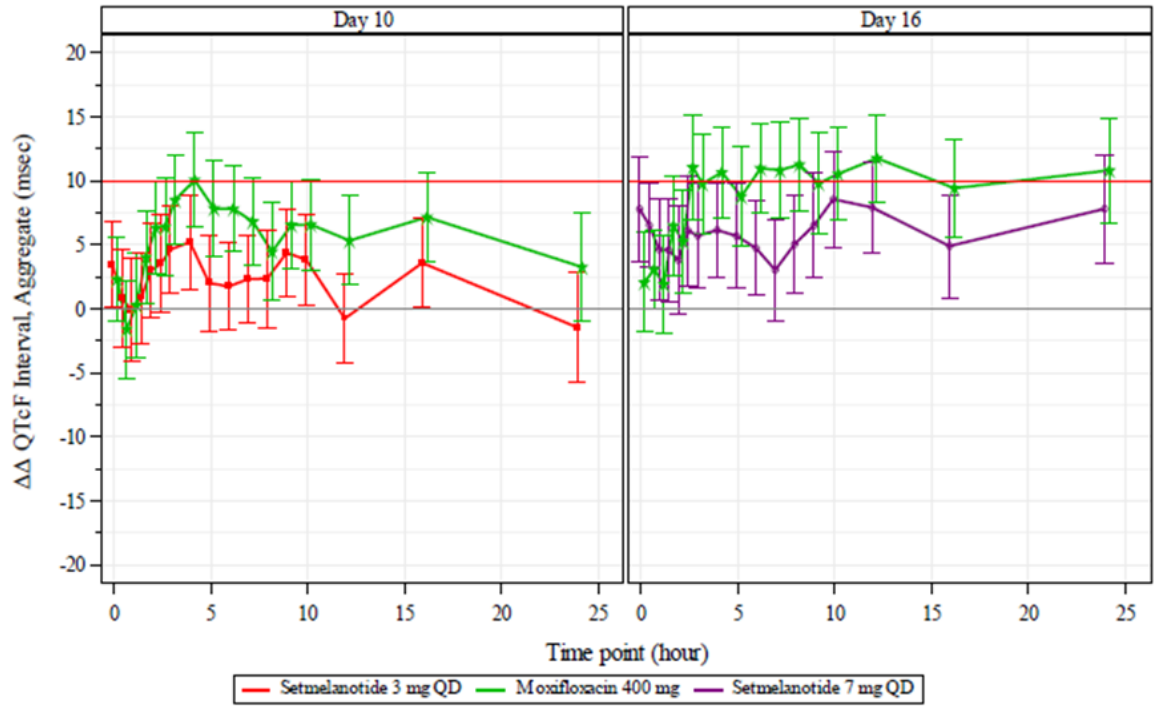
2.7.6.10.2.5.2 心臓に関する副次評価項目

HR、QTcF、PR 及び QRS 間隔のベースラインからの変化量（Δ）及びプラセボ補正後のベースラインからの変化量（ΔΔ）

Setmelanotide 3 mg（Day 10）及び 7 mg（Day 16）を皮下投与後の ΔΔQTcF の時間推移を図 2.7.6.10-3 に示す。

治療用量（3 mg）では setmelanotide の ΔΔQTcF への影響は認められず、Day 10 の治験薬投与後のいずれの測定時点でも、90% CI の上限は 10 msec 未満であった。Day 10 の ΔΔQTcF の最大延長は投与 4 時間後に認められ、5.2 msec（90% CI：1.5, 8.9）であった。一方で、Day 16 に治療用量より高用量（7 mg）を投与したとき、投与前及び投与 2.5、9、10、12、24 時間後の ΔΔQTcF に 90% CI の上限が 10 msec を超える延長が認められた。Day 16 の ΔΔQTcF の最大延長は投与 10 時間後に認められ、8.6 msec（90% CI：4.8、12.3）であった。これらの結果から、setmelanotide の QTcF への影響は用量依存的であることが示された。

図 2.7.6.10-3 中心傾向解析：投与及び測定時点ごとに集計した ΔΔQTcF 間隔（msec）の推定値（LS 平均値及び 90% CI）（心電図解析対象集団）



Source: m5.3.5.4.2, CSR, Figure 4

Setmelanotide 3 mg 及び 7 mg を皮下投与した結果、HR、PR 及び QRS に投与に関連する変化は認められなかった。

治験薬投与下での波形異常

本試験では、全体的に治験薬投与下での波形異常は少なく、Day 10 及び 16 のいずれもプラセボと比較して setmelanotide 又はモキシフロキサシンの投与に関連する影響は認められなかった。

ΔΔQTcF と血漿中モキシフロキサシン濃度の関係

モキシフロキサシンの C_{max} の幾何平均値での ΔΔQTcF への影響を予測した結果、影響の 90% CI の下限は、Day 10 及び 16 のいずれでも 5 msec を超えた。したがって、本試験は setmelanotide が QTcF に及ぼす潜在的影響を評価するために十分な分析感度を有することが示され、試験結果の頑健性が保証された。

本試験は、陽性対照及び厳密な統計的手法を用いて適切にデザインされており、setmelanotide が QT/QTc に及ぼす影響が陰性であることを示すための規制当局の基準を満たした。

2.7.6.10.2.6 薬物動態の結果

Setmelanotide

Day 10 及び 16 の血漿中 setmelanotide の PK パラメーターを表 2.7.6.10-6 に示す。

Setmelanotide の PK プロファイルは、3 mg 皮下投与後（投与期間の Day 10）及び 7 mg 皮下投与後（投与期間の Day 16）に、それぞれ 23 例及び 21 例から得られた。

用量で標準化した C_{max}、AUC_{tau} 及び AUC_{last} の平均値は、治療用量（3 mg）と治療用量より高用量（7 mg）で同程度であり、各 PK パラメーターは用量間でそれぞれ 3%、8%及び 9%増加した。治療用量（3 mg）を皮下投与したときの C_{max} は 45.18 ng/mL であり、治療用量よりも高用量（7 mg）を皮下投与したときの C_{max} は 109.1 ng/mL であった。これらの結果は、過去の非臨床試験から予測された値（それぞれ約 40.0 ng/mL 及び約 93.3 ng/mL）と整合した。

PK パラメーターの変動性（CV%）は低く、Day 10 及び 16 の C_{max} 及び AUC の CV%は 20%～30%の範囲であった。CL/F 及び V_z/F の算術平均値は、用量 3 mg 及び 7 mg で同程度であった。

モキシフロキサシン

Day 10 及び 16 に 400 mg を単回経口投与したときのモキシフロキサシンの曝露量は、文献報告に基づく結果と同様であった。

表 2.7.6.10-6　　血漿中 setmelanotide の PK パラメーター（PK 解析対象集団）

Group	Day	Statistics	C_{max} (ng/mL)	DNC_{max} (ng/mL/mg)	t_{max} (h)	AUC_{tau} (h*ng/mL)	$DNAUC_{tau}$ (h*ng/mL/mg)	AUC_{last} (h*ng/mL)	$DNAUC_{last}$ (h*ng/mL/mg)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
Group 1 (N=23)	Day 10	n	23	23	23	23	23	23	23	22	17
		Mean	45.18	15.06		575.6	191.9	573.9	191.3	5395	53.03
		SD	13.39	4.646		114.7	38.25	114.7	38.24	0.9584	10.49
		%CV	29.6	29.6		19.9	19.9	20.0	20.0	17.8	19.8
		Geometric Mean	43.75	14.58		565.8	188.6	564.0	188.0	5.307	51.99
		Geometric CV%	24.7	24.7		18.8	18.8	18.8	18.8	19.2	21.0
		Min	32.78	10.93	4.05	436.2	145.4	434.5	144.8	3.525	34.44
		Median	39.97	13.32	7.02	555.8	185.3	554.0	184.7	5.420	53.87
		Max	93.40	31.13	11.99	851.0	283.7	849.3	283.1	6.878	67.29
Group 1 (N=23)	Day 16	n	21	21	21	21	21	21	21	21	12
		Mean	109.1	15.59		1456	208.0	1454	207.7	4.972	55.05
		SD	31.02	4.432		290.6	41.51	288.8	41.26	0.9066	10.34
		%CV	28.4	28.4		20.0	20.0	19.9	19.9	18.2	18.8
		Geometric Mean	105.9	15.13		1431	204.4	1429	204.1	4.891	54.22
		Geometric CV%	24.3	24.3		19.0	19.0	19.0	19.0	19.1	18.2
		Min	70.63	10.09	4.03	1017	145.3	1014	144.9	3.047	41.43
		Median	104.4	14.92	7.03	1401	200.2	1398	199.7	4.996	54.25
		Max	218.6	31.22	10.00	2297	328.2	2289	326.9	6.882	79.21

CV = Coefficient of Variation; Min = Minimum; Max = Maximum; N = Number of subjects in Pharmacokinetic population in respective treatment; n = Number of observations with non-missing values; SD = standard deviation.
Group 1: SC setmelanotide 2 mg from Days 1 to 7; 3 mg from Days 8 to 10; 5 mg from Days 11 to 1E3; and 7 mg from Days 14 to 16.
Data source: m5.3.5.4.2, CSR, Table 14.2.3.3

2.7.6.10.2.7 安全性の結果

2.7.6.10.2.7.1 有害事象

有害事象の発現状況

本試験での有害事象の発現状況を表 2.7.6.10-7 に示す。

有害事象は全体で 64 例（83.1%）に 421 件認められた。投与群別では Group 1 が最も多く［27 例（96.4%）、228 件］、次いで Group 2［22 例（91.7%）、91 件］及び Group 3［15 例（60.0%）、102 件］の順であった。治験薬と関連のある有害事象は全体で 59 例（76.6%）に認められた。重篤な有害事象（急性膵炎及び急性肝炎）は 1 例（1.3%）に認められた。試験中止に至った有害事象は 4 例に認められた。本試験で死亡は認められなかった。

表 2.7.6.10-7 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Characteristic	Group 1 (N = 28) n (%) E	Group 2 (N = 24) n (%) E	Group 3 (N = 25) n (%) E	Overall (N = 77) n (%) E
Any TEAE	27 (96.4) 228	22 (91.7) 91	15 (60.0) 102	64 (83.1) 421
Any Treatment-Related TEAE	27 (96.4) 220	19 (79.2) 80	13 (52.0) 90	59 (76.6) 390
Any TESAE	1 (3.6) 2	0	0	1 (1.3) 2
Any Treatment-Related TESAE	0	0	0	0
Any TEAE Leading to Study Discontinuation	4 (14.3) 7	0	0	4 (5.2) 7

E = Number of AEs; N = Total number of subjects in Safety Population; n = Number of subjects with characteristic;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; TESAE = Treatment-Emergent Serious Adverse Event; %= (n/N)*100
Note: Subjects 32011 and 32015 discontinued with "Subject Withdrew At Own Request Due To Ae.". Their primary reason of discontinuation is "Subject withdrew consent".
Group 1: SC setmelanotide; oral placebo on Days 10 and 16
Group 2: SC placebo; oral moxifloxacin on Day 10 and oral placebo on Day 16
Group 3: SC placebo; oral placebo on Day 10 and oral moxifloxacin on Day 16
Source: m5.3.5.4.2, CSR, Table 14.3.1.1

比較的よくみられた有害事象

SOC 及び PT 別のすべての有害事象を表 2.7.6.10-8 に示す。

本試験でよくみられた PT 別の有害事象（全体の発現割合 10%以上）は、注射部位疼痛（44 例、57.1%）、注射部位紅斑（29 例、37.7%）、注射部位腫脹（22 例、28.6%）、悪心（17 例、22.1%）、注射部位そう痒感（15 例、19.5%）、嘔吐及び皮膚色素過剰（各 10 例、13.0%）、頭痛（9 例、11.7%）、並びに雀卵斑（8 例、10.4%）であった。SOC 別では、「一般・全身障害および投与部位の状態」（55 例、71.4%）が最も多かった。

表 2.7.6.10-8 SOC 及び PT 別のすべての有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (N = 28) n (%) E	Group 2 (N = 24) n (%) E	Group 3 (N = 25) n (%) E	Overall (N = 77) n (%) E
Any TEAE	27 (96.4) 228	22 (91.7) 91	15 (60.0) 102	64 (83.1) 421
心臓障害	1 (3.6) 1	1 (4.2) 1	1 (4.0) 1	3 (3.9) 3
動悸	1 (3.6) 1	1 (4.2) 1	1 (4.0) 1	3 (3.9) 3
胃腸障害	18 (64.3) 52	3 (12.5) 5	5 (20.0) 8	26 (33.8) 65
腹痛	2 (7.1) 2	1 (4.2) 1	0	3 (3.9) 3
アフタ性潰瘍	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
便習慣変化	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
口唇のひび割れ	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
便秘	3 (10.7) 3	1 (4.2) 1	2 (8.0) 2	6 (7.8) 6
下痢	1 (3.6) 1	0	1 (4.0) 1	2 (2.6) 2
口内乾燥	0	1 (4.2) 1	0	1 (1.3) 1
消化不良	1 (3.6) 1	0	1 (4.0) 2	2 (2.6) 3
歯肉変色	2 (7.1) 2	0	0	2 (2.6) 2
歯の知覚過敏	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
口唇変色	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
口唇乾燥	0	0	1 (4.0) 1	1 (1.3) 1
悪心	14 (50.0) 23	1 (4.2) 1	2 (8.0) 2	17 (22.1) 26
急性膵炎	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
口唇色素沈着	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
舌色素沈着	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
嘔吐	9 (32.1) 12	1 (4.2) 1	0	10 (13.0) 13
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (82.1) 116	18 (75.0) 70	14 (56.0) 79	55 (71.4) 265
無力症	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
悪寒	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
疲労	4 (14.3) 5	0	1 (4.0) 2	5 (6.5) 7
注射部位内出血	1 (3.6) 1	1 (4.2) 1	3 (12.0) 3	5 (6.5) 5
注射部位変色	0	0	1 (4.0) 1	1 (1.3) 1
注射部位紅斑	17 (60.7) 30	6 (25.0) 10	6 (24.0) 13	29 (37.7) 53
注射部位硬結	3 (10.7) 3	1 (4.2) 3	0	4 (5.2) 6
注射部位疼痛	17 (60.7) 43	16 (66.7) 40	11 (44.0) 31	44 (57.1) 114
注射部位そう痒感	8 (28.6) 14	3 (12.5) 5	4 (16.0) 6	15 (19.5) 25
注射部位腫脹	9 (32.1) 15	4 (16.7) 9	9 (36.0) 18	22 (28.6) 42
医療機器使用部位皮膚炎	2 (7.1) 2	2 (8.3) 2	3 (12.0) 3	7 (9.1) 7
非心臓性胸痛	0	0	1 (4.0) 2	1 (1.3) 2
血管穿刺部位疼痛	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
肝胆道系障害	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
急性肝炎	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
皮膚擦過傷	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
臨床検査	1 (3.6) 1	1 (4.2) 1	0	2 (2.6) 2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
SARS-CoV-2 検査陽性	0	1 (4.2) 1	0	1 (1.3) 1
代謝および栄養障害	6 (21.4) 9	0	0	6 (7.8) 9
食欲減退	6 (21.4) 9	0	0	6 (7.8) 9
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.1) 2	3 (12.5) 3	2 (8.0) 3	7 (9.1) 8
関節痛	0	1 (4.2) 1	1 (4.0) 1	2 (2.6) 2
背部痛	0	1 (4.2) 1	1 (4.0) 1	2 (2.6) 2
筋痙縮	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1

System Organ Class Preferred Term	Group 1 (N = 28) n (%) E	Group 2 (N = 24) n (%) E	Group 3 (N = 25) n (%) E	Overall (N = 77) n (%) E
四肢痛	1 (3.6) 1	1 (4.2) 1	1 (4.0) 1	3 (3.9) 3
神経系障害	7 (25.0) 8	3 (12.5) 5	3 (12.0) 3	13 (16.9) 16
異痛症	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
浮動性めまい	1 (3.6) 1	1 (4.2) 1	0	2 (2.6) 2
頭痛	6 (21.4) 6	2 (8.3) 3	1 (4.0) 1	9 (11.7) 10
失神寸前の状態	0	0	2 (8.0) 2	2 (2.6) 2
傾眠	0	1 (4.2) 1	0	1 (1.3) 1
精神障害	2 (7.1) 2	0	0	2 (2.6) 2
異常な夢	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
性的興奮障害	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
生殖系および乳房障害	6 (21.4) 6	0	1 (4.0) 1	7 (9.1) 7
月経困難症	0	0	1 (4.0) 1	1 (1.3) 1
勃起増強 [a]	5 (17.9) 5	0	0	5 (6.5) 5
膣出血	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (14.3) 6	1 (4.2) 1	2 (8.0) 4	7 (9.1) 11
咳嗽	1 (3.6) 1	0	1 (4.0) 1	2 (2.6) 2
咽喉乾燥	1 (3.6) 1	1 (4.2) 1	0	2 (2.6) 2
呼吸困難	2 (7.1) 2	0	1 (4.0) 1	3 (3.9) 3
しゃっくり	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
口腔咽頭不快感	0	0	1 (4.0) 2	1 (1.3) 2
鼻漏	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
皮膚および皮下組織障害	14 (50.0) 23	4 (16.7) 5	3 (12.0) 3	21 (27.3) 31
ざ瘡	0	0	1 (4.0) 1	1 (1.3) 1
接触皮膚炎	0	1 (4.2) 1	1 (4.0) 1	2 (2.6) 2
雀卵斑	7 (25.0) 7	0	1 (4.0) 1	8 (10.4) 8
剥脱性発疹	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
そう痒症	1 (3.6) 1	1 (4.2) 1	0	2 (2.6) 2
発疹	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1
皮膚色素過剰	8 (28.6) 12	2 (8.3) 2	0	10 (13.0) 14
皮膚腫瘤	0	1 (4.2) 1	0	1 (1.3) 1
皮膚臭異常	1 (3.6) 1	0	0	1 (1.3) 1

[a] Ejection increased were for only males. Five (27.7%) males experienced Ejection increased.
E = Number of AEs; N = Total number of subjects in Safety Population; n = Number of subjects with event;
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; %= (n/N)*100
For any one treatment, subjects with more than one TEAE in a given system organ class and preferred term are counted only once in that category. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 25.0 coding dictionary applied.
Group 1: SC setmelanotide; oral placebo on Days 10 and 16
Group 2: SC placebo; oral moxifloxacin on Day 10 and oral placebo on Day 16
Group 3: SC placebo; oral placebo on Day 10 and oral moxifloxacin on Day 16
Source: m5.3.5.4.2, CSR, Table 14.3.1.2

治験薬と関連のある有害事象

治験薬と関連のある有害事象は全体で 59 例（76.6%）に 390 件認められた。投与群別では Group 1 が最も多く［27 例（96.4%）、220 件］、次いで Group 2［19 例（79.2%）、80 件］及び Group 3［13 例（52.0%）、90 件］であった。

PT 別のよくみられた治験薬と関連のある有害事象（全体の発現割合 10%以上）は、注射部位疼痛（44 例、57.1%）、注射部位紅斑（29 例、37.3%）、注射部位腫脹（22 例、28.6%）、注射部位そう痒感（15 例、19.5%）、悪心（17 例、22.1%）、嘔吐及び皮膚色素過剰（10 例、13.0%）、並びに雀卵斑及び頭痛（8 例、10.4%）であった。

重症度別の有害事象

Group 1 の 1 例（1.3%）に重度の有害事象が 3 件（腹痛、急性膵炎及び急性肝炎）認められた。その他の有害事象は、いずれも軽度［56 例（72.7%）、407 件］又は中等度［7 例（9.1%）、11 件］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

重篤な有害事象は、Group 1 の 1 例に 2 件（急性膵炎及び急性肝炎）認められた。いずれも被験者の合併症に起因しており、治験責任医師によって治験薬と関連なしと判断された。重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。

その他の重要な有害事象

試験中止に至った有害事象は 4 例に認められた。内訳は、中等度の悪心及び中等度の浮動性めまいが 1 例、中等度の嘔吐が 1 例、重度の急性膵炎及び重度の急性肝炎が 1 例、並びに中等度の悪心及び軽度の嘔吐が 1 例であった。4 例はいずれも Group 1 の被験者であった。

2.7.6.10.2.7.2 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

<u>臨床検査結果</u>

臨床検査値（血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査）の異常はわずかであり、いずれの投与群でも治験責任医師によって臨床的に重要ではないと評価された。生化学検査では、Group 1 の 1 例に臨床的に重要な検査値異常が認められたが、重篤な有害事象（急性膵炎及び急性肝炎）に起因する可能性が高かった。

<u>バイタルサイン及び心電図</u>

バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常値が一部に認められたが、臨床的に重要な一定の傾向は認められなかった。

2.7.6.10.3 結論

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

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.11 RM-493-040 試験（m5.3.5.1.1-1、m5.3.5.1.1-2、m5.3.5.1.1-3）

2.7.6.11.1 試験方法の概略

治験の標題

後天性視床下部性肥満（HO）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

治験実施施設

31 施設（うち、28 施設で被験者を組入れ）

公表文献（引用文献）

該当なし

治験期間

最初の被験者の初回投与日：2023 年 4 月 26 日
データカットオフ日（主要解析）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
データカットオフ日（追加解析 1）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
データカットオフ日（追加解析 2）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

本試験では、最初に登録した 120 例が治療期（52 週間）を完了又は治験薬投与開始後に試験を中止した時点でデータベースを固定し、当該 120 例で構成される Pivotal Cohort（日本人を含まず）を対象として有効性に関する主要解析を実施した（主要解析、データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。また、日本人 12 例を含むすべての被験者が治療期（52 週間）を完了又は治験薬投与開始後に試験を中止した時点で再度データベースを固定し、当該 142 例で構成される All Patients（全被験者）コホートを対象として有効性に関する補足的解析及び安全性に関する解析を実施した（追加解析 2、データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。

開発のフェーズ

第 3 相

目的

- **主要目的**：体格指数（BMI）の変化に対する setmelanotide の有効性を評価する。
- **主要な副次目的**：
  - BMI が 5%以上低下した被験者又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した被験者の割合に対する setmelanotide の有効性を評価する。
  - BMI が 5%以上低下した被験者の割合に対する setmelanotide の有効性を評価する。
  - Setmelanotide 投与後の空腹感の変化を評価する。
- **その他の副次目的**：Setmelanotide 投与後の空腹感及び過食症状、並びにその他のパラメー

ター（体重、生活の質、腹囲及び心血管代謝パラメーター）の変化を評価する。

- **安全性目的：**Setmelanotide の安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。血圧に対する setmelanotide の影響を評価する。

治験方法

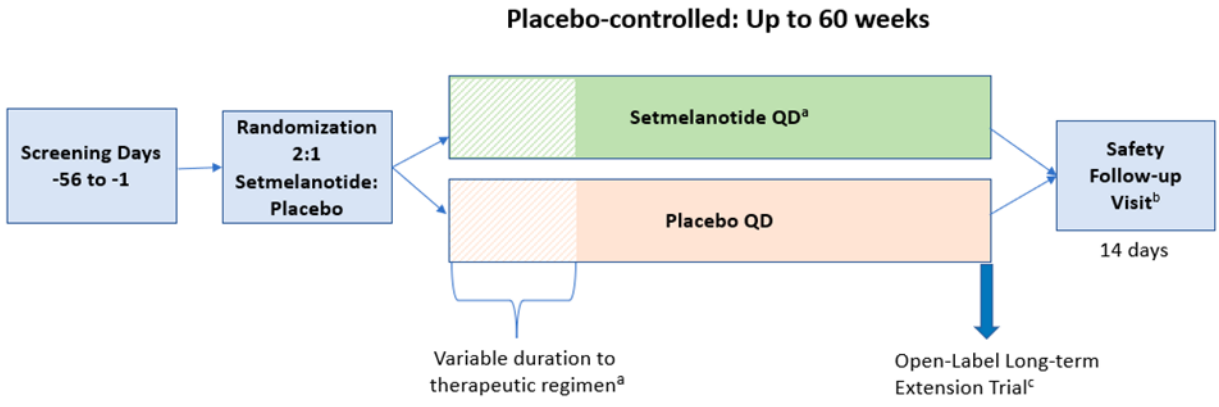
本試験は、4 歳以上の後天性 HO 患者を対象に、setmelanotide の有効性及び安全性を評価する第 3 相、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、無作為化試験であった。

スクリーニング（最長 8 週間）後、適格と評価された被験者を setmelanotide 又はプラセボのいずれかを最長 60 週間投与する群に 2：1 の比で無作為に割り付けた。すべての被験者に対して setmelanotide 0.5 mg 1 日 1 回（QD）又は同等のプラセボを開始用量とした。初回投与後の用量は、被験者ごとの治療レジメンに合わせて 1 週間ごとに 0.5 mg 又は 1.0 mg ずつ漸増した。目標用量は年齢（6 歳未満の被験者では体重）によって異なり、最大 1.5～3.0 mg QD の範囲とした。投与期間中は、約 4 週間ごとに実施医療機関への来院又は在宅での遠隔診療で有効性及び安全性を評価した。

投与終了時（EOT）来院は、52 週間（治験薬投与の最終週）の治療レジメンを終了後に実施した。52 週間の治療レジメンを完了し、EOT 来院時評価を完了した被験者は、非盲検長期継続投与（LTE）試験への参加に適格となり、LTE 試験開始前の期間は非盲検下で setmelanotide を投与するブリッジング来院に参加することができた。EOT 来院後に setmelanotide の継続投与を希望しない被験者は、治験薬の最終投与から約 2 週間後に安全性追跡調査来院を実施した。

試験デザインを以下に図示する。

図 2.7.6.11-1　　試験デザインの概略



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

本項では、日本人被験者 12 例を含む、本試験に組み入れられたすべての被験者のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの有効性及び安全性データを示す。本データカットオフ時点ですべての被験者が EOT 来院を完了しているか試験を中止していたが、後天性 HO に対する setmelanotide の適応が承認され市販されるまでの間、被験者がブリッジング来院で治療を継続できるよう、本試験は本申請時点で継続中であった。

被験者数（計画時）

約 120 例（setmelanotide 群：約 80 例、プラセボ群：約 40 例。日本の実施医療機関から少なくとも 12 例を含む）

診断及び主な組入れ基準

- 以下のいずれかに該当し、後天性 HO であると判断される者
  - 頭蓋咽頭腫又は視床下部領域に影響を及ぼすその他の脳病変と診断され、スクリーニングの 6 ヵ月以上前に視床下部に及ぶ手術、化学療法又は放射線療法を受けている。
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前に手術又は放射線療法の適応とならない視床下部の損傷を受けている。
- 組入れ時の年齢が 4 歳以上である者
- 治療（手術、化学療法又は放射線療法）の前後に視床下部損傷に関連した体重増加の記録を有し、かつ BMI が 30 kg/m^2 以上（18 歳以上の場合）又は BMI が年齢及び性別の 95 パーセンタイル以上（4 歳以上 18 歳未満の患者）である者［米国疾病予防管理センター（CDC）の基準に基づく］

主な除外基準：

- 過去 3 ヵ月間に体重が 2%超減少（18 歳以上の場合）又は過去 3 ヵ月間に BMI が 2%超低下（4 歳以上 18 歳未満の場合）した者。

  注：体重減少に関連する薬物、サプリメント又は漢方薬（例：オルリスタット、lorcaserin、phentermine、トピラマート、naltrexone、bupropion、グルカゴン様ペプチド-1［GLP-1］受容体アゴニスト等）の使用の有無にかかわらず、以下をすべて満たす場合は食事療法及び運動療法を行う者の組入れは可能である。
  - 無作為化の 3 ヵ月以上前から投与方法又は用量が一定である
  - 過去 3 ヵ月間に体重が 2%超減少（18 歳以上の場合）又は BMI が 2%超低下（4 歳以上 18 歳未満の場合）していない
  - 患者に試験期間を通じて投与方法及び用量を一定に維持する意思がある

被験薬、用量及び投与方法

6 歳未満の被験者：開始用量は 0.5 mg とし、1 週間以内に 1.0 mg に漸増した。用量は、体重 30 kg 未満の被験者では 0.5 mg ずつ漸増し、体重 30 kg 以上の被験者では忍容性の確保された最大治療用量に到達するまで約 1 週間ごとに 1 mg ずつ漸増した。最大用量は、体重 20 kg 未満の被験者では 1.5 mg、体重 20 kg 以上 25 kg 未満の被験者では 2.0 mg、体重 25 kg 以上 30 kg 未満

の被験者では 2.5 mg、及び体重 30 kg 以上の被験者では 3.0 mg とした。
6 歳以上の被験者：開始用量は 0.5 mg とし、1 週間以内に 1.0 mg に漸増した。1.0 mg QD に漸増後は、最短で 1 週間ごとに最大用量 3.0 mg まで 1 mg ずつ漸増した。安全性又は忍容性の観点から、必要な場合は 0.5 mg ずつ漸増することとした。
投与方法：皮下注射

投与期間

本試験の投与期間は約 60 週間（最長 8 週間の用量調節期間、52 週間の治療用量投与期間を含む）であった。

全体の試験期間は最長 70 週間（最長 8 週間のスクリーニング期間、約 60 週間の投与期間、及び最終投与から約 2 週間後の安全性追跡調査来院を含む）であった。

評価項目

有効性：

主要評価項目：

- 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率をプラセボと比較する。

重要な副次評価項目（階層順）：

- 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下した成人（18 歳以上の場合）又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した小児（18 歳未満の場合）の割合をプラセボと比較する。
- 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下したすべての被験者の割合をプラセボと比較する。
- 12 歳以上の被験者に治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後の日次最高空腹スコアの 1 週間の平均値のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較する。

安全性：

- 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後の有害事象及び注目すべき事象の発現割合及び重症度、バイタルサイン並びに臨床検査値のベースラインからの変化をプラセボと比較して安全性及び忍容性を評価した。
- 治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後の自由行動下での血圧及び心拍数のベースラインからの変化をプラセボと比較する（12 歳以上の場合）

統計手法

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬（プラセボ又は setmelanotide）を 1 回以上投与されたすべての被験者。安全性解析対象集団を対象とした解析は、実際に投与された治験薬に基づき実施した。

- Full Analysis Set（FAS）：無作為化されたすべての被験者。FAS を対象とした解析は、割り付けられた投与群に基づき実施した。
- 修正 Intention-to-Treat 解析対象集団（mITT 集団）：無作為化され、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。mITT を対象とした解析は、割り付けられた投与群に基づき実施した。
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：mITT のうち、治験依頼者が（データベース固定前に）除外に値すると判断した治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた被験者を除くすべての被験者。

mITT 集団は有効性解析の主要な解析対象集団とした。PPS は、PPS で除外された被験者数が mITT 全体の 10%以上である場合にのみ感度解析に使用することとしたが、この基準に該当しなかったため、PPS を用いた解析は実施しなかった。安全性解析対象集団は、安全性評価項目の解析の主要な解析対象集団とした。

有効性：

欠測データ

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

主要評価項目：

治療レジメンで 52 週間投与後の setmelanotide 群とプラセボ群のベースラインからの平均変化率の差は、mITT 集団を対象に、残差分散の不均一性を考慮するために不均一分散を仮定した共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて推定した。このモデルは、年齢層（18 歳以上、12 歳以上 18 歳未満、及び 12 歳未満）及びサブグループ（日本人と非日本人）の層別化因子で適宜調整した。当該モデルに基づき、最小二乗（LS）平均値を投与群別に算出し、群間差を対応する 95%信頼区間（CI）及び p 値とともに提示した。また、統計解析計画書に記述したとおり、感度分析／補足的解析として主要評価項目の二次元 Tipping Point Analysis 及び欠測値を補完しない解析を実施した。

さらに、医薬品医療機器総合機構（PMDA）への対応として、効果の一貫性を検討する目的で、日本人被験者を対象に主要解析の再解析を実施した。PMDA の評価法 1 に従い、日本人被験者で観察された治療効果が全被験者で観察された全体の治療効果の 50%以上である場合に、一貫性があると判定した。なお、全被験者集団は日本人全 12 例を含む集団であるため、本集団を比較の基準として用いた。

主要な副次評価項目：

主要な副次評価項目は、事前に規定した階層順に従って統計学的検定を実施した。

第 1 の主要な副次評価項目は、治療レジメンで setmelanotide を約 52 週間投与後に BMI がベー

スラインから 5%以上低下した成人（18 歳以上）又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した小児（18 歳未満）の割合をプラセボと比較することであった。本評価項目の解析では、BMI（又は該当する場合は BMI Z スコア）に対する多重代入に基づき、各投与群の二項割合を算出した。年齢層及びサブグループ（日本人と非日本人）の層別化因子により適宜調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間解析を実施した。PROC FREQ の COMMONRISKDIFF オプションにより、全層にわたる成功のリスク差（setmelanotide 群−プラセボ群）の調整済み推定値を 95% CI 及び p 値とともに算出した。

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

第 3 の主要な副次評価項目は、mITT 集団の Pivotal Cohort の 12 歳以上の被験者を対象として、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後に日次最高空腹スコアの 1 週間の平均値のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較することであった。この評価項目は、有効性の主要評価項目と同様の ANCOVA モデルを用いて解析した。解析に先立ち、各空腹感評価の日次空腹感スコアを来院直前の 7 日間について別々に平均した。平均値を決定するのに十分なデータを提供するため、7 日間のうち少なくとも 1 日についてスコアが記録され、解析に利用可能な場合に、1 週間の空腹感スコアを評価可能とした。

<u>その他の副次評価項目：</u>

二項割合に基づく解析（例：BMI が 10%以上低下した被験者の割合）は第 1 の主要な副次評価項目で記載したとおりに実施し、ベースラインからの変化量を用いる評価項目（例：1 週間の過食症状複合スコアの平均値の平均変化量）は主要評価項目と同様の ANCOVA モデルで解析した。

安全性：

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 27.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。有害事象の重症度は、治験責任医師が米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（CTCAE）を用いて評価した。

2.7.6.11.2 試験結果の概略

2.7.6.11.2.1 （主要解析、データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.6.11.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-1 に示す。

121 例がスクリーニングを受け、setmelanotide 群に 82 例が無作為化され、1 例を除く全例（81 例）が投与を受けた（1 例は無作為化後、初回投与前に試験参加を取りやめた）。プラセボ群には 39 例が無作為化され、投与を受けた。被験者の大部分［106 例（88.3%）］が 52 週間の投与を完了した。試験期間及びプラセボ対照デザインであることを考慮すると、全体での治験薬投与

を中止した被験者の割合は 11.7%と低く、両投与群の間で同程度であった。被験者の投与中止理由は、有害事象［7 例（5.8%）］、被験者による中止［6 例（5%）］又は親による中止［1 例（0.8%）］であった。なお、試験を完了した被験者の大部分（94.5%）が、Bridging visit を通じて setmelanotide の非盲検投与を継続又は開始（プラセボ群の場合）することを決定した。

表 2.7.6.11-1　被験者の内訳（Pivotal cohort、スクリーニング解析集団）

	Setmelanotide N=82 n (%)	**Placebo N=39 n (%)**	**Overall N=121 n (%)**
Number of Patients			
Screened	-	-	121
Randomized	82	39	121
Treated	81	39	120
Patient Population			
Screening Analysis Set	82	39	121
Full Analysis Set	82	39	121
Safety Analysis Set	81 (100.0)	39 (100.0)	120 (100.0)
mITT Analysis Set	81 (100.0)	39 (100.0)	120 (100.0)
Per-Protocol Set	81 (100.0)	39 (100.0)	120 (100.0)
Treatment Status (Prior to Start of Bridging visits)			
Completed Treatment	72 (88.9)	34 (87.2)	106 (88.3)
Discontinued Treatment	9 (11.1)	5 (12.8)	14 (11.7)
Ongoing	0	0	0
Primary Reason for Early Treatment Discontinuation			
Adverse Event	5 (6.2)	2 (5.1)	7 (5.8)
Withdrawal by Patient	4 (4.9)	2 (5.1)	6 (5.0)
Withdrawal by Parent/Guardian	0	1 (2.6)	1 (0.8)
Study Status (Prior to Start of Bridging visits)			
Completed Study	72 (88.9)	37 (94.9)	109 (90.8)
Discontinued Study	9 (11.1)	2 (5.1)	11 (9.2)
Ongoing	0	0	0
Primary Reason for Early Study Discontinuation			
Adverse Event	3 (3.7)	1 (2.6)	4 (3.3)
Death [a]	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Withdrawal by Parent/Guardian	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Withdrawal by Patient	4 (4.9)	1 (2.6)	5 (4.2)
Started at least One Bridging Visit Treatment	69 (85.2)	34 (87.2)	103 (85.8)

Abbreviations: EOT = end-of-treatment; LTE = long term extension; mITT = Modified Intention-to-Treat Analysis Set; n = number of Patients; QD = once daily.
Note: Percentages are based on the number of treated patients.
[a.] Two patients died during the course of this study due to reasons not related to study treatment. One patient with a pre-exiting seizure disorder died due to uncontrolled seizures. A second patient with a history of pilomyxoid astrocytoma, cranial radiation, diabetes insipidus, and dehydration died of ischemic stroke during Bridging visits and therefore is not counted in this summary.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.1.1.1.

2.7.6.11.2.1.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Pivotal cohort では、組入れ時の平均年齢が 19.9 歳で、いずれの投与群でも 4 歳から 60 歳以上の範囲であった。18 歳未満は 59.2%、18 歳以上は 40.8%であった。男性の割合は 40.0%、女性

が 60.0%であり、大部分（83.3%）が白人であった。基礎疾患として後天性 HO と診断されていること及び組入れ基準［BMI が 30 kg/m^2（18 歳以上）又は BMI が 95 パーセンタイル以上（18 歳未満）］と一致して、年齢によらずすべての被験者の BMI の平均値は 36.07 kg/m^{2}であり、18 歳未満の被験者の BMI Z スコアの平均値は 3.61 であり、BMI の 95 パーセンタイルに対する割合は 131.14%であった。両投与群のパラメーターはいずれも均衡していた。

表 2.7.6.11-2　人口統計学的及びその他のベースライン特性

（Pivotal cohort、mITT 解析集団）

	Setmelanotide N=81	**Placebo N=39**	**Overall N=120**
Age (years) at Enrollment			
n	81	39	120
Mean (SD)	19.2 (12.98)	21.4 (15.50)	19.9 (13.82)
Median	16.0	15.0	16.0
Min,Max	4, 65	4, 66	4, 66
Age Category, n (%)			
<12 years	20 (24.7)	11 (28.2)	31 (25.8)
≥12 years and <18 years	28 (34.6)	12 (30.8)	40 (33.3)
≥18 years	33 (40.7)	16 (41.0)	49 (40.8)
Sex, n (%)			
Male	36 (44.4)	12 (30.8)	48 (40.0)
Female	45 (55.6)	27 (69.2)	72 (60.0)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	7 (8.6)	7 (17.9)	14 (11.7)
Not Hispanic or Latino	73 (90.1)	32 (82.1)	105 (87.5)
Unknown	1 (1.2)	0	1 (0.8)
Race, n (%)			
Asian	3 (3.7)	0	3 (2.5)
Black or African American	6 (7.4)	0	6 (5.0)
White	66 (81.5)	34 (87.2)	100 (83.3)
Other	6 (7.4)	5 (12.8)	11 (9.2)
Patients Enrolled by Country, n (%)			
Canada	4 (4.9)	3 (7.7)	7 (5.8)
Germany	8 (9.9)	4 (10.3)	12 (10.0)
Netherlands	7 (8.6)	4 (10.3)	11 (9.2)
United Kingdom	8 (9.9)	1 (2.6)	9 (7.5)
United States	54 (66.7)	27 (69.2)	81 (67.5)
BMI (kg/m^2) [a]			
n	81	39	120
Mean (SD)	35.73 (9.173)	36.78 (9.332)	36.07 (9.199)
Median	33.27	37.35	34.09
Min, Max	21.3, 69.2	21.3, 70.0	21.3, 70.0
BMI z-score [b] (patients <18 years)			
n	48	23	71
Mean (SD)	3.72 (1.810)	3.37 (1.294)	3.61 (1.659)
Median	3.06	3.18	3.11
Min, Max	2.0, 10.4	1.9, 7.5	1.9, 10.4
BMI P95 [c] (patients <18 years)			
n	48	23	71
Mean (SD)	132.33 (28.872)	128.64 (22.682)	131.14 (26.915)
Median	124.12	127.84	124.93
Min, Max	98.0, 209.6	97.2, 189.9	97.2, 209.6

	Setmelanotide N=81	Placebo N=39	Overall N=120
Waist Circumference (cm)			
n	81	39	120
Mean (SD)	106.57 (21.712)	108.64 (18.771)	107.24 (20.745)
Median	104.90	111.80	106.00
Min, Max	48.3, 187.0	66.5, 150.5	48.3, 187.0

Abbreviations: BMI = body mass index; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; N = number of Patients; QD = once daily; P95 = BMI Percent of 95th percentile; SAS = Statistical Analysis Software; SD = Standard deviation; WHO = World Health Organization.
[a.] BMI is calculated as weight (kg) / height (m)^2.
[b.] BMI z-score calculated for patients <18 years old only is a measure of relative weight adjusted by child's age, sex and height at the time of data collection. The z-scores were calculated using the World Health Organization's WHO 2007 BMI SAS Macro Package.
[c.] BMI Percent of 95th percentile for Patients <18 years old, was generated using the Center for Disease Control's (CDC) 2000 CDC Growth Chart Provided Source Code and Datasets, with patient's age (at date of data collection), sex, height, and weight as input variables.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.1.2.1.1.

2.7.6.11.2.1.3 治験薬の曝露量

治療レジメンで 52 週間投与後の総曝露量の平均値は、Setmelanotide 群が 742.18 mg、プラセボ群が 907.31 mg であった。総曝露期間の平均値は、setmelanotide 群が 55.20 週間及びプラセボ群が 54.28 週間であった（m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.1.4.1）。

2.7.6.11.2.1.4 有効性の結果

有効性の結果は、特に規定しない限り、Pivotal cohort の結果を示した。Pivotal cohort は、いずれかの地域で投与を受けた最初の 120 例で、データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で試験を完了しているか、治験薬の初回投与後に試験を中止した被験者と定義した。有効性の解析には、特に規定しない限り、mITT 集団を用いた。

HO 患者を対象に setmelanotide を 52 週間投与したとき、年齢に関わらず被験者の体重関連パラメーター及び空腹感は一貫して減少し、本試験の主要評価項目及びすべての有効性の主要な副次評価項目は達成された。

2.7.6.11.2.1.4.1 主要評価項目

本試験の有効性の主要評価項目は、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後に、BMI のベースラインからの平均変化率をプラセボと比較することであった。ベースライン及び 52 週間の投与後の BMI の実測値、平均変化量、及び平均変化率を表 2.7.6.11-3 に示す。

後天性 HO 患者を対象に setmelanotide を 52 週間投与後、プラセボと比較して統計学的に有意（$p<0.0001$）で臨床的に意味のある BMI の低下が認められた。したがって、本ピボタル試験の有効性の主要評価項目は達成された。

ベースラインの BMI の平均値はいずれの投与群でも 35 kg/m^2 超であり、クラス 2 の肥満と一致していた。Setmelanotide 群では、治療レジメンで 52 週間投与後に BMI の LS 平均値が 16.51%低下した。なお、5%以上の BMI の変化を臨床的に意味がある変化とみなした（FDA 2025、EMA 2016）。一方、プラセボ群では BMI の LS 平均値は 3.32%増加した。プラセボ群との治療効

果の差（LS 平均値の差）は−19.83%であった。

表 2.7.6.11-3　治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率（Pivotal cohort、mITT 集団）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=81	Placebo N=39
Baseline	Actual	n	81	39
		Mean (SD)	35.73 (9.173)	36.78 (9.332)
		Median	33.27	37.35
		Min, Max	21.3, 69.2	21.3, 70.0
		95% CI	(33.70, 37.76)	(33.75, 39.80)
Primary Timepoint	Actual	n	81	39
		Mean (SD)	29.58 (8.069)	38.08 (9.996)
		Median	29.14	38.82
		Min, Max	15.9, 59.4	18.9, 70.2
		95% CI	(27.82, 31.35)	(34.94, 41.22)
	Change	n	81	39
		Mean (SD)	-6.15 (5.861)	1.30 (2.185)
		Median	-4.79	1.45
		Min, Max	-22.6, 4.9	-5.0, 6.6
		95% CI	(-7.43, -4.86)	(0.60, 2.00)
	Percent Change	n	81	39
		Mean (SD)	-16.46 (14.028)	3.29 (6.821)
		Median	-15.74	3.91
		Min, Max	-40.1, 15.2	-17.7, 17.9
		95% CI	(-19.56, -13.37)	(1.11, 5.47)
		n	81	39
		ANCOVA LSM (SE)	-16.51 (1.401)	3.32 (1.984)
		95% CI for the LSM	(-19.26, -13.76)	(-0.57, 7.20)
		LSM Difference (SE)	-19.83 (2.411)	
		95% CI of LSM Difference	-24.55, -15.10	
		p-value	<0.0001	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: BMI is calculated as weight (kg) / height (m)^2. ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the stratification factors of age group (≥18 years, ≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Rubin's Rule was used to provide the overall estimates of differences in LS means, corresponding CI and p-value.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.1.1.1A

以下の感度分析及び補足的解析［欠測値を補完しない解析、二次元 Tipping Point Analysis 及び Last Observation Carried Forward によって補完した解析（m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.1.1.6A、Table 14.2.1.1.4A 及び Table 14.2.1.1.5A）］を実施したところ、setmelanotide の BMI に対する一貫した効果が認められた。参考として、欠測値を補完しない解析結果の概略を表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-4 治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率
（Pivotal cohort、mITT 集団、欠測値を補完しない解析結果）

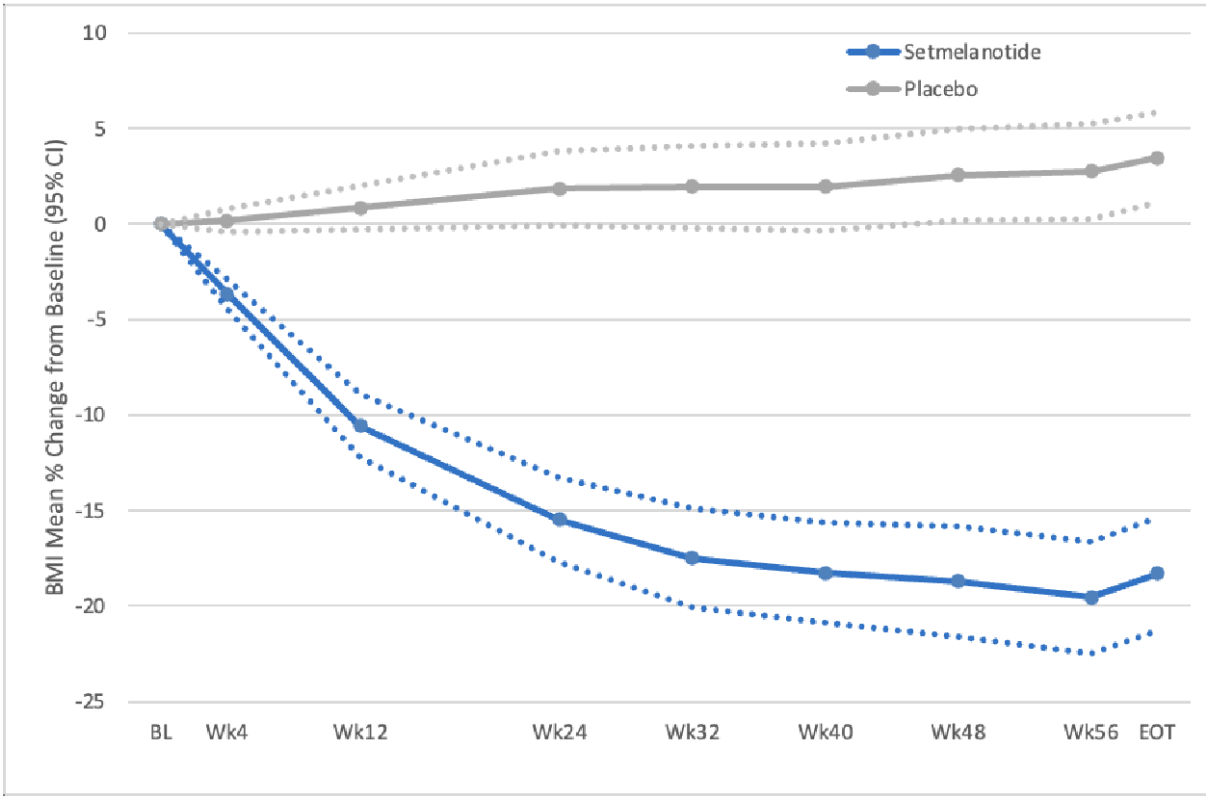
Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=81	Placebo N=39
Baseline	Actual	n	81	39
		Mean (SD)	35.73 (9.173)	36.78 (9.332)
		Median	33.27	37.35
		Min, Max	21.3, 69.2	21.3, 70.0
		95% CI	(33.70, 37.76)	(33.75, 39.80)
Primary Timepoint	Actual	n	73	37
		Mean (SD)	28.62 (7.394)	37.97 (10.057)
		Median	28.36	38.82
		Min, Max	15.9, 59.3	18.9, 70.2
		95% CI	(26.90, 30.35)	(34.62, 41.33)
	Change	n	73	37
		Mean (SD)	-7.00 (5.491)	1.25 (2.192)
		Median	-6.60	1.44
		Min, Max	-22.6, 2.9	-5.0, 6.6
		95% CI	(-8.28, -5.72)	(0.52, 1.98)
	Percent Change	n	73	37
		Mean (SD)	-18.79 (12.584)	3.13 (6.841)
		Median	-18.75	3.91
		Min, Max	-40.1, 9.7	-17.7, 17.6
		95% CI	(-21.73, -15.86)	(0.85, 5.41)
		n	73	37
		ANCOVA LSM (SE)	-18.69 (1.300)	3.29 (1.823)
		95% CI for the LSM	(-21.27, -16.11)	(-0.32, 6.91)
		LSM Difference (SE)	-21.98 (2.228)	
		95% CI of LSM Difference	-26.40, -17.56	
		p-value	<0.0001	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; SD = standard deviation; SE = standard error; ANCOVA = Analysis of Covariance.
Note: BMI is calculated as weight (kg) / height (m)^2.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the stratification factors of age group (≥18 years, ≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LS means, differences in LS means, corresponding CI and p-value are presented.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.1.1.6A

Setmelanotide 群では、プラセボ群と比較して BMI 低下の効果が一貫して認められ、この結果は GLP-1 受容体作動薬を併用又は過去に使用していた被験者、並びに年齢、性別、人種、民族及び地域別の解析でも同様に認められた（2.7.6.11.2.5.4 項）。

投与群別の BMI の平均変化率の推移を図 2.7.6.11-2 に示す。Setmelanotide の BMI に対する効果は投与開始から 4 週間以内（最も早い評価時点）と早期の段階から認められ、時間経過に伴って増強した。

図 2.7.6.11-2　評価時点ごとの BMI のベースラインからの平均変化率の推移
（Pivotal cohort、mITT 集団）



Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; EOT = end of treatment; mITT = modified intention-to-treat; Wk = week.
Note: dotted lines represent 95% CIs.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.1.1.7A.

2.7.6.11.2.1.4.2　主要な副次評価項目

主要な副次評価項目の統計学的検定は、事前に規定した階層順に従って実施した。試験は、両側 0.05 の有意水準でのステップダウン検定手順に基づいて、3 つの有効性の重要な副次評価項目で統計学的な有意水準に到達した。

2.7.6.11.2.1.4.2.1　BMI（18 歳以上）又は BMI Z スコア（18 歳未満）のベースラインからの臨床的に意味のある低下を示した被験者の割合

第 1 の主要な副次評価項目は、臨床的に意味のある変化とみなされる BMI がベースラインからの 5%以上低下（18 歳以上）又は BMI Z スコアがベースラインから 0.2 ポイント以上低下（18 歳未満）した被験者の割合であった。BMI の変化率で示された強い効果と一致して、治療レジメンで 52 週間投与後にこの評価項目を満たした被験者の割合は、プラセボ群（20.9%）と比較して setmelanotide 群（82.73%）で統計学的に有意（p<0.0001）に高かった。この評価項目を満たした setmelanotide 群又はプラセボ群の被験者の割合を表 2.7.6.11-5 に示す。

表 2.7.6.11-5 BMI がベースラインから 5%以上低下（18 歳以上）又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下（18 歳未満）した被験者の割合（Pivotal Cohort、mITT 集団）

	Statistic	Setmelanotide N=81	Placebo N=39
Adult Patients with ≥5% Reduction in BMI or Pediatric Patients with ≥0.2 BMI Z-Score Reduction	Estimated % 95% CI	82.73 74.13, 91.33	20.90 8.01, 33.78
	Risk Difference (SE) [a] Risk Difference 95% CI [a] p-value [a]	62.53 (7.393) 48.04, 77.02 <0.0001	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; SE = standard error.
[a] The Binomial proportions for MI was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese). For each MI dataset, the COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate of the risk difference of success (setmelanotide minus placebo) over all stratification factors with its 95% CI. Rubin's Rule (PROC MIANALYZE) was used to provide the overall estimates of risk differences, corresponding CI and p-value.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.2.1.1A

より厳格な閾値である BMI が 10%以上低下（18 歳以上）又は BMI Z スコアが 0.5 ポイント以上低下（18 歳未満）を用いた事後解析を実施したところ、setmelanotide 群では 69.32%及びプラセボ群では 10.41%がこの評価項目を満たした（p<0.0001、Adhoc Table 2）。

2.7.6.11.2.1.4.2.2 BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合

第 2 の主要な副次評価項目は、臨床的に意味のある変化とみなされる BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合であった。治療レジメンで 52 週間投与後にこの評価項目を満たした被験者の割合は、プラセボ群（10.41%）と比較して setmelanotide 群（79.53%）では統計学的に有意（p<0.0001）に高かった。

表 2.7.6.11-6 治療レジメンで 52 週間投与後に BMI が 5%以上低下した被験者の割合（Pivotal Cohort、mITT 集団）

	Statistic	Setmelanotide N=81	Placebo N=39
Patients with ≥5% Reduction in BMI from Baseline After 52 weeks on Therapeutic Regimen	Estimated % 95% CI	79.53 70.60, 88.47	10.41 0.75, 20.07
	Risk Difference (SE) [a] Risk Difference 95% CI [a] p-value [a]	69.07 (6.695) 55.95, 82.19 <0.0001	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; SE = standard error.
[a] The Binomial proportions for MI was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese). For each MI dataset, the COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate of the risk difference of success (setmelanotide minus placebo) over all stratification factors with its 95% CI. Rubin's Rule (PROC MIANALYZE) was used to provide the overall estimates of risk differences, corresponding CI and p-value
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.2.1.4A

重要な点として、臨床的に意味のある BMI の低下が得られた被験者の割合で示された setmelanotide の顕著かつ統計学的に有意な効果は、より厳格な閾値である 10%（事前に規定した

解析)、15%（事後解析）及び 20%（事後解析）を用いた解析でも同様に認められた。

Setmelanotide 群では BMI がベースラインから 10%以上低下した被験者の割合が 63.02%であったのに対して、プラセボ群ではわずか 5.18%であった（p<0.0001、表 2.7.6.11-7)。同様に、setmelanotide 群では BMI がベースラインから 15%以上低下した被験者の割合が 50.64%であったのに対して、プラセボ群ではわずか 2.59%であった（p<0.0001)。また、setmelanotide 群では BMI がベースラインから 20%以上低下した被験者の割合が 43.21%に到達したのに対して、プラセボ群では 0%であった（p<0.0001)。BMI に対する Setmelanotide の一貫した効果を図 2.7.6.11-3 に示す。

表 2.7.6.11-7　治療レジメンで 52 週間投与後に BMI がベースラインから 10%以上、15%以上又は 20%以上低下した被験者の割合（Pivotal Cohort、mITT 集団）

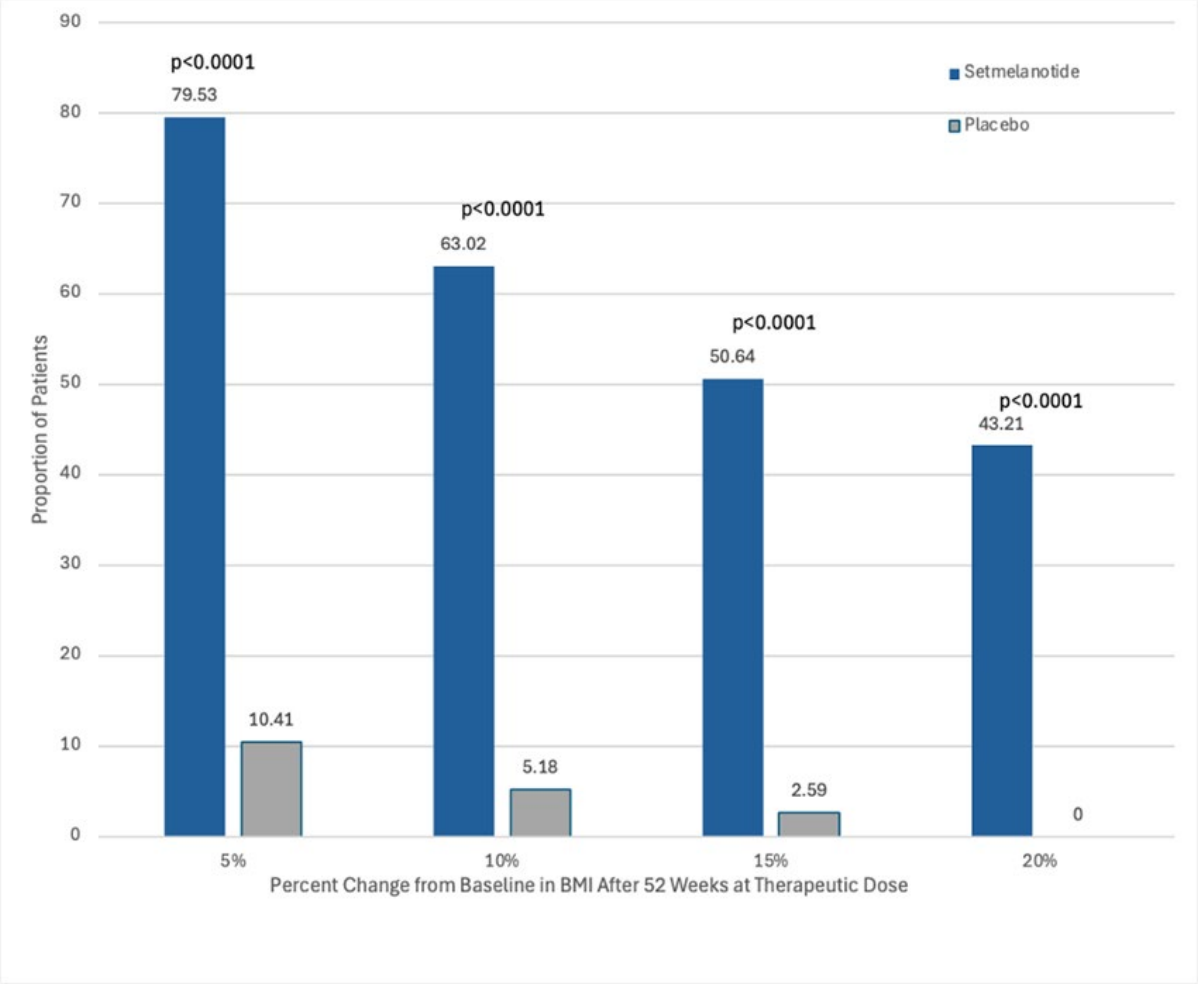
	Statistic	Setmelanotide N=81	Placebo N=39
Patients with **≥10%** Reduction in BMI from Baseline After 52 weeks on Therapeutic Regimen	Estimated % 95% CI	63.02 52.50, 73.55	5.18 0.00, 12.17
	Risk Difference (SE) [a] Risk Difference 95% CI [a] p-value [a]	57.97 (6.369) 45.49, 70.45 <0.0001	
Patients with **≥15%** Reduction in BMI from Baseline After 52 weeks on Therapeutic Regimen	Estimated % 95% CI	50.64 39.75, 61.54	2.59 0.00, 7.60
	Risk Difference (SE) [a] Risk Difference 95% CI [a] p-value [a]	47.96 (6.148) 35.91, 60.01 <0.0001	
Patients with **≥20%** Reduction in BMI from Baseline After 52 weeks on Therapeutic Regimen	Estimated % 95% CI	43.21 32.24, 54.69	0.00 0.00, 9.03
	Risk Difference (SE) [a] Risk Difference 95% CI [a] p-value [a]	43.36 (5.511) 32.56, 54.16 <0.0001	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; SE = standard error.

[a] The Binomial proportions for MI was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese). For each MI dataset, the COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate of the risk difference of success (setmelanotide minus placebo) over all stratification factors with its 95% CI. Rubin's Rule (PROC MIANALYZE) was used to provide the overall estimates of risk differences, corresponding CI and p-value

Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.3.3.1A (≥10% reduction in BMI), Table 14.2.2.1.8A (≥15% reduction in BMI), and Table 14.2.2.1.9A (≥20% reduction in BMI).

図 2.7.6.11-3　　治療レジメンで 52 週間投与後に BMI がベースラインから 5%以上、10%以上、15%以上又は 20%以上低下した被験者の割合（Pivotal Cohort、mITT 集団）



Abbreviations: BMI = body mass index; mITT = modified intention-to-treat.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.2.1.4A (≥5% reduction in BMI), Table 14.2.3.3.1A (≥10% reduction in BMI), Table 14.2.2.1.8A (≥15% reduction in BMI) and Table 14.2.2.1.9A (≥20% reduction in BMI).

2.7.6.11.2.1.4.2.3　　日次空腹感スコアのベースラインからの平均変化量

第 3 の主要な副次評価項目は、Pivotal Cohort の 12 歳以上の被験者に対して、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後の日次最大空腹感スコアの 1 週間の平均値のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較することであった。日次最高空腹感スコアの 1 週間の平均値とベースラインからの平均変化量の推移を表 2.7.6.11-8 に示す。

日次最大空腹感スコアの 1 週間の LS 平均値は、プラセボ群（−1.45）と比較して setmelanotide 群（−2.73）では有意に低かった（p=0.0086）。なお、12 歳以上の被験者では、これらの項目の 1～2 ポイントの低下は、稀な MC4R 経路疾患患者での臨床的に意味のある患者内変化の閾値と推定されている。

表 2.7.6.11-8　治療レジメンで 52 週間投与後の日次最大空腹感スコアの 1 週間の平均値のベースラインからの平均変化量（12 歳以上、Pivotal Cohort、mITT 集団）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=61	Placebo N=28
MOST HUNGER				
Baseline	Actual	n	57	24
		Mean (SD)	6.77 (2.322)	7.23 (2.114)
		Median	7.43	7.93
		Min, Max	0.0, 10.0	1.1, 10.0
		95% CI	(6.15, 7.38)	(6.34, 8.13)
After 52 Weeks at a Therapeutic Regimen	Actual	n	57	24
		Mean (SD)	4.08 (2.339)	5.64 (2.223)
		Median	3.97	5.95
		Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 9.0
		95% CI	(3.43, 4.73)	(4.74, 6.54)
	Change	n	57	24
		Mean (SD)	-2.69 (2.265)	-1.59 (1.705)
		Median	-2.45	-1.23
		Min, Max	-7.8, 2.1	-5.0, 1.3
		95% CI	(-3.32, -2.06)	(-2.29, -0.90)
		n	57	24
		ANCOVA LSM (SE)	-2.73 (0.279)	-1.45 (0.399)
		95% CI for the LSM	(-3.28, -2.18)	(-2.23, -0.67)
		LSM Difference (SE)	-1.28 (0.486)	
		95% CI of LSM Difference	-2.23, -0.33	
		p-value	0.0086	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; SD = standard deviation; SE = standard error.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the Baseline weekly average hunger score, stratification factors of age group (≥18 years, and ≥12 and <18 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Rubin's Rule was used to provide the overall estimates of differences in LSMs, corresponding CI and p-value.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.2.2.1A-erratum.

6 歳以上 12 歳未満の被験者を対象に Hunger Questions for Patients 6 to <12 Years of Age© （Version 1.0）を用いて評価したところ、同様の結果が得られた（m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.2.2.5A-erratum）。

2.7.6.11.2.1.4.3　その他の副次評価項目

2.7.6.11.2.1.4.3.1　過食症状複合スコアのベースラインからの平均変化量

12 歳以上の被験者（自己報告）及び自己報告できない 12 歳未満の被験者（介護者評価）における過食症状複合スコア及びその推移をそれぞれ表 2.7.6.11-9 表 2.7.6.11-10 に示す。

いずれの被験者集団でも、治療レジメンで 52 週間投与後、setmelanotide 群ではプラセボ群と比較して過食症状複合スコアの統計学的に有意な減少が認められた（p≤0.0028）。このスケールのスコアは 0 から 2 の範囲であり、スコアが高いほど過食を示す。

表 2.7.6.11-9　治療レジメンで 52 週間投与後の 1 週間の過食症状複合スコアの平均値のベースラインからの平均変化量（12 歳以上、Pivotal Cohort、mITT 集団）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=61	Placebo N=28
Baseline	Actual	n	54	21
		Mean (SD)	0.42 (0.331)	0.32 (0.254)
		Median	0.40	0.25
		Min, Max	0.0, 1.1	0.0, 0.8
		95% CI	(0.33,0.51)	(0.20,0.43)
After 52 Weeks at a Therapeutic Regimen	Actual	n	34	19
		Mean (SD)	0.06 (0.114)	0.24 (0.270)
		Median	0.00	0.13
		Min, Max	0.0, 0.5	0.0, 0.8
		95% CI	(0.02,0.10)	(0.11,0.37)
	Change	n	33	16
		Mean (SD)	-0.32 (0.301)	-0.11 (0.281)
		Median	-0.33	-0.10
		Min, Max	-1.1, 0.3	-0.6, 0.4
		95% CI	(-0.43,-0.21)	(-0.26,0.04)
		n	33	16
		ANCOVA LSM (SE)	-0.30 (0.029)	-0.14 (0.042)
		95% CI for the LSM	(-0.36,-0.25)	(-0.23,-0.06)
		LSM Difference (SE)	-0.16 (0.051)	
		95% CI of LSM Difference	-0.27,-0.06	
		p-value	0.0028	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; SD = standard deviation; SE = standard error.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the Baseline Weekly Averaged Composite Score, stratification factors of age group (≥18 years, and ≥12 and <18 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LSMs, differences in LSMs, corresponding CI and p-value are presented.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.3.2.1A-erratum.

表 2.7.6.11-10　治療レジメンで 52 週間投与後の 1 週間の過食症状複合スコアの平均値のベースラインからの平均変化量（自己報告できない被験者、Pivotal Cohort、mITT 集団）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=81	Placebo N=39
Baseline	Actual	n	24	14
		Mean (SD)	0.79 (0.475)	0.74 (0.428)
		Median	0.76	0.73
		Min, Max	0.1, 2.0	0.0, 1.6
		95% CI	(0.59,0.99)	(0.49,0.98)
After 52 Weeks at a Therapeutic Regimen	Actual	n	24	12
		Mean (SD)	0.18 (0.231)	0.54 (0.428)
		Median	0.01	0.57
		Min, Max	0.0, 0.7	0.0, 1.2
		95% CI	(0.08,0.28)	(0.27,0.81)
	Change	n	23	11
		Mean (SD)	-0.63 (0.394)	-0.18 (0.451)
		Median	-0.56	-0.31
		Min, Max	-1.3, 0.0	-0.8, 0.7
		95% CI	(-0.80,-0.46)	(-0.48,0.12)
		n	23	11
		ANCOVA LSM (SE)	-0.65 (0.086)	-0.24 (0.105)
		95% CI for the LSM	(-0.83,-0.48)	(-0.46,-0.03)
		LSM Difference (SE)	-0.41 (0.104)	
		95% CI of LSM Difference	-0.62,-0.20	
		p-value	0.0004	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; SD = standard deviation; SE = standard error.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the Baseline Weekly Averaged Composite Score, stratification factors of age group (≥18 years, and ≥12 and <18 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LSMs, differences in LSMs, corresponding CI and p-value are presented.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.3.2.2A-erratum.

2.7.6.11.2.1.4.3.2　18 歳未満の被験者での BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量

18 歳未満の被験者での BMI Z スコア及びそのベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-11 に示す。治療レジメンで setmelanotide を 52 週間後、18 歳未満の被験者での BMI Z スコアは、setmelanotide 群（−1.47）ではプラセボ群（−0.12）と比較して統計学的に有意に低下した（p<0.0001）。なお、BMI Z スコアの 0.2 以上の変化を臨床的に意味があるとみなした（USPSTF 2017）。

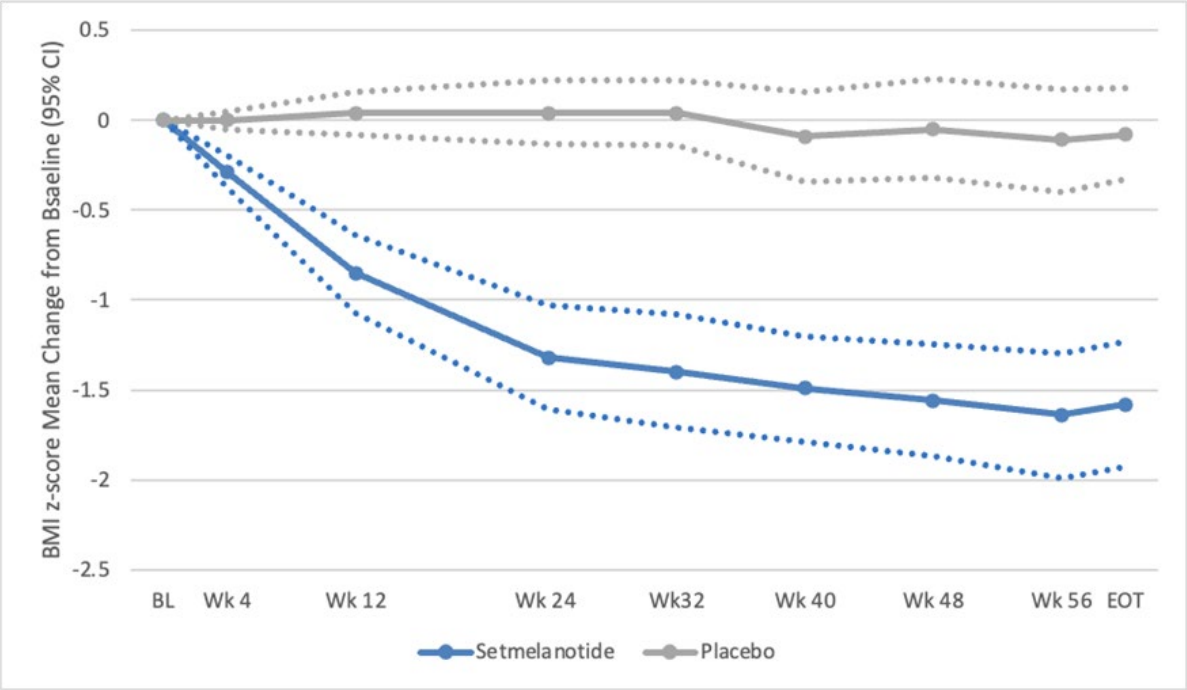
表 2.7.6.11-11　治療レジメンで 52 週間投与後の BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量（18 歳未満、Pivotal Cohort、mITT 集団）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=48	Placebo N=23
Baseline	Actual	n	48	23
		Mean (SD)	3.72 (1.810)	3.37 (1.294)
		Median	3.06	3.18
		Min, Max	2.0, 10.4	1.9, 7.5
		95% CI	(3.19, 4.25)	(2.81, 3.93)
After 52 Weeks at a Therapeutic Regimen	Actual	n	45	23
		Mean (SD)	2.28 (1.619)	3.31 (1.323)
		Median	2.21	3.36
		Min, Max	-1.0, 7.3	1.2, 6.2
		95% CI	(1.81, 2.75)	(2.77, 3.85)
	Change	n	45	23
		Mean (SD)	-1.46 (1.145)	-0.06 (0.578)
		Median	-1.26	0.11
		Min, Max	-3.9, 0.6	-1.3, 1.0
		95% CI	(-1.79, -1.12)	(-0.30, 0.18)
		n	45	23
		ANCOVA LSM (SE)	-1.47 (0.129)	-0.12 (0.180)
		95% CI for the LSM	(-1.72, -1.22)	(-0.47, 0.23)
		LSM Difference (SE)	-1.35 (0.222)	
		95% CI of LSM Difference	-1.79, -0.92	
		p-value	<0.0001	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; SD = standard deviation; SE = standard error.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the Baseline measurements, stratification factors of age group (≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Rubin's Rule was used to provide the overall estimates of differences in LSMs, corresponding CI and p-value.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.3.6.1A

18 歳未満の被験者での BMI Z スコアの推移を図 2.7.6.11-4 示す。BMI に対する効果と同様に、setmelanotide の BMI Z スコアに対する効果も速やかで、投与開始から 4 週間（最も早い評価時点）以内に明らかな BMI Z スコアの低下が認められ、ベースラインからの変化は経時的に増大した。

図 2.7.6.11-4 評価時点ごとの BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量
（18 歳未満、Pivotal Cohort、mITT 集団）



Abbreviations: BL = baseline; BMI = body mass index; CI = confidence interval; EOT = end of treatment; mITT = modified intention-to-treat; Wk = week.
Note: dotted lines represent 95% CIs.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.2.1.7A

BMI の Z スコアのベースラインからの低下について、より厳格な閾値である 0.5 ポイント以上を用いた事後解析を実施したところ、setmelanotide 群の 77.82%の被験者及びプラセボ群の 17.65%の被験者がこの評価項目に到達した（p<0.0001、m5.3.5.1.1-1, CSR, Adhoc Table 9）。

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

Impact of Weight on Quality of Life for Clinical（IWQOL-Lite-CT）は 18 歳以上の成人における肥満の生活の質（QOL）に対する特定の影響を評価するために使用され、IWQOL-Kids は 11 歳以上 18 歳未満の被験者に使用された。いずれの質問票でも、スコアは 0 から 100 の範囲であり、スコアが高いほど QOL が良好であることを示した。成人及び小児の IWQOL 及びベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.11-12 に示す。

治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後、成人では IWQOL-Lite-CT 総スコア及び身体機能スコアの両方において（プラセボ群と比較して）統計学的に有意に改善した（p<0.0001）。なお、IWQOL-Lite-CT 総スコアで 16.6 ポイントの改善は意味がある変化とみなされている（Kolotkin 2021）。

成人と同様に、setmelanotide 群の小児でも体重の QOL を評価する IWQOL-Kids 総スコアは統計学的に有意に改善した（p=0.0027）。この評価指標では、4.8 以上の変化を臨床的に意味のある

変化とみなしている（Modi 2010）。

表 2.7.6.11-12　治療レジメンで 52 週間投与後の IWQOL スコアのベースラインからの平均変化量（成人［18 歳以上］、小児［11 歳以上 18 歳未満］、Pivotal Cohort、mITT 集団）

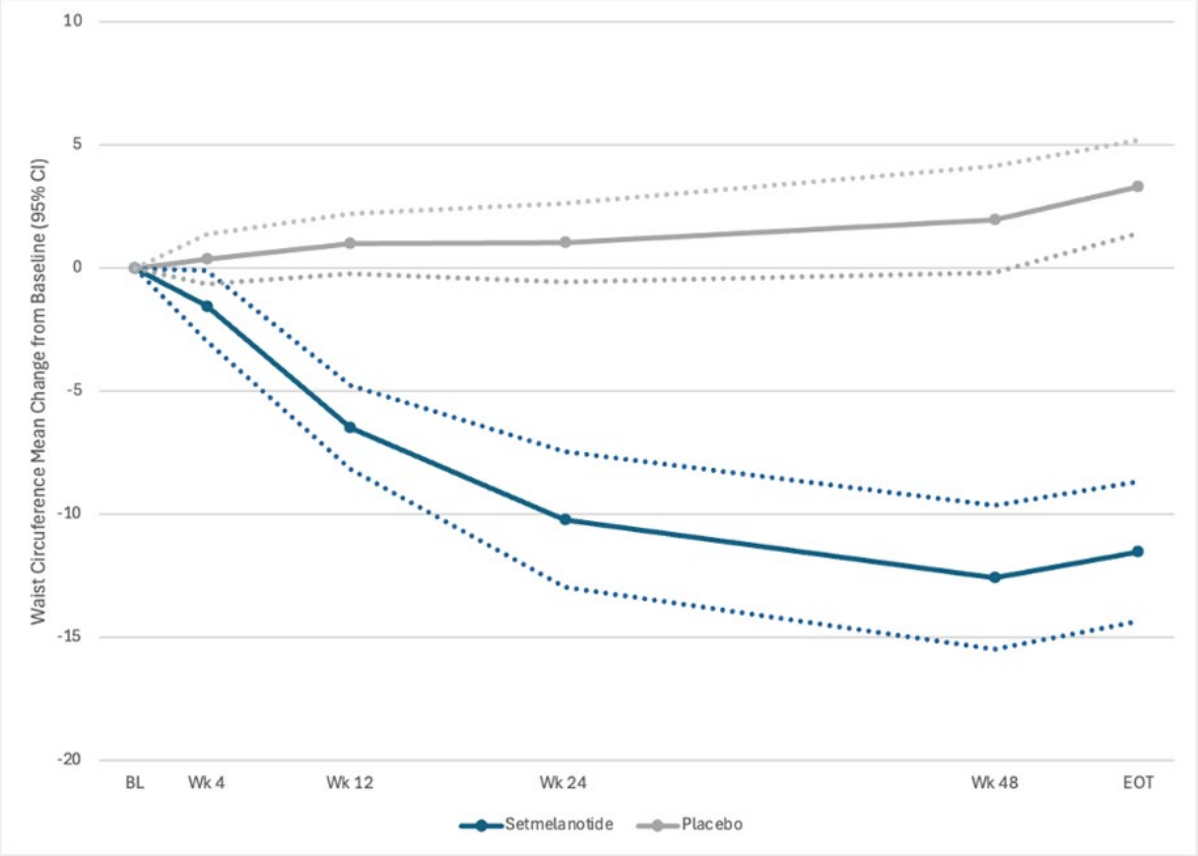
Adult Patients ≥18 Years (IWQOL-Lite-CT)			
Mean Change in Total Scores After 52 weeks on Therapeutic Regimen - ≥18 years olds	**Statistic**	**Setmelanotide N=33**	**Placebo N=16**
	N ANCOVA LSM (SE) [a] 95% CI	25 32.04 (3.059) (25.83, 38.25)	13 3.00 (4.249) (-5.62, 11.63)
	LSM Difference (SE) 95% CI p-value	29.04 (5.248) 18.38, 39.69 <0.0001	
Mean Change in Physical Function Scores After 52 weeks on Therapeutic Regimen - ≥18 years olds	N ANCOVA LSM (SE) [a] 95% CI	25 31.32 (3.702) (23.80, 38.84)	13 -4.46 (5.145) (-14.91, 5.98)
	LSM Difference (SE) 95% CI p-value	35.78 (6.357) 22.88, 48.69 <0.0001	
Pediatric Patients 11<18 Years (IWQOL-Kids)			
Mean Change in Reported Total Scores After 52 weeks on Therapeutic Regimen - <18 years olds	**Statistic**	**Setmelanotide N=48**	**Placebo N=23**
	N ANCOVA LSM (SE) [b] 95% CI	17 22.05 (4.708) (12.34, 31.77)	11 7.92 (4.001) (-0.34, 16.18)
	LSM Difference (SE) 95% CI p-value	14.13 (4.222) 5.42, 22.85 0.0027	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; SE = standard error.
[a] ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the baseline measurements, and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LS means, differences in LS means, corresponding CI and p-value are presented.
[b] ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the baseline measurements, stratification factors of age group (≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LS means, differences in LS means, corresponding CI and p-value are presented.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.3.9.1A-erratum (IWQOL-Lite-CT); Table 14.2.3.9.2A-erratum (IWQOL-Kids)

2.7.6.11.2.1.4.3.4　腹囲のベースラインからの変化量の平均値

治療レジメンで setmelanotide を 52 週間後、プラセボ群の被験者（3.85 cm 増加）と比較して統計学的に有意（p<0.0001）な腹囲の減少（−11.58 cm）が認められた（m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.3.10.1A）。Setmelanotide による腹囲の減少効果の推移を図 2.7.6.11-5 に示す。

図 2.7.6.11-5　　評価時点ごとの腹囲のベースラインからの平均変化量の推移
（Pivotal Cohort、mITT 集団）



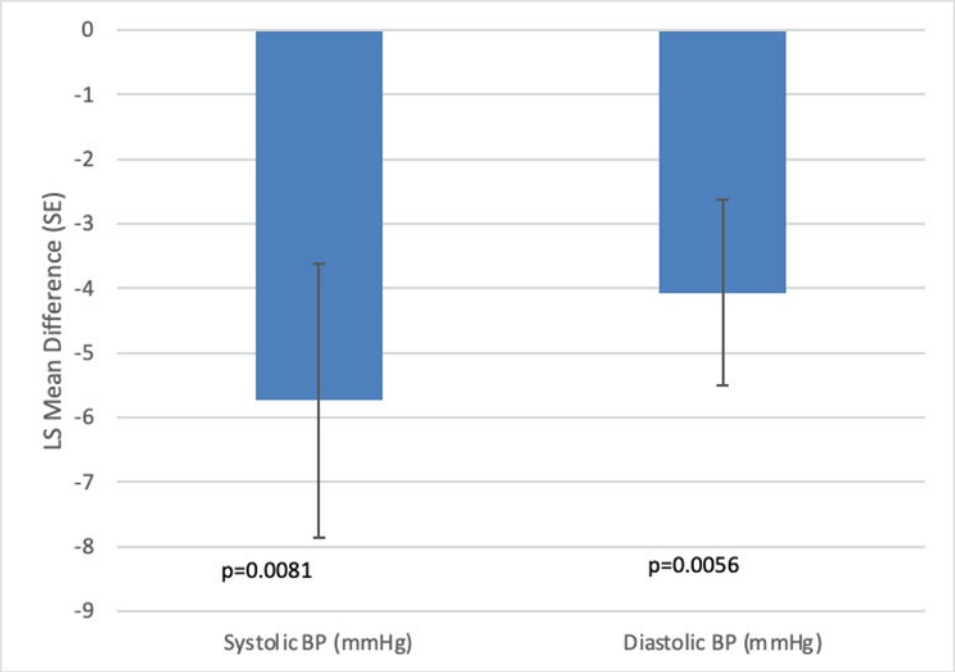
Abbreviations: CI = confidence interval; mITT = modified intention-to-treat.
Note: Dotted lines represent 95% CIs.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.3.10.2A

2.7.6.11.2.1.4.3.5　　心代謝パラメーターのベースラインからの平均変化量

治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したときの、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の LS 平均値の Setmelanotide 群とプラセボ群の差を図 2.7.6.11-6 に示す。

治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後、Setmelanotide 群ではプラセボと比較して、収縮期及び拡張期血圧の両方で統計学的に有意な低下が認められた。

図 2.7.6.11-6　治療レジメンで 52 週間投与後のプラセボ群との血圧に対する治療効果の差（Pivotal Cohort、mITT 集団）

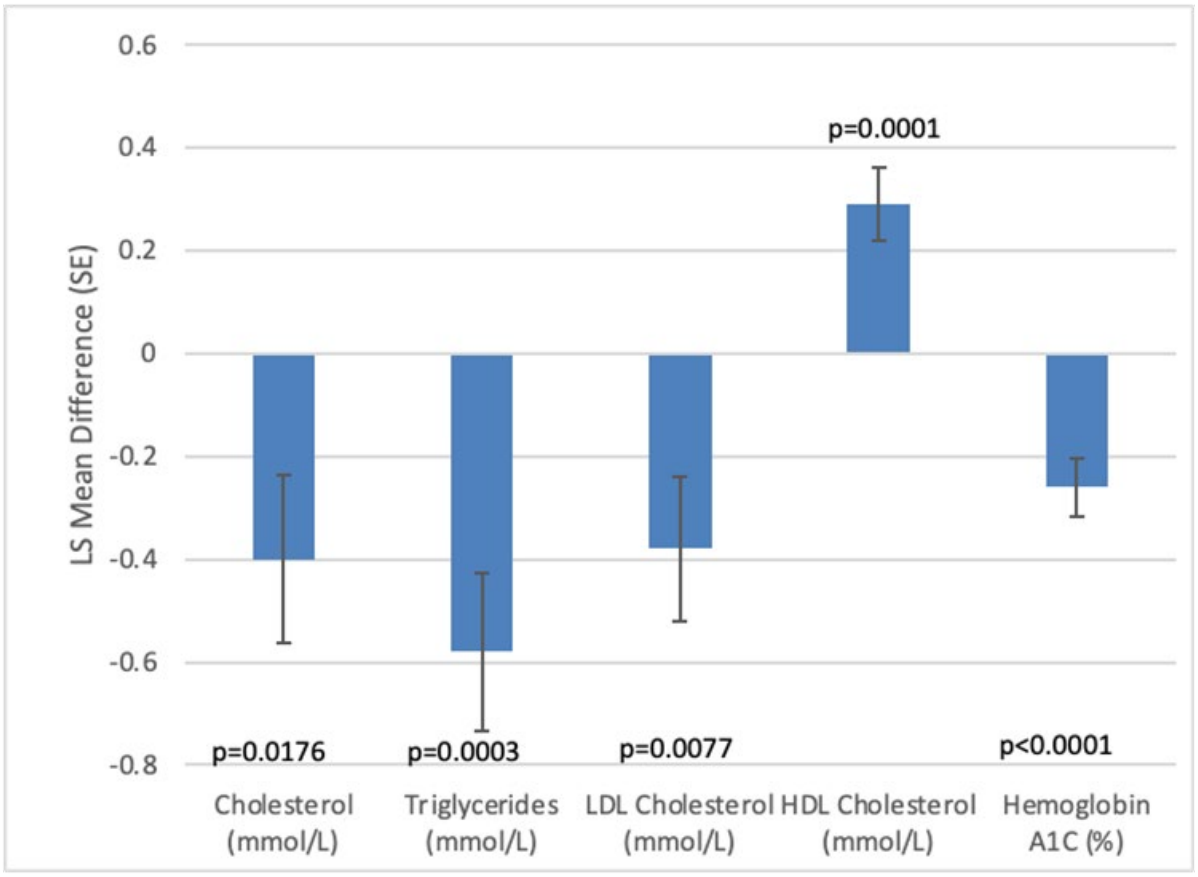


Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.3.11.1A

治療レジメンで Setmelanotide を 52 週間投与後の脂質及びヘモグロビン A1c（HbA1c）のベースラインからの変化量の LS 平均値の Setmelanotide 群とプラセボ群の差を図 2.7.6.11-7 に示す。

統計学的に有意で好ましい高密度リポタンパク質（HDL）コレステロールの増加を除き、脂質及び HbA1c のベースラインからの統計学的に有意な減少、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（LS 平均値の差：−7.46、p=0.0107）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（LS 平均値の差：−14.87、p=0.0051）の統計学的に有意な減少も認められた。

図 2.7.6.11-7　治療レジメンで 52 週間投与後の脂質及びヘモグロビン A1c に対するプラセボ群との治療効果の差（Pivotal Cohort、mITT 集団）



Abbreviations: mITT = modified intention-to-treat.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.3.11.1A

2.7.6.11.2.1.4.4　サブグループの検討

RM-493-040 の主要評価項目及び有効性の重要な副次評価項目について、年齢（12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人、その他）、民族（ヒスパニック／ラテン系、非ヒスパニック／非ラテン系）及び地域（北米、欧州、日本）のサブグループ解析を実施した。

重要な点として、有効性の主要評価項目（BMI のベースラインからの平均変化率）に対する治療レジメンでの setmelanotide の 52 週間投与の効果は、年齢、性別、人種、民族及び地域のサブグループ解析でも同様の結果が得られた（m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.2.1.1.1A1、Table 14.2.1.1.1A2、Table 14.2.1.1.1A3、Table 14.2.1.1.1A4、Table 14.2.1.1.1A6）。

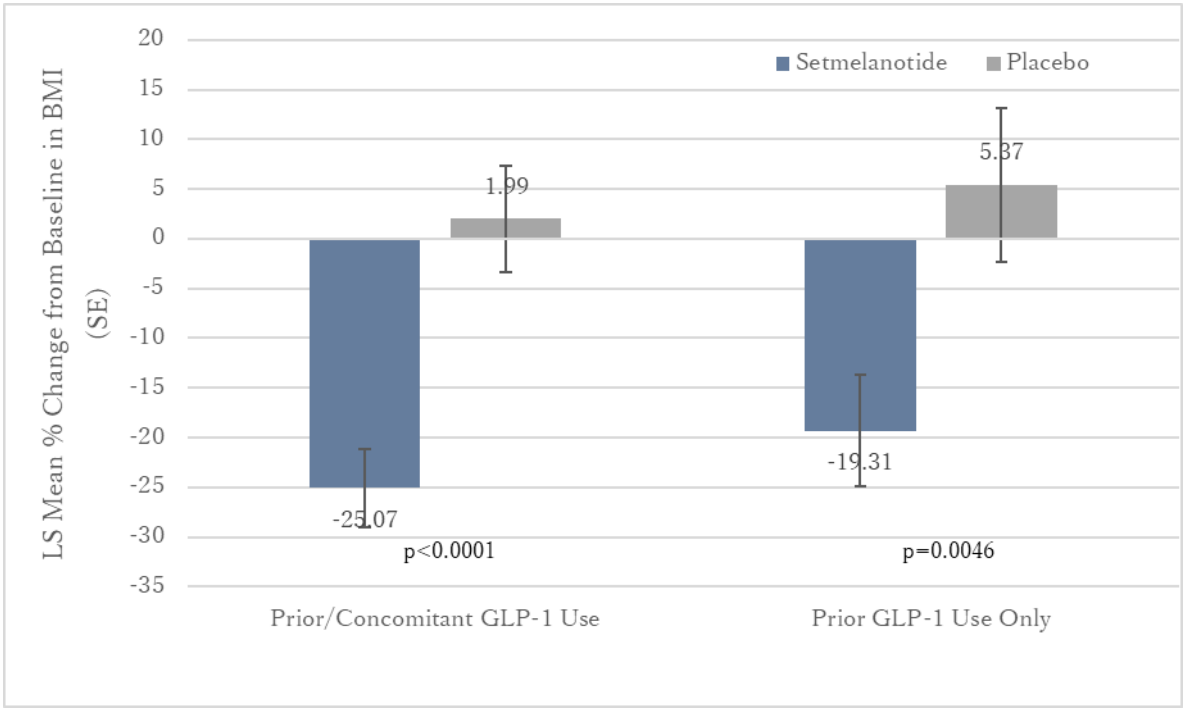
HO は従来の肥満に対する一般的な介入にあまり反応しないが、視床下部とは独立したメカニズムで作用する GLP-1 受容体作動薬は一部の患者に何らかの効果をもたらす可能性がある。後天性 HO 患者を対象とした 10 件の研究（症例報告 5 件、症例集積研究 4 件、及び無作為化対照試験 1 件）を含む既存文献の PRISMA に準拠した近年のレビューでは、GLP-1 受容体アゴニスト（エキセナチド、リラグルチド、及び／又はデュラグルチド）の投与を受けた一部の患者で

測定可能な体重減少が認められたことが明らかになった。体重データを有する 28 例中 24 例で平均体重（SD）の減少［−7.4 kg（7.92）］が認められ、BMI データを有する 12 例中 11 例で BMI のベースラインからの低下（−26%～−7.1%の範囲）が認められた（Ng 2024）。

これらのデータを踏まえると、RM-493-040 試験の後天性 HO 患者に対する setmelanotide の効果に及ぼす前治療及び併用薬としての GLP-1 の潜在的影響を検討することが重要であった。RM-493-040 試験はこのような相互作用を正式に評価する検出力を有していなかったが、データの事後評価によって、31 例中 15 例が試験前及び試験期間中に GLP-1 を服用し、16 例が試験前のみ GLP-1 を服用していたことが明らかになった。

（1）試験前及び試験期間中に GLP-1 を使用した患者及び（2）試験参加前のみ GLP-1 を使用していた患者を対象に、治療レジメンで setmelanotide 又はプラセボを 52 週間投与した後の BMI のベースラインからの平均変化率を図 2.7.6.11-8 に示す。GLP-1 の前治療／併用の有無にかかわらず、体重減少に対する setmelanotide の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある効果が認められた。

図 2.7.6.11-8　GLP-1 作動薬の有無別の治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率（最小二乗平均値）の比較（Pivotal Cohort、mITT 集団）



Abbreviations: BMI = body mass index; GLP -1 = glucagon-like peptide-1; LSM = least squares mean; mITT = modified intention-to-treat.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Ad hoc Table 1.2 and Ad hoc Table 1.3

2.7.6.11.2.1.5　安全性の結果

安全性の結果は、データカットオフ日時点で EOT 来院に到達していなかった被験者を含む全被験者コホートの結果を示した。安全性解析には安全性解析集団を用いた。

2.7.6.11.2.1.5.1 有害事象

有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.11-13 に示す。

本試験では大部分の被験者（97.2%）に有害事象が認められ、81.7%の被験者に治験薬と関連のある有害事象が認められた。重篤な有害事象は 20.4%の被験者に認められ、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、setmelanotide 群の 1 例（入院に至った高ナトリウム血症）のみであった。病歴にてんかん発作障害を有する setmelanotide 群の 1 例が、二重盲検期に制御不能な痙攣発作のため死亡したが、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。毛様粘液性星細胞腫、頭蓋放射線照射、尿崩症及び脱水の病歴を有する別の setmelanotide 群の 1 例が、虚血性脳卒中により死亡したが、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。本死亡はブリッジング来院期間中に発現したため、要約表には含まれない。9 例が有害事象のため治験薬を早期に中止し、4 例が有害事象のために試験を中止した。有害事象のために治験薬を中止した被験者の割合は両群間で同程度であった。悪心及び嘔吐の発現割合は、プラセボ群と比較して setmelanotide 群で高かったが、下痢の発現割合は同程度であった。

表 2.7.6.11-13 有害事象の発現状況（全被験者コホート、安全性解析集団）

Parameter	Setmelanotide N=94 n(%)	Placebo N=48 n(%)	Overall N=142 n(%)
At Least 1 TEAE	94 (100.0)	44 (91.7)	138 (97.2)
At Least 1 Drug-Related TEAE	83 (88.3)	33 (68.8)	116 (81.7)
At Least 1 Serious TEAE	26 (27.7)	3 (6.3)	29 (20.4)
At Least 1 Drug-Related Serious TEAE	1 (1.1)	0	1 (0.7)
At Least 1 TEAE Leading to Study Drug Withdrawal	6 (6.4)	3 (6.3)	9 (6.3)
At Least 1 TEAE Which Resulted in Death	1 (1.1)	0	1 (0.7)
At Least 1 TEAE Leading to Study Discontinued	4 (4.3)	0	4 (2.8)
At Least 1 AESI	65 (69.1)	22 (45.8)	87 (61.3)
Nausea	50 (53.2)	13 (27.1)	63 (44.4)
Vomiting	36 (38.3)	9 (18.8)	45 (31.7)
Diarrhea	19 (20.2)	10 (20.8)	29 (20.4)

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of Patients; n = number of Patients with the given system organ class/preferred term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: AEs are coded using MedDRA version 27.1. AE severity is coded using CTCAE version 5.0.
TEAE is defined as an AE with onset after the administration of study medication through the end of the study (14 days after last dose administered); any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related by the Investigator through the end of the study, or any event deemed to be related to study drug exposure. AE with missing relation are considered as drug-related.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.3.1.1A.

比較的よくみられた有害事象

SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象（5 例以上で発現）を表 2.7.6.11-14 に示す。

全体で 20%以上の被験者に発現した有害事象（悪心、皮膚色素過剰、頭痛、嘔吐、注射部位反応及び下痢）のうち、setmelanotide の既知の安全性プロファイルと一致する悪心、皮膚色素過剰及び嘔吐のみ、setmelanotide 群でより多く発現した。重要な点として、setmelanotide と関連のある下痢、注射部位反応及び頭痛の発現割合は、プラセボ群及び setmelanotide 群で同程度であった。なお、本試験では成長及び発達又は神経認知／神経発達に関連する有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.11-14　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象（5 例以上に発現）（全被験者コホート、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide N=94 n (%)	Placebo N=48 n (%)	Overall N=142 n (%)
At Least 1 TEAE	94 (100.0)	44 (91.7)	138 (97.2)
胃腸障害	69 (73.4)	28 (58.3)	97 (68.3)
悪心	50 (53.2)	13 (27.1)	63 (44.4)
嘔吐	36 (38.3)	9 (18.8)	45 (31.7)
下痢	19 (20.2)	10 (20.8)	29 (20.4)
腹痛	12 (12.8)	6 (12.5)	18 (12.7)
便秘	11 (11.7)	3 (6.3)	14 (9.9)
上腹部痛	7 (7.4)	6 (12.5)	13 (9.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	57 (60.6)	33 (68.8)	90 (63.4)
注射部位反応	21 (22.3)	11 (22.9)	32 (22.5)
注射部位そう痒感	16 (17.0)	8 (16.7)	24 (16.9)
注射部位紅斑	16 (17.0)	6 (12.5)	22 (15.5)
注射部位疼痛	10 (10.6)	7 (14.6)	17 (12.0)
疲労	10 (10.6)	5 (10.4)	15 (10.6)
発熱	7 (7.4)	6 (12.5)	13 (9.2)
注射部位浮腫	7 (7.4)	4 (8.3)	11 (7.7)
注射部位硬結	8 (8.5)	2 (4.2)	10 (7.0)
インフルエンザ様疾患	6 (6.4)	3 (6.3)	9 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	60 (63.8)	18 (37.5)	78 (54.9)
皮膚色素過剰	52 (55.3)	4 (8.3)	56 (39.4)
感染症および寄生虫症	53 (56.4)	23 (47.9)	76 (53.5)
上気道感染	15 (16.0)	7 (14.6)	22 (15.5)
COVID-19	11 (11.7)	5 (10.4)	16 (11.3)
上咽頭炎	8 (8.5)	7 (14.6)	15 (10.6)
胃腸炎	8 (8.5)	1 (2.1)	9 (6.3)
インフルエンザ	5 (5.3)	4 (8.3)	9 (6.3)
副鼻腔炎	2 (2.1)	6 (12.5)	8 (5.6)
神経系障害	48 (51.1)	20 (41.7)	68 (47.9)
頭痛	34 (36.2)	15 (31.3)	49 (34.5)
浮動性めまい	11 (11.7)	2 (4.2)	13 (9.2)
精神障害	25 (26.6)	14 (29.2)	39 (27.5)
抑うつ症状	5 (5.3)	5 (10.4)	10 (7.0)

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide N=94 n (%)	Placebo N=48 n (%)	Overall N=142 n (%)
うつ病	5 (5.3)	3 (6.3)	8 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (25.5)	13 (27.1)	37 (26.1)
咳嗽	11 (11.7)	6 (12.5)	17 (12.0)
口腔咽頭痛	9 (9.6)	2 (4.2)	11 (7.7)
鼻閉	4 (4.3)	5 (10.4)	9 (6.3)
筋骨格系および結合組織障害	21 (22.3)	12 (25.0)	33 (23.2)
関節痛	6 (6.4)	2 (4.2)	8 (5.6)
代謝および栄養障害	22 (23.4)	7 (14.6)	29 (20.4)
食欲減退	10 (10.6)	1 (2.1)	11 (7.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	17 (18.1)	5 (10.4)	22 (15.5)
メラノサイト性母斑	14 (14.9)	3 (6.3)	17 (12.0)

Abbreviations: AE = Adverse event; N = number of Patients; n = number of Patients with the given system organ class/preferred term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are coded using the MedDRA version 27.1 or later.
A Patient is counted only once per system organ class and/or term.
TEAE is defined as an AE with onset after the administration of study medication through the end of the study (14 days after last dose administered); any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related by the Investigator through the end of the study, or any event deemed related to study drug exposure.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.3.1.2A.

治験薬と関連のある有害事象

安全性解析集団で比較的よくみられた治験薬と関連のある有害事象（2 例以上で発現）を表 2.7.6.11-15 に示す。

全体で 10%以上の被験者に認められた治験薬と関連のある有害事象（悪心、皮膚色素過剰、嘔吐、注射部位反応、注射部位紅斑、注射部位そう痒、頭痛、注射部位疼痛、下痢及びメラノサイト性母斑）のうち、悪心、皮膚色素過剰、嘔吐、及びメラノサイト性母斑のみが setmelanotide 群でより多く発現した。治験薬と関連のある頭痛も setmelanotide 群でより多く発現したが、全体の発現割合は両群間で同程度であった。Setmelanotide で意図した作用と一致して、食欲減退も setmelanotide 群でより多く認められた。重要な点として、治験薬と関連のある注射部位反応、注射部位そう痒、注射部位紅斑及び注射部位疼痛の発現割合は、両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.11-15 SOC 及び PT 別の治験薬と関連のある有害事象（2 例以上に発現）
（全被験者コホート、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide N=94 n(%)	Placebo N=48 n(%)	Overall N=142 n(%)
At Least 1 Treatment-Related TEAE	83 (88.3)	33 (68.8)	116 (81.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (55.3)	27 (56.3)	79 (55.6)
注射部位反応	21 (22.3)	11 (22.9)	32 (22.5)
注射部位そう痒感	15 (16.0)	8 (16.7)	23 (16.2)
注射部位紅斑	16 (17.0)	6 (12.5)	22 (15.5)
注射部位疼痛	10 (10.6)	7 (14.6)	17 (12.0)
注射部位浮腫	7 (7.4)	4 (8.3)	11 (7.7)
注射部位硬結	8 (8.5)	2 (4.2)	10 (7.0)
疲労	6 (6.4)	1 (2.1)	7 (4.9)
注射部位内出血	4 (4.3)	2 (4.2)	6 (4.2)
注射部位腫脹	5 (5.3)	1 (2.1)	6 (4.2)
注射部位腫瘤	1 (1.1)	2 (4.2)	3 (2.1)
胃腸障害	58 (61.7)	14 (29.2)	72 (50.7)
悪心	46 (48.9)	7 (14.6)	53 (37.3)
嘔吐	28 (29.8)	1 (2.1)	29 (20.4)
下痢	12 (12.8)	4 (8.3)	16 (11.3)
腹痛	6 (6.4)	3 (6.3)	9 (6.3)
便秘	6 (6.4)	2 (4.2)	8 (5.6)
上腹部痛	5 (5.3)	0	5 (3.5)
胃食道逆流性疾患	3 (3.2)	1 (2.1)	4 (2.8)
腹部膨満	2 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	53 (56.4)	5 (10.4)	58 (40.8)
皮膚色素過剰	50 (53.2)	1 (2.1)	51 (35.9)
皮膚変色	3 (3.2)	1 (2.1)	4 (2.8)
神経系障害	21 (22.3)	3 (6.3)	24 (16.9)
頭痛	17 (18.1)	2 (4.2)	19 (13.4)
浮動性めまい	5 (5.3)	1 (2.1)	6 (4.2)
代謝および栄養障害	16 (17.0)	2 (4.2)	18 (12.7)
食欲減退	10 (10.6)	1 (2.1)	11 (7.7)
低ナトリウム血症	4 (4.3)	1 (2.1)	5 (3.5)
高ナトリウム血症	3 (3.2)	0	3 (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）	13 (13.8)	2 (4.2)	15 (10.6)
メラノサイト性母斑	13 (13.8)	2 (4.2)	15 (10.6)
生殖系および乳房障害	12 (12.8)	2 (4.2)	14 (9.9)
勃起増強 [a]	4 (4.3)	1 (2.1)	5 (3.5)
生殖器痛	4 (4.3)	0	4 (2.8)
自発陰茎勃起 [a]	3 (3.2)	1 (2.1)	4 (2.8)
精神障害	7 (7.4)	2 (4.2)	9 (6.3)
睡眠障害	2 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)
臨床検査	6 (6.4)	1 (2.1)	7 (4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.2)	0	3 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.3)	2 (4.2)	6 (4.2)
関節痛	2 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)
筋肉痛	2 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)

Abbreviations: AE = Adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of Patients; n = number of Patients with the given system organ class/preferred term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Note: AEs are coded using the MedDRA version 27.1 or later.
A Patient is counted only once per system organ class and/or term.
TEAE is defined as an AE with onset after the administration of study medication through the end of the study (14 days after last dose administered); any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related by the Investigator through the end of the study, or any event deemed related to study drug exposure. AE with missing relation are considered as drug-related.
Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Events in All Patients Prior to Bridging visits by MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Analysis Set)
[a] There are 40 and 17 males in the setmelanotide and placebo groups, respectively. When the N for males is use as the denominator, 4/40 (10%) setmelanotide and 1/17 (5.9%) placebo-treated male patients experienced erection increased and 3/40 (7.5%) setmelanotide and 1/17 (5.9%) placebo-treated male patients experienced spontaneous penile erection.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.3.1.3A.

重症度別の有害事象

グレード 3 以上の有害事象を表 2.7.6.11-16 に示す。

グレード 3 以上の有害事象の発現割合は、プラセボ群（12.5%、6/48 例）と比較して setmelanotide 群（25.5%、24/94 例）で高かったが、ほとんどが 1 例のみの発現であり、治験薬と関連なしと評価された。グレード 3 以上の有害事象の大部分は重篤な有害事象としても報告されている。

表 2.7.6.11-16　グレード 3 以上の有害事象（全被験者コホート、安全性解析対象集団）

Preferred Term	Setmelanotide N=94 n(%)	Placebo N=48 n(%)	Overall N=142 n(%)
悪心	2 (2.1)	0	2 (1.4)
嘔吐	1 (1.1)	2 (4.2)	3 (2.1)
下痢	0	1 (2.1)	1 (0.7)
腹痛	2 (2.1)	0	2 (1.4)
カテーテル留置部位びらん	1 (1.1)	0	1 (0.7)
胃腸炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)
蜂巣炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)
虫垂炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)
ノロウイルス感染	1 (1.1)	0	1 (0.7)
腎盂腎炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)
失神寸前の状態	2 (2.1)	0	2 (1.4)
痙攣発作	1 (1.1)	0	1 (0.7)
意識変容状態	1 (1.1)	0	1 (0.7)
頚動脈瘤	0	1 (2.1)	1 (0.7)
大脳動脈狭窄	1 (1.1)	0	1 (0.7)
片頭痛発作重積	0	1 (2.1)	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.1)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	0	1 (0.7)
血中ナトリウム異常	1 (1.1)	0	1 (0.7)
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.1)	0	1 (0.7)
関節痛	1 (1.1)	0	1 (0.7)
膝関節変形	1 (1.1)	0	1 (0.7)
低ナトリウム血症	1 (1.1)	0	1 (0.7)
高ナトリウム血症	2 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)
脱水	1 (1.1)	0	1 (0.7)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.1)	1 (0.7)
脳振盪	1 (1.1)	0	1 (0.7)
霧視	1 (1.1)	0	1 (0.7)

Preferred Term	Setmelanotide N=94 n(%)	Placebo N=48 n(%)	Overall N=142 n(%)
網膜剥離	0	1 (2.1)	1 (0.7)
副腎機能不全	3 (3.2)	0	3 (2.1)
急性副腎皮質機能不全	2 (2.1)	0	2 (1.4)
アナフィラキシー反応	1 (1.1)	0	1 (0.7)
高血圧	1 (1.1)	0	1 (0.7)
胆嚢炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)

Abbreviations: AE = adverse event; N = number of Patients; n = number of Patients with the given system organ class/preferred term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are coded using the MedDRA version 27.1 or later.
A Patient is counted only once per system organ class and/or term.
TEAE is defined as an AE with onset after the administration of study medication through the end of the study (14 days after last dose administered); any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related by the Investigator through the end of the study, or any event deemed related to study drug exposure.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.3.1.2A1.

死亡

setmelanotide 群で 2 例が、有害事象のため試験中に死亡したが、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。1 例はてんかん発作障害の病歴を有し、試験の二重盲検期に制御不能な発作により死亡した。もう 1 例は毛様粘液性星細胞腫、頭蓋放射線照射、尿崩症及び脱水の病歴を有し、ブリッジング来院期間中に虚血性脳卒中により死亡した（m5.3.5.1.1-1, CSR, Section 14.3.3）。

その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.11-17 示す。

重篤な有害事象の発現割合は setmelanotide 群で高かったが、ほとんどが 1 例のみの発現であった。両投与群で発現割合が同程度であった重篤な有害事象は、嘔吐、悪心及び頭痛を除き、setmelanotide の安全性プロファイルに含まれなかった。また、setmelanotide 群の 1 例に発現した高ナトリウム血症（m5.3.5.1.1-1, CSR,Table 14.3.1.5A）を除き、いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと評価された。

重篤な有害事象には、COVID-19、蜂巣炎、副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、及びナトリウムレベル異常（高／低ナトリウム血症）が含まれた。Setmelanotide 群の 2 例に 3 件の蜂巣炎が発現したが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。蜂巣炎の 1 例は転倒後に発現し、もう 1 例は原因不明であった。

Setmelanotide 群の 5 例に 6 件の副腎機能不全又は急性副腎皮質機能不全が発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。この 5 例にはいずれも副腎機能不全／急性副腎皮質機能不全の病歴があった。いずれも setmelanotide に無作為化されたことは驚くべきことであるが、試験の対象となる患者集団で最もよくみられる腫瘍タイプである頭蓋咽頭腫患者の約 62%～95%が頭蓋咽頭腫自体又はその治療のための介入（主に外科手術）によってホルモン分泌不全症を発症することを考慮すると、この事象の発現は予期されたものであった（Zhou 2021）。

ナトリウム異常（高/低ナトリウム血症／血中ナトリウム異常）に関連する重篤な有害事象が setmelanotide 群の 4 例及びプラセボ群の 1 例に発現した。しかし、これらの重篤な有害事象のう

ち、治験薬と関連ありと評価されたのは 1 件のみ（setmelanotide 群の 1 例、嘔吐及びデスモプレシンに対する不耐性による高ナトリウム血症）であった。setmelanotide 群の 1 例のみがナトリウム異常の病歴を有していたが、5 例全例が体の尿濃縮能力を損ない、過度の水分喪失及び潜在的な高ナトリウム血症をもたらす尿崩症の病歴を有していた。低ナトリウム血症を有する 1 例は副腎機能不全の診断を受けており、抗利尿ホルモンの分泌増加及びそれに伴う水分貯留増加により低ナトリウム血症を引き起こす可能性があった。

要約すると、重篤な有害事象の発現は setmelanotide 群に偏っていたものの、薬物関連の作用を示唆する結果は認められなかった。すべての重篤な有害事象の叙述は、m5.3.5.1.1-1, RM-493-040 試験 CSR, Section 14.3.3 に示した。

表 2.7.6.11-17　SOC 及び PT 別の重篤な有害事象（全被験者コホート、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide N=94 n(%)	Placebo N=48 n(%)	Overall N=142 n(%)
At Least 1 Serious TEAE	26 (27.7)	3 (6.3)	29 (20.4)
感染症および寄生虫症	11 (11.7)	0	11 (7.7)
COVID-19	2 (2.1)	0	2 (1.4)
蜂巣炎	2 (2.1)	0	2 (1.4)
虫垂炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)
胃腸炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)
限局性感染	1 (1.1)	0	1 (0.7)
下気道感染	1 (1.1)	0	1 (0.7)
ノロウイルス感染	1 (1.1)	0	1 (0.7)
腎盂腎炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)
レンサ球菌性敗血症	1 (1.1)	0	1 (0.7)
ウイルス感染	1 (1.1)	0	1 (0.7)
神経系障害	5 (5.3)	2 (4.2)	7 (4.9)
意識変容状態	1 (1.1)	0	1 (0.7)
頚動脈瘤	0	1 (2.1)	1 (0.7)
大脳動脈狭窄	1 (1.1)	0	1 (0.7)
頭痛	1 (1.1)	0	1 (0.7)
意識消失	1 (1.1)	0	1 (0.7)
痙攣発作	1 (1.1)	0	1 (0.7)
片頭痛発作重積	0	1 (2.1)	1 (0.7)
内分泌障害	5 (5.3)	0	5 (3.5)
副腎機能不全	3 (3.2)	0	3 (2.1)
急性副腎皮質機能不全	2 (2.1)	0	2 (1.4)
代謝および栄養障害	3 (3.2)	1 (2.1)	4 (2.8)
高ナトリウム血症	2 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)
低ナトリウム血症	1 (1.1)	0	1 (0.7)
胃腸障害	2 (2.1)	1 (2.1)	3 (2.1)
嘔吐	1 (1.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
吐血	1 (1.1)	0	1 (0.7)
悪心	1 (1.1)	0	1 (0.7)
眼障害	1 (1.1)	0	1 (0.7)
霧視	1 (1.1)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	0	1 (0.7)
カテーテル留置部位びらん	1 (1.1)	0	1 (0.7)

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide N=94 n(%)	Placebo N=48 n(%)	Overall N=142 n(%)
肝胆道系障害	1 (1.1)	0	1 (0.7)
胆嚢炎	1 (1.1)	0	1 (0.7)
免疫系障害	1 (1.1)	0	1 (0.7)
アナフィラキシー反応	1 (1.1)	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0	1 (0.7)
脳振盪	1 (1.1)	0	1 (0.7)
臨床検査	1 (1.1)	0	1 (0.7)
血中ナトリウム異常	1 (1.1)	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	0	1 (0.7)
急性呼吸不全	1 (1.1)	0	1 (0.7)
血管障害	1 (1.1)	0	1 (0.7)
高血圧	1 (1.1)	0	1 (0.7)

Abbreviations: AE = Adverse events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of Patients; n = number of Patients with the given system organ class/preferred term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: AEs are coded using the MedDRA version 27.1 or later.
A Patient is counted only once per system organ class and/or term.
TEAE is defined as an AE with onset after the administration of study medication through the end of the study (14 days after last dose administered); any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related by the Investigator through the end of the study, or any event deemed related to study drug exposure.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.3.1.4A.

その他の重要な有害事象

全体として、投与中止に至った有害事象の発現は少なく、9 例（6.3%）に発現し、発現割合はいずれの投与群でも同程度であった（表 2.7.6.11-18）。2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は皮膚色素過剰のみであり、setmelanotide 群の 2 例に発現し、プラセボ群では認められなかった。これは setmelanotide の既知の安全性プロファイルと一致している。治験薬の投与中止に至った有害事象の被験者ごとの一覧を m5.3.5.1.1-1, CSR, Listing 16.2.7.6 に示す。

表 2.7.6.11-18　SOC 及び PT 別の投与中止に至った有害事象
（全被験者コホート、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide QD N=94 n(%)	Placebo QD N=48 n (%)	Overall N=142 n (%)
At Least 1 TEAE Leading to Study Drug Withdrawal	6 (6.4)	3 (6.3)	9 (6.3)
胃腸障害	2 (2.1)	0	2 (1.4)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	0	1 (0.7)
悪心	1 (1.1)	0	1 (0.7)
嘔吐	1 (1.1)	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
注射部位そう痒感	1 (1.1)	0	1 (0.7)
注射部位反応	0	1 (2.1)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
呼吸困難	0	1 (2.1)	1 (0.7)
鼻漏	1 (1.1)	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.1)	0	2 (1.4)
皮膚色素過剰	2 (2.1)	0	2 (1.4)

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide QD N=94 n(%)	Placebo QD N=48 n (%)	Overall N=142 n (%)
免疫系障害	0	1 (2.1)	1 (0.7)
過敏症	0	1 (2.1)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	0	1 (0.7)
筋痙縮	1 (1.1)	0	1 (0.7)
神経系障害	1 (1.1)	0	1 (0.7)
痙攣発作	1 (1.1)	0	1 (0.7)

Abbreviations: AE = Adverse events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of Patients; n = number of Patients with the given system organ class/preferred term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: AEs are coded using the MedDRA version 27.1 or later.
A Patient is counted only once per system organ class and/or term.
TEAE is defined as an AE with onset after the administration of study medication through the end of the study (14 days after last dose administered); any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related by the Investigator through the end of the study, or any event deemed related to study drug exposure.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.3.1.6A.

注目すべき事象

注目すべき事象（悪心、嘔吐及び下痢と定義）の要約を表 2.7.6.11-19 に示した。

Setmelanotide の既知の安全性プロファイルと一致して、setmelanotide 群では下痢を除く悪心及び嘔吐の発現割合が高かった。下痢の発現割合は両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.11-19　SOC 及び PT 別の注目すべき事象
（全被験者コホート、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide QD N=94 n (%)	Placebo QD N=48 n (%)	Overall N=142 n (%)
At Least 1 TEAE of Special Interest	65 (69.1)	22 (45.8)	87 (61.3)
胃腸障害	65 (69.1)	22 (45.8)	87 (61.3)
悪心	50 (53.2)	13 (27.1)	63 (44.4)
嘔吐	36 (38.3)	9 (18.8)	45 (31.7)
下痢	19 (20.2)	10 (20.8)	29 (20.4)

Abbreviations: AE = Adverse events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of Patients; n = number of Patients with the given system organ class/preferred term; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are coded using the MedDRA version 27.1 or later.
A Patient is counted only once per system organ class and/or term.
TEAE is defined as an AE with onset after the administration of study medication through the end of the study (14 days after last dose administered); any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related by the Investigator through the end of the study, or any event deemed related to study drug exposure.
Source: m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.3.1.10A.

2.7.6.11.2.1.5.2　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

臨床検査値

血液学的検査

HbA1c がプラセボと比較して setmelanotide 群で統計学的に有意に低下したことを除き（2.7.6.11.2.5.3.5 項）、血液学的検査値の結果に関して両群間に臨床的に意義のある差は認められず、血液学的検査値のベースラインからの推移にも臨床的に意義のある群間差は認められなか

った。

生化学検査

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの値は、プラセボ群と比較して setmelanotide 群で統計学的に有意な低下が認められた（2.7.6.11.2.5.3.5 項）。しかし、それ以外のパラメーターでは両群間に臨床的に意義のある差はみられず、生化学検査値のベースラインからの推移にも臨床的に意義のある群間差は認められなかった。

尿検査

尿検査の結果、両投与群の間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図

プラセボ群と比較して、setmelanotide 群では収縮期血圧の低下（平均値）は小さく、心拍数の低下（平均値）は大きかった。重要な点として、setmelanotide による高血圧の誘発作用は認められなかった（m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.3.3）。投与期間中の各被験者に臨床的に重要な心電図所見は認められなかった。

身体所見

ほとんどの被験者で、タナー分類（m5.3.5.1.1-1, CSR, Listing 16.2.9.3.1）は本試験の経過を通じて安定又は上昇した。18 歳未満の患者では身長は全般的に安定又は増加がみられた。これらの結果を総合すると、setmelanotide による成長／発達への悪影響はないことが示唆された。

皮膚検査所見

Setmelanotide の既知の副作用に皮膚色素過剰があり（IMCIVREE USPI）、setmelanotide 群ではプラセボ群と比較して、皮膚評価が正常から異常に移行した被験者の割合が高かった（m5.3.5.1.1-1, CSR, Table 14.3.10.2）。

うつ病

18 歳以上の成人患者では Patient Health Questionnaire 9（PHQ 9）、11～17 歳の青年患者では Patient Health Questionnaire Adolescent（PHQ A）、7～12 歳未満の小児では Children's Depression Inventory 2（CDI 2）又は CDI 2 保護者版で評価した結果、setmelanotide 投与によるうつ病症状のリスク上昇は示されなかった。

2.7.6.11.2.2 （追加解析 2、データカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.6.11.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.11-20 に示す。

161 例がスクリーニングを受け、143 例が無作為化され、1 例を除く全例（142 例）が治験薬投与を受けた（1 例は setmelanotide 群に無作為化された後、初回投与前に試験参加を取りやめ

た)。Setmelanotide 群には 94 例が無作為化され、投与を受けた。プラセボ群には 48 例が無作為化され、投与を受けた。被験者の大部分［126 例（88.7%)］が 52 週間の投与を完了した。治験薬投与を中止した被験者の割合は全体で 11.3%と低く、両投与群の間で同程度であった。投与中止理由は、有害事象［8 例（5.6%)］、被験者による中止［7 例（4.9%)］又は親による中止［1 例（0.7%)］であった。なお、試験を完了した被験者の大部分（88.0%）が、ブリッジング来院を通じて setmelanotide の非盲検投与を継続又は開始（プラセボ群の場合）することを決定した。

日本人集団では、13 例がスクリーニングを受け、12 例（setmelanotide 群 8 例、プラセボ群 4 例）が無作為化され、治験薬投与を受けた。1 例を除く全例（11 例、91.7%）が 52 週間の投与を完了した。治験薬投与を中止した 1 例の投与中止理由は、被験者による同意撤回であった。日本人被験者の大部分（91.7%）が、ブリッジング来院を通じて setmelanotide の非盲検投与を受けることを決定した。

表 2.7.6.11-20　被験者の内訳（スクリーニング解析集団）

	Japanese Patients			All Patients		
	Setmelanotide N=8 n (%)	**Placebo N=4 n (%)**	**Overall N=13** n (%)**	**Setmelanotide N=95 n (%)**	**Placebo N=48 n (%)**	**Overall N=161** n (%)**
Number of Patients						
Randomized	8	4	12	95	48	143
Treated	8	4	12	94	48	142
Patient Population [a]						
Screening Analysis Set	8	4	12	95	48	143
Full Analysis Set	8	4	12	95	48	143
Safety Analysis Set	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)	94 (100.0)	48 (100.0)	142 (100.0)
mITT Analysis Set	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)	94 (100.0)	48 (100.0)	142 (100.0)
Per-Protocol Set	8 (100.0)	4 (100.0)	12 (100.0)	94 (100.0)	48 (100.0)	142 (100.0)
Treatment Status (Prior to Start of Bridging Visits)						
Completed Treatment [b]	7 (87.5)	4 (100.0)	11 (91.7)	84 (89.4)	42 (87.5)	126 (88.7)
Discontinued Treatment	1 (12.5)	0	1 (8.3)	10 (10.6)	6 (12.5)	16 (11.3)
Ongoing	0	0	0	0	0	0
Primary Reason for Early Treatment Discontinuation						
Adverse Event	0	0	0	5 (5.3)	3 (6.3)	8 (5.6)
Withdrawal by Patient	1 (12.5)	0	1 (8.3)	5 (5.3)	2 (4.2)	7 (4.9)
Withdrawal by Parent/Guardian	0	0	0	0	1 (2.1)	1 (0.7)
Study Status (Prior to Start of Bridging Visits)						
Completed Study	7 (87.5)	4 (100.0)	11 (91.7)	84 (89.4)	44 (91.7)	128 (90.1)
Discontinued Study	1 (12.5)	0	1 (8.3)	10 (10.6)	4 (8.3)	14 (9.9)
Ongoing	0	0	0	0	0	0

	Japanese Patients			All Patients		
	Setmelanotide N=8 n (%)	**Placebo N=4 n (%)**	**Overall N=13** n (%)**	**Setmelanotide N=95 n (%)**	**Placebo N=48 n (%)**	**Overall N=161** n (%)**
Primary Reason for Early Study Discontinuation						
Adverse Event	0	0	0	3 (3.2)	2 (4.2)	5 (3.5)
Death [c]	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)
Physician Decision	1 (12.5)	0	1 (8.3)	1 (1.1)	0	1 (0.7)
Withdrawal by Parent/Guardian	0	0	0	1 (1.1)	1 (2.1)	2 (1.4)
Withdrawal by Patient	0	0	0	4 (4.3)	1 (2.1)	5 (3.5)
Started at least One Bridging Visit Treatment	7 (87.5)	4 (100.0)	11 (91.7)	82 (87.2)	43 (89.6)	125 (88.0)
Completed	0	0	0	0	0	0
Discontinued	0	1 (25.0)	1 (8.3)	7 (7.4)	6 (12.5)	13 (9.2)
Ongoing	7 (87.5)	3 (75.0)	10 (83.3)	75 (79.8)	37 (77.1)	112 (78.9)

Abbreviations: EOT = end-of-treatment; LTE = long term extension; mITT = Modified Intention-to-Treat Analysis Set; n = number of Patients.
Note: Percentages are based on the number of treated patients.
**Overall N is number of patients screened.
[a] Screening Analysis Set is defined as all Patients who signed the informed consent form. Safety Analysis Set is defined as all Patients who received at least 1 dose of trial articles (placebo or setmelanotide). Full Analysis Set is defined as all randomized Patients. mITT analysis set is defined as all randomized patients who are exposed to at least 1 dose of study treatment. Per-Protocol Set is defined as all patients in the mITT without any major protocol violations that warrant exclusion as determined by Sponsor.
[b] Completed Treatment designates patients who completed the 52-week, double-blind period of treatment.
[c] Two patients died during the course of this study due to reasons not related to study treatment. One patient with a pre-exiting seizure disorder died due to uncontrolled seizures. A second patient with a history of pilomyxoid astrocytoma, cranial radiation, diabetes insipidus, and dehydration died of ischemic stroke during Bridging Visits and therefore is not counted in this summary.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.1.1.1 (All Patients); m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.1.1.1C (Japanese Patients).

2.7.6.11.2.2.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

被験者全体では、組入れ時の平均年齢が 21.4 歳で、いずれの投与群でも 4 歳から 60 歳以上の範囲であった。18 歳未満は 53.5%、18 歳以上は 46.5%であった。男性の割合は 40.1%、女性が 59.9%であり、大部分（75.4%）が白人であった。基礎疾患として後天性 HO と診断されていること及び組入れ基準［BMI が 30 kg/m^2 以上（18 歳以上）又は BMI が 95 パーセンタイル以上（18 歳未満）］と一致して、年齢によらずすべての被験者の BMI の平均値は 36.14 kg/m^{2}であり、18 歳未満の被験者の BMI Z スコアの平均値は 3.59 であり、BMI の 95 パーセンタイルに対する割合は 131.05%であった。両投与群のパラメーターはいずれも均衡していた（表 2.7.6.11-21）。

日本人集団は全体集団と比べてやや高齢であり、平均年齢は setmelanotide 群で 30.1 歳、プラセボ群で 32.5 歳であった。いずれの投与群でも 12 歳未満の被験者はおらず、setmelanotide 群では全例が 18 歳以上、プラセボ群では 1 例が 12 歳以上 18 歳未満、残りの 3 例が 18 歳以上であった。Setmelanotide 群では大部分［7 例（87.5%）］が女性であったのに対し、プラセボ群では男性と女性がそれぞれ 50%であった。基礎疾患として後天性 HO と診断されていること及び組入れ基準［BMI が 30 kg/m^2 以上（18 歳以上）又は BMI が 95 パーセンタイル以上（18 歳未満）］と一致して、年齢によらず日本人被験者の BMI の平均値は setmelanotide 群で 37.71 kg/m^2、プラセボ群で 32.33 kg/m^{2}であった。

予想どおり、本試験の被験者は医学的に複雑であり、基礎にある視床下部腫瘍及びその治療歴に関連した内分泌異常がベースライン時に多く認められた。全被験者のうち、110 例が視床下部頭蓋咽頭腫、7 例が胚細胞腫、8 例が神経膠腫、7 例が星細胞腫、3 例が過誤腫、7 例が組入れ基準を満たす視床下部損傷の既往を有していた（m5.3.5.1.1-3、CSR Addendum 3, Listing 16.2.4.2）。多くみられた（発現割合 30%以上）既存疾患には、尿崩症、中枢性甲状腺機能低下症、成長ホルモン欠乏症、下垂体機能低下症、続発性性腺機能低下、肥満及び頭痛があった。重要な点として、ベースライン時に認められたこれらの多くの疾患の有病割合は、概して、2 群間でほぼ同程度であった（m5.3.5.1.1-3、CSR Addendum 3, Table 14.1.3）。

表 2.7.6.11-21　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（mITT 集団）

	Japanese Patients			All Patients		
	Setmelanotide N=8	**Placebo N=4**	**Overall N=12**	**Setmelanotide N=94**	**Placebo N=48**	**Overall N=142**
Age (years) at Enrollment						
N	8	4	12	94	48	142
Mean (SD)	30.1 (12.64)	32.5 (19.05)	30.9 (14.22)	20.6 (13.35)	22.9 (16.31)	21.4 (14.40)
Median	25.5	27.0	27.0	17.0	16.0	17.0
Min, Max	20, 57	16, 60	16, 60	4, 65	4, 66	4, 66
Age Category, n (%)						
<12 years	0	0	0	20 (21.3)	12 (25.0)	32 (22.5)
≥12 years and <18 years	0	1 (25.0)	1 (8.3)	29 (30.9)	15 (31.3)	44 (31.0)
≥18 years	8 (100)	3 (75.0)	11 (91.7)	45 (47.9)	21 (43.8)	66 (46.5)
Sex, n (%)						
Male	1 (12.5)	2 (50.0)	3 (25.0)	40 (42.6)	17 (35.4)	57 (40.1)
Female	7 (87.5)	2 (50.0)	9 (75.0)	54 (57.4)	31 (64.6)	85 (59.9)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	0	0	0	8 (8.5)	8 (16.7)	16 (11.3)
Not Hispanic or Latino	8 (100)	4 (100)	12 (100)	85 (90.4)	40 (83.3)	125 (88.0)
Unknown	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)
Race, n (%)						
Asian	8 (100)	4 (100)	12 (100)	11 (11.7)	5 (10.4)	16 (11.3)
Black or African American	0	0	0	6 (6.4)	1 (2.1)	7 (4.9)

	Japanese Patients			All Patients		
	Setmelanotide N=8	**Placebo N=4**	**Overall N=12**	**Setmelanotide N=94**	**Placebo N=48**	**Overall N=142**
White	0	0	0	71 (75.5)	36 (75.0)	107 (75.4)
Other	0	0	0	6 (6.4)	6 (12.5)	12 (8.5)
Patients Enrolled by Country, n (%)						
Canada	0	0	0	5 (5.3)	3 (6.3)	8 (5.6)
Germany	0	0	0	8 (8.5)	4 (8.3)	12 (8.5)
Japan	8 (100)	4 (100)	12 (100)	8 (8.5)	4 (8.3)	12 (8.5)
Netherlands	0	0	0	7 (7.4)	5 (10.4)	12 (8.5)
United Kingdom	0	0	0	9 (9.6)	1 (2.1)	10 (7.0)
United States	0	0	0	57 (60.6)	31 (64.6)	88 (62.0)
BMI (kg/m^2) [a]						
N	8	4	12	94	48	142
Mean (SD)	37.71 (8.570)	32.33 (0.997)	35.92 (7.350)	36.04 (9.180)	36.35 (8.768)	36.14 (9.013)
Median	34.25	32.36	33.06	33.99	34.55	34.01
Min, Max	30.5, 55.5	31.1, 33.5	30.5, 55.5	21.3, 69.2	21.3, 70.0	21.3, 70.0
BMI z-score [b] (patients <18 years)						
N	0	1	1	49	27	76
Mean (SD)	NA (NA)	2.66 (NA)	2.66 (NA)	3.69 (1.807)	3.41 (1.281)	3.59 (1.636)
Median	NA	2.66	2.66	3.01	3.18	3.06
Min, Max	NA, NA	2.7, 2.7	2.7, 2.7	2.0, 10.4	1.9, 7.5	1.9, 10.4

	Japanese Patients			All Patients		
	Setmelanotide N=8	**Placebo N=4**	**Overall N=12**	**Setmelanotide N=94**	**Placebo N=48**	**Overall N=142**
BMI P95 [c] (patients <18 years)						
N	0	1	1	49	27	76
Mean (SD)	NA (NA)	113.91 (NA)	113.91 (NA)	131.68 (28.934)	129.90 (24.365)	131.05 (27.246)
Median	NA	113.91	113.91	123.31	127.84	124.90
Min, Max	NA, NA	113.9, 113.9	113.9, 113.9	98.0, 209.6	97.2, 189.9	97.2, 209.6
Waist Circumference (cm)						
N	8	4	12	94	48	142
Mean (SD)	106.40 (10.794)	102.25 (5.008)	105.02 (9.228)	107.13 (20.925)	108.14 (17.556)	107.47 (19.793)
Median	108.95	103.00	106.25	106.00	107.25	106.00
Min, Max	93.3, 124.0	96.0, 107.0	93.3, 124.0	48.3, 187.0	66.5, 150.5	48.3, 187.0

Abbreviations: BMI = body mass index; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; NA = not applicable; N = number of Patients; P95 = BMI Percent of 95th percentile; SAS = Statistical Analysis Software; SD = standard deviation; WHO = World Health Organization.
[a] BMI is calculated as weight (kg) / height (m)^2.
[b] BMI z-score calculated for patients <18 years old only is a measure of relative weight adjusted by child's age, sex and height at the time of data collection. The z-scores were calculated using the World Health Organization's WHO 2007 BMI SAS Macro Package.
[c] BMI Percent of 95th percentile for patients <18 years old, was generated using the Center for Disease Control's (CDC) 2000 CDC Growth Chart Provided Source Code and Datasets, with patient's age (at date of data collection), sex, height, and weight as input variables.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.1.2.1.1 (All Patients); m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.1.2.1.1C (Japanese Patients).

2.7.6.11.2.2.3 治験薬の曝露量

全体集団での曝露量は 2 群間でほぼ同程度であった。投与回数、総曝露量及び総投与期間の平均値は、setmelanotide 群でそれぞれ 326.5 回、783.58 mg 及び 55.18 週、プラセボ群でそれぞれ 334.8 回、955.69 mg 及び 54.96 週であった（m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.1.4.1）。日本人集団での投与回数、総曝露量及び総投与期間の平均値は、setmelanotide 群でそれぞれ 343.5 回、805.17 mg 及び 52.55 週、プラセボ群でそれぞれ 345.0 回、995.38 mg 及び 56.07 週であった（m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.1.4.1.C）。

2.7.6.11.2.2.4 有効性の結果

有効性の解析には、特に規定しない限り、mITT 集団を用いた。後天性 HO 患者を対象に治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与したとき、年齢に関わらず被験者の体重関連パラメーター及び空腹感は一貫して減少し、本試験の主要評価項目及びすべての有効性の主要な副次評価項目を達成した。

2.7.6.11.2.2.4.1 主要評価項目

本試験の有効性の主要評価項目は、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後に、BMI のベースラインからの平均変化率をプラセボと比較することであった。ベースライン及び 52 週間投与後の BMI の実測値、平均変化量及び平均変化率を表 2.7.6.11-22 に示す。全被験者を対象とした解析では、後天性 HO 患者を対象に setmelanotide を 52 週間投与後、プラセボと比較して統計学的に有意（$p<0.0001$）で臨床的に意味のある BMI の低下が認められた。したがって、本ピボタル試験の有効性の主要評価項目は達成された。

ベースラインの BMI の平均値はいずれの投与群でも 35 kg/m^2 超であり、クラス 2 の肥満と一致していた。Setmelanotide 群では、治療レジメンで 52 週間投与後に BMI の LS 平均値が 16.35%低下した。なお米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）は 5%以上の BMI の変化を臨床的に意味がある変化とみなしているが（FDA 2025、EMA 2016）、日本肥満学会（Japan 2022）は 3%以上の BMI の変化を臨床的に意味がある変化とみなしている。一方、プラセボ群では BMI の LS 平均値は 2.43%増加し、プラセボ群との治療効果の差（LS 平均値の差）は−18.78%であった。

表 2.7.6.11-22　治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率（mITT 集団）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=94	Placebo N=48
Baseline	Actual	n	94	48
		Mean (SD)	36.04 (9.180)	36.35 (8.768)
		Median	33.99	34.55
		Min, Max	21.3, 69.2	21.3, 70.0
		95% CI	(34.16, 37.92)	(33.81, 38.90)
After 52 Weeks at a Therapeutic Regimen	Actual	n	94	48
		Mean (SD)	29.85 (7.975)	37.34 (9.476)
		Median	29.17	37.78
		Min, Max	15.9, 59.5	18.9, 70.2
		95% CI	(28.23, 31.46)	(34.65, 40.02)
	Change	n	94	48
		Mean (SD)	-6.19 (5.966)	0.98 (2.118)
		Median	-4.99	1.20
		Min, Max	-22.6, 5.1	-5.0, 6.6
		95% CI	(-7.41, -4.98)	(0.37, 1.59)
	Percent Change	n	94	48
		Mean (SD)	-16.35 (14.246)	2.42 (6.519)
		Median	-15.77	3.58
		Min, Max	-46.8, 15.5	-17.8, 17.8
		95% CI	-19.26, -13.44	(0.54, 4.30)
		n	94	48
		ANCOVA LSM (SE)	-16.35 (1.496)	2.43 (0.959)
		95% CI for the LSM	(-19.29, -13.42)	(0.55, 4.30)
		LSM Difference (SE)	-18.78 (1.777)	
		95% CI of LSM Difference	-22.26, -15.29	
		p-value	<0.0001	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: BMI is calculated as weight (kg) / height (m)^2. ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the stratification factors of age group (≥18 years, ≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Rubin's Rule was used to provide the overall estimates of differences in LS means, corresponding CI and p-value. MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.1B

以下の感度分析及び補足的解析［LOCF 解析（m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.2.1.1.1BP）、欠測値を補完しない解析（m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.2.1.1.6B）及び二次元 Tipping Point Analysis（m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.2.1.1.4B）］を実施したところ、setmelanotide の BMI に対する方向性の一貫した効果が認められた。参考として、欠測値を補完しない解析結果の概略を表 2.7.6.11-23 に示す。

表 2.7.6.11-23　治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率
（mITT 集団、欠測値を補完しない解析結果）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=94	Placebo N=48
Baseline	Actual	n	94	48
		Mean (SD)	36.04 (9.180)	36.35 (8.768)
		Median	33.99	34.55
		Min, Max	21.3, 69.2	21.3, 70.0
		95% CI	(34.16, 37.92)	(33.81, 38.90)
Primary Timepoint	Actual	n	85	46
		Mean (SD)	28.99 (7.449)	37.24 (9.501)
		Median	28.36	37.78
		Min, Max	15.9, 59.3	18.9, 70.2
		95% CI	(27.39, 30.60)	(34.42, 40.06)
	Change	n	85	46
		Mean (SD)	-7.01 (5.642)	0.95 (2.121)
		Median	-6.60	1.21
		Min, Max	-22.6, 2.9	-5.0, 6.6
		95% CI	(-8.22, -5.79)	(0.32, 1.58)
	Percent Change	n	85	46
		Mean (SD)	-18.54 (13.003)	2.32 (6.524)
		Median	-18.75	3.58
		Min, Max	-46.8, 9.7	-17.7, 17.6
		95% CI	(-21.35, -15.74)	(0.39, 4.26)
		n	85	46
		ANCOVA LSM (SE)	-18.53 (1.419)	2.30 (0.965)
		95% CI for the LSM	(-21.35, -15.71)	(0.36, 4.25)
		LSM Difference (SE)	-20.84 (1.716)	
		95% CI of LSM Difference	-24.23, -17.44	
		p-value	<0.0001	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; QD = once daily; SD = standard deviation; SE = standard error; ANCOVA = Analysis of Covariance.
Note: BMI is calculated as weight (kg) / height (m)^2.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the stratification factors of age group (≥18 years, ≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LS means, differences in LS means, corresponding CI and p-value are presented.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR, Table 14.2.1.1.6B

日本人被験者では、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後、BMI の LS 平均値はベースラインから 13.90%低下し、臨床的に意味のある低下が認められた。一方、プラセボ群では 0.94%低下し、プラセボ群との治療効果の差は−12.96%であり、統計学的に有意であった（p=0.0388）（m5.3.5.1.1-3、CSR Addendum 3, Table 14.2.1.1.1C）。LOCF 解析の結果、日本人集団でも setmelanotide の BMI に対する方向性の一貫した効果が認められた（m5.3.5.1.1-3、CSR Addendum 3, Table 14.2.1.1.1CP）。一貫性解析の結果、日本人集団で認められた治療効果は、全体集団で認められた治療効果の 69.00%であった（表 2.7.6.11-24）。この効果は、PMDA の評価法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を明らかに上回っていた。

表 2.7.6.11-24　治療レジメンで 52 週間投与後の BMI のベースラインからの平均変化率：一貫性評価（mITT 集団）

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

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

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

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

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

Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.1.1.2

2.7.6.11.2.2.4.2　主要な副次評価項目

主要な副次評価項目の統計学的検定は、事前に規定した階層順に従って実施した。試験は、両側 0.05 の有意水準でのステップダウン検定手順に基づいて、3 つの有効性の重要な副次評価項目で統計学的な有意水準に到達した。

2.7.6.11.2.2.4.2.1 BMI（18 歳以上）又は BMI Z スコア（18 歳未満）のベースラインからの臨床的に意味のある低下を示した被験者の割合

第 1 の主要な副次評価項目は、臨床的に意味のある変化とみなされる BMI がベースラインから 5%以上低下（18 歳以上）又は BMI Z スコアがベースラインから 0.2 ポイント以上低下（18 歳未満）した被験者の割合であった。BMI の変化率で示された強い効果と一致して、治療レジメンで 52 週間投与後にこの評価項目を満たした被験者の割合は、プラセボ群（23.46%）と比較して setmelanotide 群（80.87%）で統計学的に有意（p<0.0001）に高かった。この評価項目を満たした setmelanotide 群又はプラセボ群の被験者の割合を表 2.7.6.11-25 に示す。

表 2.7.6.11-25 BMI がベースラインから 5%以上低下（18 歳以上）又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下（18 歳未満）した被験者の割合（全被験者、mITT 集団）

	Statistic	**Setmelanotide N=94**	**Placebo N=48**
Adult Patients with ≥5% Reduction in BMI or Pediatric Patients with ≥0.2 BMI Z-Score Reduction	Estimated %	80.87	23.46
	95% CI	72.62, 89.12	11.34, 35.58
	Risk Difference (SE)	60.57 (6.753)	
	Risk Difference 95% CI	47.33, 73.80	
	p-value	<0.0001	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; SE = standard error; SAS = Statistical Analysis Software; WHO = World Health Organization.
BMI Z-Score calculated for patients <18 years old only is a measure of relative weight adjusted for child's age, sex and height at the time of data collection. The Z-Scores were calculated using the World Health Organization's WHO 2007 BMI SAS Macro Package.
MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
The Binomial proportion was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese). The COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate of the risk difference of success (setmelanotide minus placebo) over all stratification factors with its 95% CI. Rubin's Rule (PROC MIANALYZE) was used to provide the overall estimates of risk differences, corresponding CI and p-value.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.1B

日本人集団では、治療レジメンで治験薬を 52 週間投与後、本評価項目を達成した被験者の割合は setmelanotide 群で 63.0%、プラセボ群で 25.0%であった（p = 0.1696、m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.2.2.1.1C）。一貫性評価の結果、日本人集団で認められた治療効果は、全体で認められた治療効果の 62.74%であった（表 2.7.6.11-26）。この効果は PMDA の評価法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を明らかに上回っていた。

表 2.7.6.11-26 BMI がベースラインから 5%以上低下（18 歳以上）又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下（18 歳未満）した被験者の割合：一貫性評価（mITT 集団）

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

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group.
BMI Z-Score calculated for patients <18 years old only is a measure of relative weight adjusted for child's age, sex and height at the time of data collection. The Z-Scores were calculated using the World Health Organization's WHO 2007 BMI SAS Macro Package. Patient numbers 002-004, 101-006 and 301-011 aged out of the World Health Organization's BMI Z-Score reference ranges prior to primary efficacy endpoint and are therefore excluded from this analysis.
Risk Difference (Setmelanotide-Placebo) was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese). The COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate over all stratification factors. Rubin's Rule (PROC MIANALYZE) was used to provide the overall estimates of risk differences with corresponding 95% CI and p-value.
[a] MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days, prior to start of Bridging Visits] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
[b] Ratio of risk difference values reflects the ratio of the risk difference of the Japanese subpopulation in the numerator, and the risk difference of the Overall population in the denominator. Consistency is determined as an observed treatment effect on the Japanese Subpopulation if the ratio of the risk difference is at least 50% of the overall treatment effect.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.3

2.7.6.11.2.2.4.2.2 BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合

第 2 の主要な副次評価項目は、臨床的に意味のある変化とみなされる（FDA 2025、EMA 2016、Japan 2022）、BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合であった。治療レジメンで 52 週間投与後にこの評価項目を満たした被験者の割合は、プラセボ群（10.63%）と比較して setmelanotide 群（77.16%）で統計学的に有意（p<0.0001）に高かった（表 2.7.6.11-27）。

表 2.7.6.11-27 治療レジメンで 52 週間投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合（全被験者、mITT 集団）

	Statistic	Setmelanotide N=94	Placebo N=48
Patients with ≥5% Reduction in BMI from Baseline After 52 weeks on Therapeutic Regimen	Estimated % 95% CI	77.16 68.54, 85.78	10.63 1.82, 19.43
	Risk Difference (SE) Risk Difference 95% CI p-value	66.76 (6.210) 54.59, 78.93 <0.0001	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; SE = standard error.

MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
The Binomial proportion was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese). The COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate of the risk difference of success (setmelanotide minus placebo) over all stratification factors with its 95% CI.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.4B

重要な点として、臨床的に意味のある BMI の低下が得られた被験者の割合で示された setmelanotide の顕著かつ統計学的に有意な効果は、より厳格な閾値である 10%、15%及び 20%以上を用いた解析でも同様に認められた（表 2.7.6.11-28）。

表 2.7.6.11-28　BMI がベースラインから 10%以上、15%以上又は 20%以上低下した被験者の割合（全被験者、mITT 集団）

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

Abbreviations: BMI = body mass index; mITT = modified intention-to-treat.

日本人集団では、治療レジメンで治験薬を 52 週間投与後、臨床的に意味のある変化とみなされる BMI の 5%以上の低下が得られた被験者の割合は setmelanotide 群で 62.5%、プラセボ群で 0%であった（p = 0.0771、m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.2.2.1.4C）。一貫性評価の結果、日本人被験者で認められた治療効果は全体で認められた治療効果の 94.37%であり（表 2.7.6.11-29）、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を明らかに上回っていた。

表 2.7.6.11-29　治療レジメンで 52 週間投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合：一貫性評価（mITT 集団）

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

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group.
Risk Difference (Setmelanotide-Placebo) was analyzed using Cochran-Mantel-Haenszel test with adjustment of stratification factors of age group and subpopulation (Japanese and non-Japanese). The COMMONRISKDIFF option in PROC FREQ calculated the adjusted estimate over all stratification factors. Rubin's Rule (PROC MIANALYZE) was used to provide the overall estimates of risk differences with corresponding 95% CI and p-value.
a MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days, prior to start of Bridging Visits] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
b Ratio of risk difference values reflects the ratio of the risk difference of the Japanese subpopulation in the numerator, and the risk difference of the Overall population in the denominator. Consistency is determined as an observed treatment effect on the Japanese Subpopulation if the ratio of the risk difference is at least 50% of the overall treatment effect.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.2.1.6

2.7.6.11.2.2.4.2.3 日次空腹スコアのベースラインからの平均変化量

第 3 の主要な副次評価項目は、Pivotal Cohort の 12 歳以上の被験者に対して治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後の、日次最高空腹スコアの 1 週間の平均値のベースラインからの平均変化量をプラセボと比較することであった。日次最高空腹スコアの 1 週間の平均値とベースラインからの平均変化量の推移を表 2.7.6.11-30 に示す。日次最高空腹スコアの 1 週間の LS 平均値は、プラセボ群（−1.34）と比較して setmelanotide 群（−2.53）で統計学的に有意に低かった（p=0.0015）。

表 2.7.6.11-30 治療レジメンで 52 週間投与後の日次最高空腹スコアの 1 週間の平均値のベースラインからの平均変化量（12 歳以上、全被験者、mITT 集団）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=74	Placebo N=36
Baseline	Actual	n	66	32
		Mean (SD)	6.70 (2.204)	7.05 (2.028)
		Median	7.14	7.17
		Min, Max	0.0, 10.0	1.1, 10.0
		95% CI	(6.16, 7.25)	(6.32, 7.78)
After 52 Weeks at a Therapeutic Regimen	Actual	n	66	32
		Mean (SD)	4.22 (2.293)	5.64 (2.075)
		Median	4.25	6.00
		Min, Max	0.0, 8.7	0.0, 9.0
		95% CI	(3.64, 4.80)	(4.91, 6.36)
	Change	n	66	32
		Mean (SD)	-2.49 (2.252)	-1.41 (1.576)
		Median	-2.03	-0.97
		Min, Max	-7.8, 2.1	-5.0, 1.3
		95% CI	(-3.06, -1.92)	(-1.97, -0.86)
		n	66	32
		ANCOVA LSM (SE)	-2.53 (0.257)	-1.34 (0.276)
		95% CI for the LSM	(-3.03, -2.02)	(-1.88, -0.79)
		LSM Difference (SE)	-1.19 (0.376)	
		95% CI of LSM Difference	-1.93, -0.45	
		p-value	0.0015	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; max = maximum; min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; N = number of Randomized Patients; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Weekly average of daily hunger scores is equal to the average of the daily scores over the 7 days immediately preceding the visit. The hunger scores on the day of the visit were not considered as prior to visit scores. Only if all 7 days prior to randomization (baseline) are missing, then consider the day of visit (Day 1) scores as prior.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the baseline weekly average hunger score, stratification factors of age group (≥18 years, and ≥12 and <18 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LS means, differences in LS means, corresponding CI and p-value are presented.
MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.2.2.1B.

日本人集団では、日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの変化量（LS 平均値）は、setmelanotide 群で−0.93、プラセボ群で−0.40 であり、プラセボ群との LS 平均値の差は−0.53 であった（p = 0.2171、m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.2.2.2.1C）。Setmelanotide 群とプラセボ群の LS 平均値の差が全体集団（−1.19）と比較して日本人集団（−0.53）で小さかったことは、翻訳上の問題で質問票の理解が困難であったことが影響している可能性がある。日本人集団で認められた治療効果（44.86%、表 2.7.6.11-31）は、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を超えなかったが、全体集団と治療効果の方向性は一致しており、日本人集団と非日本人集団の間に臨床的に意味のある差があることを示すものではないと考えられる。

表 2.7.6.11-31　治療レジメンで 52 週間投与後の日次最高空腹スコアの週間平均値のベースラインからの平均変化量：一貫性評価（12 歳以上の被験者）

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

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; N = number of patients in the treatment group.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the baseline weekly average hunger score, stratification factors of age group (≥18 years, and ≥12 and <18 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Rubin's Rule was used to provide the overall estimates of differences in LS means, corresponding 95% CI and p-value.
[a] MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days, prior to start of Bridging Visits] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the

setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
[b] Ratio of LSM Difference values reflects the ratio of the LSM Difference of the Japanese subpopulation in the numerator, and the LSM difference of the Overall population in the denominator. Consistency is determined as an observed treatment effect on the Japanese Subpopulation if the ratio of LSM difference values is at least 50% of the overall treatment effect.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.2.2.3

2.7.6.11.2.2.4.3 その他の副次評価項目

2.7.6.11.2.2.4.3.1 過食症状複合スコアのベースラインからの平均変化量

12 歳以上の被験者（自己報告）及び自己報告できない 12 歳未満の被験者（介護者評価）における過食症状複合スコア及びその推移をそれぞれ表 2.7.6.11-32 及び表 2.7.6.11-33 に示す。

いずれの被験者集団でも、治療レジメンで 52 週間投与後、setmelanotide 群ではプラセボ群と比較して過食症状複合スコアの統計学的に有意な減少が認められた（p≤0.0189）。このスケールのスコアは 0 から 2 の範囲であり、スコアが高いほど過食を示す。

表 2.7.6.11-32 治療レジメンで 52 週間投与後の 1 週間の過食症状複合スコアの平均値のベースラインからの平均変化量（12 歳以上、全被験者、mITT 集団）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=74	Placebo N=36
Baseline	Actual	n	63	29
		Mean (SD)	0.38 (0.327)	0.29 (0.247)
		Median	0.32	0.25
		Min, Max	0.0, 1.1	0.0, 0.8
		95% CI	(0.30, 0.47)	(0.19, 0.38)
After 52 Weeks at a Therapeutic Regimen	Actual	n	45	27
		Mean (SD)	0.05 (0.102)	0.19 (0.253)
		Median	0.00	0.05
		Min, Max	0.0, 0.5	0.0, 0.8
		95% CI	(0.02, 0.08)	(0.09, 0.29)
	Change	n	42	24
		Mean (SD)	-0.30 (0.300)	-0.11 (0.257)
		Median	-0.28	-0.08
		Min, Max	-1.1, 0.3	-0.6, 0.4
		95% CI	(-0.39, -0.20)	(-0.22, 0.00)
		n	42	24
		ANCOVA LSM (SE)	-0.28 (0.015)	-0.15 (0.048)
		95% CI for the LSM	(-0.31, -0.25)	(-0.25, -0.05)
		LSM Difference (SE)	-0.13 (0.051)	
		95% CI of LSM Difference	-0.23, -0.02	
		p-value	0.0189	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; SD = standard deviation; SE = standard error.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the Baseline Weekly Averaged Composite Score, stratification factors of age group (≥18 years, and ≥12 and <18 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LSMs, differences in LSMs, corresponding CI and p-value are presented.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.3.2.1B.

表 2.7.6.11-33　治療レジメンで 52 週間投与後の 1 週間の過食症状複合スコアの平均値のベースラインからの平均変化量（自己報告できない被験者、全被験者、mITT 集団）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=94	Placebo N=48
Baseline	Actual	n	24	15
		Mean (SD)	0.79 (0.475)	0.77 (0.430)
		Median	0.76	0.80
		Min, Max	0.1, 2.0	0.0, 1.6
		95% CI	(0.59, 0.99)	(0.53, 1.01)
After 52 Weeks at a Therapeutic Regimen	Actual	n	25	13
		Mean (SD)	0.19 (0.231)	0.53 (0.412)
		Median	0.03	0.53
		Min, Max	0.0, 0.7	0.0, 1.2
		95% CI	(0.09, 0.28)	(0.28, 0.78)
	Change	n	23	12
		Mean (SD)	-0.63 (0.394)	-0.23 (0.466)
		Median	-0.56	-0.31
		Min, Max	-1.3, 0.0	-0.8, 0.7
		95% CI	(-0.80, -0.46)	(-0.53, 0.07)
		n	23	12
		ANCOVA LSM (SE)	-0.63 (0.043)	-0.24 (0.112)
		95% CI for the LSM	(-0.72, -0.54)	(-0.49, 0.00)
		LSM Difference (SE)	-0.38 (0.120)	
		95% CI of LSM Difference	-0.64, -0.12	
		p-value	0.0067	

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LSM = least squared mean; Max = maximum; Min = minimum; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; SD = standard deviation; SE = standard error.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the Baseline Weekly Averaged Composite Score, stratification factors of age group (≥18 years, and ≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of LSMs, differences in LSMs, corresponding CI and p-value are presented.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.3.2.2B.

2.7.6.11.2.2.4.3.2　18 歳未満の被験者での BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量

18 歳未満の被験者での BMI Z スコア及びそのベースラインからの変化量を表 2.7.6.11-34 に示す。18 歳未満の被験者では、治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後の BMI Z スコアのベースラインからの変化量（LS 平均値）は、プラセボ群（−0.11）と比較して setmelanotide 群（−1.43）で大きく低下し、その差は統計学的に有意であった（p<0.0001）。なお、BMI Z スコアの 0.2 以上の変化を臨床的に意味があるとみなした（USPSTF 2017）。

表 2.7.6.11-34　治療レジメンで 52 週間投与後の BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量（18 歳未満、全被験者、mITT 集団）

Visit	Value	Statistic	Setmelanotide N=49	Placebo N=27
Baseline	Actual	n	49	27
		Mean (SD)	3.69 (1.807)	3.41 (1.281)
		Median	3.01	3.18
		Min, Max	2.0, 10.4	1.9, 7.5
		95% CI	(3.17, 4.20)	(2.90, 3.91)
After 52 Weeks at a Therapeutic Regimen	Actual	n	46	27
		Mean (SD)	2.27 (1.603)	3.30 (1.308)
		Median	2.20	3.36
		Min, Max	-1.0, 7.3	1.2, 6.2
		95% CI	(1.80, 2.73)	(2.81, 3.80)
	Change	n	46	27
		Mean (SD)	-1.43 (1.144)	-0.10 (0.546)
		Median	-1.26	0.00
		Min, Max	-3.9, 0.5	-1.3, 1.0
		95% CI	(-1.77, -1.10)	(-0.31, 0.11)
		n	46	27
		ANCOVA LSM (SE)	-1.43 (0.144)	-0.11 (0.106)
		95% CI for the LSM	(-1.71, -1.15)	(-0.32, 0.10)
		LSM Difference (SE)	-1.32 (0.179)	
		95% CI of LSM Difference	-1.67, -0.97	
		p-value	<0.0001	

Abbreviations: ANCOVA= analysis of covariance; CI = confidence interval; MI = multiple imputation; Max = maximum; Min = minimum; MI = wash-out multiple imputation; mITT = modified intention-to-treat; N = number of patients in the treatment group; n = number of patients with non-missing values; SD = standard deviation; SE = standard error.
ANCOVA model with unequal variance to account for possible unequal residual variances was used to estimate the difference between treatment groups. The model was adjusted with the baseline measurements, stratification factors of age group (≥12 and <18 years, and <12 years) and subpopulation (Japanese and non-Japanese). Resulting overall estimates of differences in LS means, corresponding CI and p-value are provided.
MI wash-out imputation, placebo patients were imputed first assuming missing-at-random (MAR) regressing on on-site visits weight (i.e., baseline weight, Visit 2, Visit 4, Visit 7, Visit 9, Visit 11, and primary timepoint, defined as non-missing, on-site visit occurring closest to Day 365 [or within 305 to 425 days] from therapeutic dose start date). Once the placebo patients have been imputed, the observed placebo patients were combined with the setmelanotide patients needing imputation of the primary timepoint. The setmelanotide patients were then imputed assuming missing-not-at-random (MNAR) using placebo-based imputation (jump to reference method) regressing only on baseline value and primary timepoint value. Resulting change and percent change from baseline based on imputed values were set to 0 for patient who died while on study.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.3.6.1B

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

Impact of Weight on Quality of Life for Clinical（IWQOL-Lite-CT）は 18 歳以上の成人における肥満の生活の質（QOL）に対する特定の影響を評価するために使用され、IWQOL-Kids は 11 歳以上 18 歳未満の被験者に使用された。いずれの質問票でも、スコアは 0 から 100 の範囲であり、スコアが高いほど QOL が良好であることを示した。成人及び小児の IWQOL 及びベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.11-35 に示す。

治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後、成人での IWQOL-Lite-CT 総スコア及び身体機能スコアは、いずれもプラセボ群と比較して大幅かつ統計学的に有意な改善が認められた

（p≤0.0002）。なお、IWQOL-Lite-CT 総スコアで 16.6 ポイントの改善は意味がある変化とみなされている（Kolotkin 2021）。

成人と同様に、setmelanotide 群の小児でも、IWQOL-Kids の総スコアで測定した体重が QOL に及ぼす影響について、大幅かつ統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0056）。この評価指標では、4.8 以上の変化を臨床的に意味のある変化とみなしている（Modi 2010）。

表 2.7.6.11-35　治療レジメンで 52 週間投与後の IWQOL スコアのベースラインからの平均変化量（成人［18 歳以上］及び小児［11 歳以上 18 歳未満］、全被験者、mITT 集団）

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

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

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

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

Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.3.9.1B (IWQOL-Lite-CT); m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.3.9.2B (IWQOL-Kids)

2.7.6.11.2.2.4.3.4　　腹囲のベースラインからの変化量の平均値

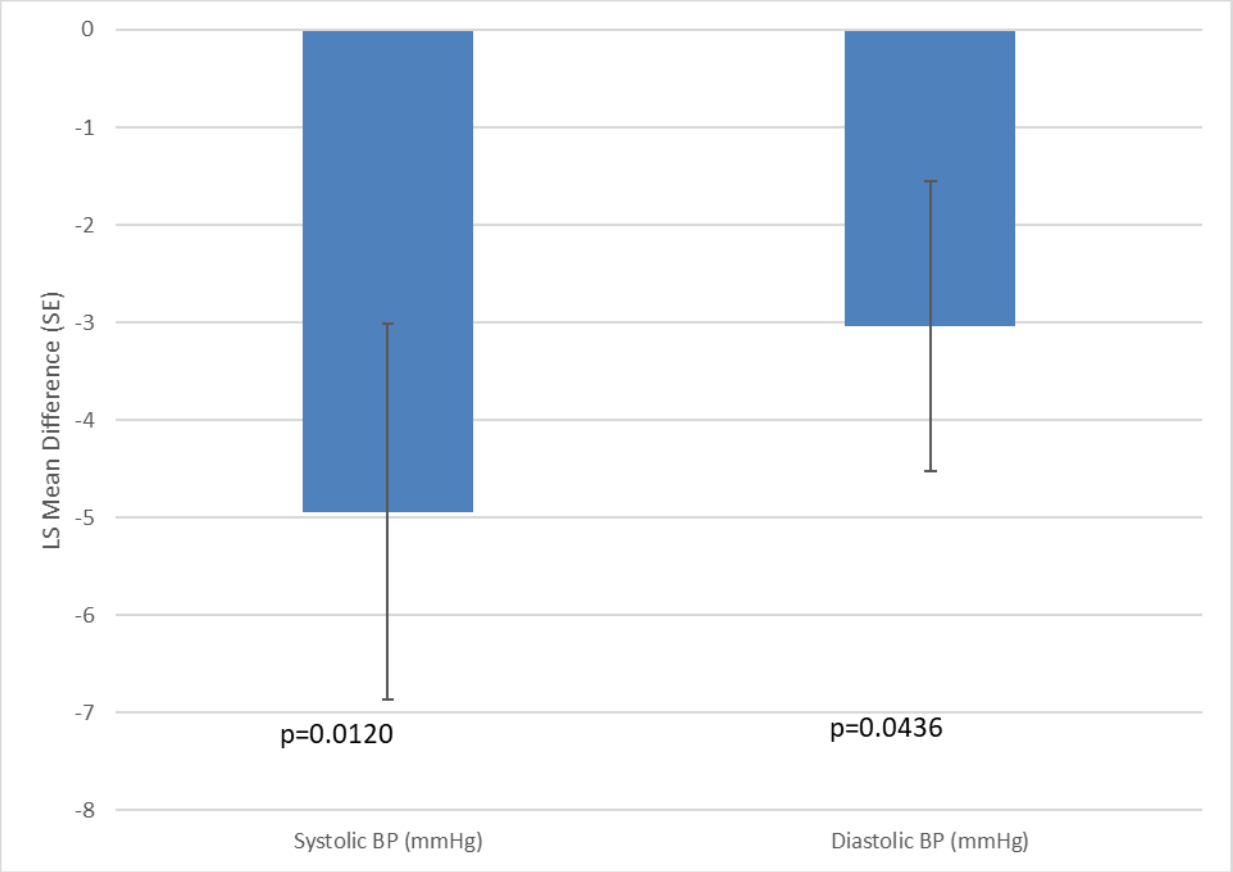
治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後の腹囲のベースラインからの変化量（LS 平均値）では、プラセボ群（3.14 cm 増加）と比較して統計学的に有意（p<0.0001）な減少

（−11.75 cm）が認められた（m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.2.3.10.1B）。

2.7.6.11.2.2.4.3.5 心代謝パラメーターのベースラインからの平均変化量

図 2.7.6.11-9 に示したように、治療レジメンで 52 週間投与後の収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（LS 平均値）では、プラセボ群と比較して setmelanotide 群で統計学的に有意な低下が認められた（それぞれ p=0.0120 及び p=0.0436）。

図 2.7.6.11-9 治療レジメンで 52 週間投与後のプラセボ群との血圧に対する治療効果の差（全被験者、mITT 集団）



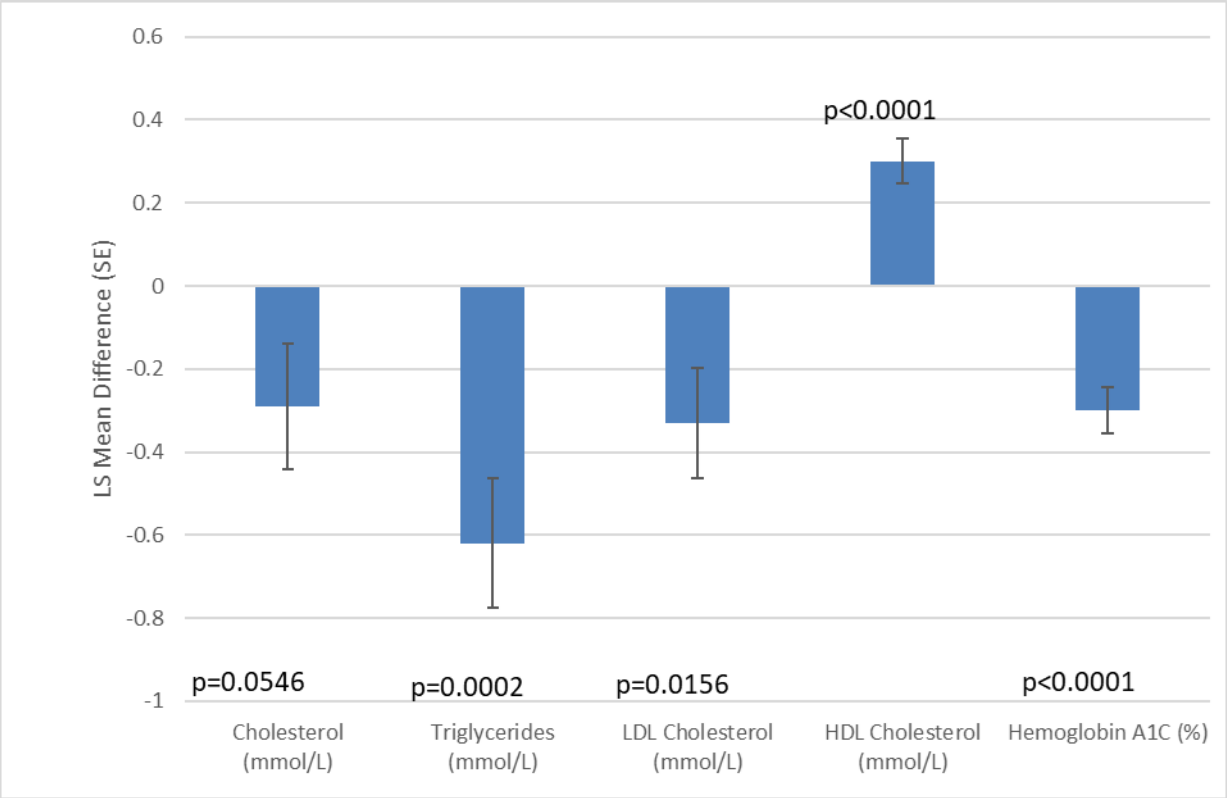
Abbreviations: BP = blood pressure; LS = least squares; mITT = modified intention-to-treat; SE = standard error.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.3.11.1B

治療レジメンで 52 週間投与後の脂質及びヘモグロビン A1c（HbA1c）のベースラインからの変化量（LS 平均値）の setmelanotide 群とプラセボ群の差を図 2.7.6.11-10 に示す。

Setmelanotide 群では、プラセボ群と比較して高比重リポタンパク（HDL）コレステロールの LS 平均値に統計学的に有意かつ好ましい増加が認められ、その他の脂質及び HbA1c、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（プラセボ群との LS 平均値の差：−6.33、p=0.0320）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（プラセボ群との LS 平均値の差：−13.57、p=0.0229）、並びに C 反応性タンパク質（CRP）（プラセボ群との LS 平均値の差：−2.62、

p=0.0886）では統計学的に有意な（コレステロール及び CRP では有意に近い）LS 平均値の低下が認められた（m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.2.3.11.1B）。

図 2.7.6.11-10　治療レジメンで 52 週間投与後の脂質及びヘモグロビン A1c に対するプラセボ群との治療効果の差（全被験者、mITT 集団）



Abbreviations: HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; LS = least squares; mITT = modified intention-to-treat; SE = standard error.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.2.3.11.1B

2.7.6.11.2.2.4.4　サブグループの検討

RM-493-040 の有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目について、年齢（12 歳未満、12 歳以上 18 歳未満、18 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人、その他）、民族（ヒスパニック／ラテン系、非ヒスパニック／非ラテン系）及び地域（北米、欧州、日本）のサブグループ解析を実施した。

一部のサブグループの被験者数が非常に少なかったにもかかわらず、有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目に対する治療レジメンでの setmelanotide の 52 週間投与の効果は、年齢、性別、人種、民族及び地域のいずれについても、全体と同様の、少なくとも方向性の一貫した結果が得られたことは重要である（表 2.7.6.11-36）。第 3 の主要な副次評価項目（最高空腹スコア）で例外が一つあり、人種別の最高空腹スコアは、「その他」のサブグループで setmelanotide 群よりプラセボ群でベースラインからの変化量が大きかった。

表 2.7.6.11-36　年齢、性別、人種、民族及び地域のサブグループ別の有効性の主要評価項目及び 3 つの主要な副次評価項目の一覧表（全被験者コホート）

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

2.7.6.11.2.2.5　安全性の結果

安全性の結果は、EOT 来院までの全被験者の結果を示した（全被験者コホート）。安全性解析には安全性解析集団を用いた。

2.7.6.11.2.2.5.1　有害事象

有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.11-37 に示す。

全被験者コホートでは、有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び重篤な有害事象の発現割合はいずれもプラセボ群と比較して setmelanotide 群で高かったが、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象（入院を要した高ナトリウム血症）が認められたのは、setmelanotide 群の 1 例のみであった。試験中止に至った有害事象の発現割合は、setmelanotide 群とプラセボ群で同程度であった。日本人集団でも同様の結果が得られたが、試験中止に至った有害事象は認められなかった。予想されたとおり、特に注目すべき事象の発現割合は setmelanotide 群で高かったが、例外として下痢は setmelanotide 群とプラセボ群で同程度であった。死亡は setmelanotide 群

で 2 例に認められた。そのうち 1 例は非盲検ブリッジング来院期間に発現したため、下表には含まれていない。本試験中に発現したすべての有害事象の被験者ごとの一覧を m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Listing 16.2.7.1 に示す。

表 2.7.6.11-37　有害事象の発現状況（全被験者コホート、安全性解析対象集団）

Parameter	Japanese Patients		All Patients	
	Setmelanotide N=8 n (%)	Placebo N=4 n (%)	Setmelanotide N=94 n (%)	Placebo N=48 n (%)
At Least 1 TEAE	8 (100.0)	4 (100.0)	94 (100.0)	44 (91.7)
At Least 1 Drug-Related TEAE	8 (100.0)	2 (50.0)	83 (88.3)	33 (68.8)
At Least 1 Serious TEAE	2 (25.0)	0	26 (27.7)	3 (6.3)
At Least 1 Drug-Related Serious TEAE	0	0	1 (1.1)	0
At Least 1 TEAE Leading to Study Drug Withdrawal	0	0	5 (5.3)	3 (6.3)
At Least 1 TEAE Which Resulted in Death	0	0	1 (1.1)	0
At Least 1 TEAE Leading to Study Discontinued	0	0	4 (4.3)	0
At Least 1 AESI	7 (87.5)	1 (25.0)	67 (71.3)	21 (43.8)
Nausea	7 (87.5)	1 (25.0)	52 (55.3)	12 (25.0)
Vomiting	2 (25.0)	0	36 (38.3)	9 (18.8)
Diarrhea	1 (12.5)	0	20 (21.3)	10 (20.8)

Abbreviations: AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = number of Patients; n = number of Patients with the given system organ class/preferred term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: AEs are coded using MedDRA version 27.0. AE severity is coded using CTCAE version 5.0.
TEAE is defined as an AE with onset after the administration of study medication through the end of the study (14 days after last dose administered); any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related by the Investigator through the end of the study, or any event deemed to be related to study drug exposure. AE with missing relation are considered as drug-related.
Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.3.1.1A (All Patients); m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.3.1.1C (Japanese Patients).

比較的よくみられた有害事象

SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象（全体集団の setmelanotide 群で発現割合が 5%以上、又は日本人集団の setmelanotide 群で 2 例以上に発現した事象）を表 2.7.6.11-38 に示す。全被験者コホートでは、setmelanotide と一般的に関連がある事象（例：皮膚色素過剰、悪心及び嘔吐）の発現割合は、プラセボ群と比較して setmelanotide 群で高かった。この群間差は日本人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、全体集団の setmelanotide 群ではプラセボ群と比較して発現割合が高かったが、日本人集団の setmelanotide 群では認められなかった。これは、本試験での日本人被験者数が少なかったことに起因する可能性がある。

表 2.7.6.11-38　SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象（全体集団の setmelanotide 群で発現割合が 5%以上又は日本人集団の setmelanotide 群で 2 例以上に発現）（全被験者コホート、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Japanese Patients		All Patients	
	Setmelanotide (N=8) n(%)	Placebo (N=4) n(%)	Setmelanotide (N=94) n(%)	Placebo (N=48) n(%)
At Least 1 TEAE	**8 (100.0)**	**4 (100.0)**	**94 (100.0)**	**44 (91.7)**
胃腸障害	**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)
上腹部痛	0	0	7 (7.4)	7 (14.6)
便秘	0	0	11 (11.7)	3 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5 (62.5)**	**3 (75.0)**	**58 (61.7)**	**34 (70.8)**
注射部位反応	3 (37.5)	1 (25.0)	22 (23.4)	11 (22.9)
注射部位そう痒感	0	0	16 (17.0)	8 (16.7)
注射部位紅斑	1 (12.5)	0	16 (17.0)	6 (12.5)
注射部位疼痛	2 (25.0)	0	11 (11.7)	7 (14.6)
疲労	0	0	10 (10.6)	5 (10.4)
発熱	0	0	7 (7.4)	6 (12.5)
注射部位浮腫	0	0	7 (7.4)	4 (8.3)
注射部位硬結	0	0	8 (8.5)	2 (4.2)
インフルエンザ様疾患	0	0	6 (6.4)	3 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	**5 (62.5)**	**1 (25.0)**	**61 (64.9)**	**18 (37.5)**
皮膚色素過剰	5 (62.5)	0	53 (56.4)	4 (8.3)
感染症および寄生虫症	**7 (87.5)**	**3 (75.0)**	**56 (59.6)**	**22 (45.8)**
上気道感染	0	0	15 (16.0)	7 (14.6)
上咽頭炎	5 (62.5)	3 (75.0)	11 (11.7)	7 (14.6)
COVID-19	1 (12.5)	0	12 (12.8)	5 (10.4)
インフルエンザ	1 (12.5)	1 (25.0)	5 (5.3)	5 (10.4)
胃腸炎	0	0	8 (8.5)	1 (2.1)

System Organ Class Preferred Term	Japanese Patients		All Patients	
	Setmelanotide (N=8) n(%)	Placebo (N=4) n(%)	Setmelanotide (N=94) n(%)	Placebo (N=48) n(%)
副鼻腔炎	0	1 (25.0)	2 (2.1)	6 (12.5)
蜂巣炎	2 (25.0)	0	3 (3.2)	1 (2.1)
神経系障害	**3 (37.5)**	**1 (25.0)**	**48 (51.1)**	**20 (41.7)**
頭痛	1 (12.5)	1 (25.0)	34 (36.2)	15 (31.3)
浮動性めまい	2 (25.0)	0	11 (11.7)	2 (4.2)
精神障害	**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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (37.5)**	**0**	**26 (27.7)**	**13 (27.1)**
咳嗽	0	0	11 (11.7)	6 (12.5)
口腔咽頭痛	0	0	10 (10.6)	2 (4.2)
鼻閉	0	0	4 (4.3)	5 (10.4)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (25.0)**	**0**	**22 (23.4)**	**12 (25.0)**
関節痛	1 (12.5)	0	6 (6.4)	2 (4.2)
背部痛	1 (12.5)	0	7 (7.4)	1 (2.1)
代謝および栄養障害	**3 (37.5)**	**1 (25.0)**	**23 (24.5)**	**8 (16.7)**
食欲減退	3 (37.5)	0	11 (11.7)	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**	**17 (18.1)**	**5 (10.4)**
メラノサイト性母斑	0	0	14 (14.9)	3 (6.3)
内分泌障害	**2 (25.0)**	**0**	**7 (7.4)**	**2 (4.2)**
副腎機能不全	2 (25.0)	0	3 (3.2)	0
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**14 (14.9)**	**5 (10.4)**
勃起増強 [a]	0	0	4 (4.3) [b]	1 (2.1) [d]
生殖器痛 [a]	0	0	4 (4.3) [b]	0
自発陰茎勃起 [a]	0	0	3 (3.2) [c]	1 (2.1) [d]

Abbreviations: AE = Adverse event; N = number of Patients; n = number of Patients with the given system organ class/preferred term; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; QD = once daily; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are coded using the MedDRA version 27.1.
A Patient is counted only once per system organ class and/or term.

TEAE is defined as an AE with onset after the administration of study medication through the end of the study (14 days after last dose administered); any event that was present at baseline but worsened in intensity or was subsequently considered drug-related by the Investigator through the end of the study, or any event deemed related to study drug exposure.

[a] These events are included because the incidence is ≥5% when the 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 or genital pain is 10%.

[c] Using the denominator of N=40 for males, the percentage of setmelanotide-treated patients with genital pain is 7.5%.

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

Source: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2A (All Patients); m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.3.1.2C (Japanese Patients).

死亡

既報のとおり、setmelanotide 群の 2 例が有害事象のため試験中に死亡したが、治験薬との因果関係は関連なしと評価された。1 例はてんかん発作障害の病歴を有し、試験の二重盲検期に制御不能な痙攣発作により死亡した。もう 1 例は毛様粘液性星細胞腫、頭蓋放射線照射、尿崩症及び脱水の病歴を有し、ブリッジング来院期間中に虚血性脳卒中により死亡した（m5.3.5.1.1-1, CSR, Section 14.3.3）。

その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.11-39 に示す。

全体では、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群（6.3%）と比較して setmelanotide 群（27.7%）で高かった。しかし、重篤な有害事象のほとんどは 1 例のみに発現し、発現割合が両群で同程度であった嘔吐、悪心及び頭痛を除き、いずれの重篤な有害事象も setmelanotide の安全性プロファイルとの関連は認められていない。また、setmelanotide 群の 1 例に発現した高ナトリウム血症（m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Listing 16.2.7.3.1）を除き、いずれの重篤な有害事象も治験薬と関連なしと判断された。Setmelanotide 群で最も発現割合が高かった重篤な有害事象は、副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全及び高ナトリウム血症（各 2～3 例）であり、これらは基礎疾患（例：視床下部腫瘍及びその治療としての手術、化学療法又は放射線療法）又は尿崩症などの併存疾患に起因するものと考えられた。

日本人集団では、2 例に 5 件の重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象の内訳は、1 例に発現した副腎機能不全（2 件）及び蜂巣炎（2 件）、並びに別の 1 例に発現した副腎機能不全（1 件）であった。なお、1 例に発現した副腎機能不全及び蜂巣炎の各 2 件の事象は、重症度が低下したため、それぞれ別の重篤な有害事象として記録された点に注意が必要である（副腎機能不全については Day 21～38 に 1 件の重篤な有害事象が発現し、Day 29 に重症度がグレード 3 からグレード 2 に低下したため、2 件の重篤な有害事象として報告された。蜂巣炎についても同様に、Day 21～28 はグレード 3、Day 29～38 はグレード 2 であったため、2 件の重篤な有害事象として報告された）。これらの事象はいずれも対象疾患又は対象集団で想定される事象であることから、治験薬と関連なしと判断された。当該患者のリスク因子として、副腎皮質機能低下症及びリンパ浮腫が挙げられた。2 例目の日本人被験者には、重篤な有害事象である 1 件の副腎機能不全に加え、インフルエンザ（グレード 2、中程度）も認められた。副腎機能不全は対象疾患又は対象集団で想定される事象であることから、治験薬と関連なしと判断された。さらに、汎下垂体機能低下症による副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌不全も寄与因子であったと考えられた。

これまでに報告したすべての重篤な有害事象の叙述は、m5.3.5.1.1-1, RM-493-040 試験 CSR, Section 14.3.3（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）又は m5.3.5.1.1-2, CSR Addendum 2, Section 3.5（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）に示した。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ以降に新たに認められた重篤な有害事象の叙述は、m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Section 3.5（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）に示した。