表 2.7.6.11-39　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	Japanese Patients		All Patients	
	Setmelanotide QD N=8 n(%)	Placebo QD N=4 n(%)	Setmelanotide QD N=94 n(%)	Placebo QD N=48 n(%)
At Least 1 Serious TEAE	**2 (25.0)**	**0**	**26 (27.7)**	**3 (6.3)**
感染症および寄生虫症	**1 (12.5)**	**0**	**11 (11.7)**	**0**
COVID-19	0	0	2 (2.1)	0
蜂巣炎	1 (12.5)	0	2 (2.1)	0
虫垂炎	0	0	1 (1.1)	0
胃腸炎	0	0	1 (1.1)	0
限局性感染	0	0	1 (1.1)	0
下気道感染	0	0	1 (1.1)	0
ノロウイルス感染	0	0	1 (1.1)	0
腎盂腎炎	0	0	1 (1.1)	0
レンサ球菌性敗血症	0	0	1 (1.1)	0
ウイルス感染	0	0	1 (1.1)	0
神経系障害	**0**	**0**	**5 (5.3)**	**2 (4.2)**
意識変容状態	0	0	1 (1.1)	0
頚動脈瘤	0	0	0	1 (2.1)
大脳動脈狭窄	0	0	1 (1.1)	0
頭痛	0	0	1 (1.1)	0
意識消失	0	0	1 (1.1)	0
痙攣発作	0	0	1 (1.1)	0
片頭痛発作重積	0	0	0	1 (2.1)
内分泌障害	**2 (25.0)**	**0**	**5 (5.3)**	**0**
副腎機能不全	2 (25.0)	0	3 (3.2)	0
急性副腎皮質機能不全	0	0	2 (2.1)	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**3 (3.2)**	**1 (2.1)**
高ナトリウム血症	0	0	2 (2.1)	1 (2.1)
低ナトリウム血症	0	0	1 (1.1)	0
胃腸障害	**0**	**0**	**2 (2.1)**	**1 (2.1)**
嘔吐	0	0	1 (1.1)	1 (2.1)

System Organ Class Preferred Term	Japanese Patients		All Patients	
	Setmelanotide QD N=8 n(%)	Placebo QD N=4 n(%)	Setmelanotide QD N=94 n(%)	Placebo QD N=48 n(%)
吐血	0	0	1 (1.1)	0
悪心	0	0	1 (1.1)	0
眼障害	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**
霧視	0	0	1 (1.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**
カテーテル留置部位びらん	0	0	1 (1.1)	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**
胆嚢炎	0	0	1 (1.1)	0
免疫系障害	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**
アナフィラキシー反応	0	0	1 (1.1)	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**
脳振盪	0	0	1 (1.1)	0
臨床検査	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**
血中ナトリウム異常	0	0	1 (1.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**
急性呼吸不全	0	0	1 (1.1)	0
血管障害	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**
高血圧	0	0	1 (1.1)	0

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.
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: m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.3.1.4A (All Patients); m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3 Table 14.3.1.4C (Japanese Patients).

その他の重要な有害事象

全体で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、setmelanotide 群で 5 例（5.3%）及びプラセボ群で 3 例（6.3%）に発現した。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。この結果は setmelanotide の既知の安全性プロファイルと一致している。

日本人集団では投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の概要は m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.3.1.6A（全体）及び m5.3.5.1.1-3, CSR Addendum 3, Table 14.3.1.6C（日本人集団）に示した。

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 2.7.6.11-37 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。

2.7.6.11.2.2.5.2 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

臨床検査値、心電図、血圧、心拍数及びその他のバイタルサインに対する全身的な影響は認められなかった。また、setmelanotide による高血圧、自殺念慮／自殺行為及びうつ病症状のリスク増加、並びに小児の身体的又は神経学的発達への悪影響を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.6.11.3 結論

治療レジメンで setmelanotide を 52 週間投与後、HO の 2 つの主要な症状である体重増加及び空腹感／過食に対して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある効果が認められ、本試験における主要有効性評価項目及び 3 つの主要な副次有効性評価項目すべてを達成した。

- 治療レジメンで 52 週間投与後、setmelanotide 群では統計学的に有意かつ臨床的に意味のある BMI の低下（プラセボとの LS 平均値の差：−18.78%）が認められ、有効性の主要評価項目を達成した。BMI に対する setmelanotide の効果は、様々な感度分析、並びに年齢、性別、人種、民族及び地域別の解析結果でも一貫していた。さらに、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 69.0%であり、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を明らかに上回っていた。
- 治療レジメンで 52 週間投与後、setmelanotide 群では BMI が 5%以上低下した成人又は BMI Z スコアが 0.2 ポイント以上低下した小児の割合はプラセボ群と比較して統計学的に有意に増加し（setmelanotide 群：80.87%、プラセボ群：23.46%）、本試験の有効性の第 1 の主要な副次評価項目を達成した。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 62.74%であった。
- 同様に、setmelanotide 投与により BMI が 5%以上低下したすべての患者の割合がプラセボと比較して統計学的に有意（$p<0.0001$）に増加し（setmelanotide 群：77.16%、プラセボ群：

10.63%）、有効性の第 2 の主要な副次評価項目を達成した。重要な点として、より厳格な閾値である 10%を用いた場合でも、臨床的に意義のある BMI 低下が得られた被験者の割合で示された setmelanotide の顕著な効果が同様に認められた。さらに、一貫性解析の結果、日本人被験者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 94.37%であった。

- 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統計学的に有意（p=0.0015）な空腹感スコアの低下（−1.19 ポイント低下）が示され、第 3 の主要な副次評価項目を達成した。日本人集団で認められた治療効果は、PMDA 評価の方法 1 に基づく一貫性判断の閾値である 50%を超えなかったが、全体集団と治療効果の方向性は一貫していた。また、日本人被験者数が限られていたことを考慮すると、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。

重要な点として、視床下部損傷による肥満と診断され、多数の重篤な併存疾患を有する者がほとんどの医学的にも複雑な HO 患者を対象としたこの大規模試験において、setmelanotide は良好な忍容性を示した。

MC4R 経路に障害を有する患者を対象とした過去の臨床試験における setmelanotide の安全性プロファイルと一致して、setmelanotide 群で最もよくみられた有害事象は悪心、皮膚色素過剰及び嘔吐であった。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、プラセボ群と setmelanotide 群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して setmelanotide 群で高かったが、ほとんどが 1 例のみの発現であり、setmelanotide 群で認められた高ナトリウム血症の 1 例を除き、いずれも治験薬と関連なしと判断された。本試験では setmelanotide 群の 2 例が死亡し、プラセボ群では死亡は認められなかった。死亡した 2 例はいずれも治験薬と関連なしと判断された。全体として、投与中止に至った有害事象は少なく、発現割合は両群間で同程度であった。臨床検査値、心電図、血圧、心拍数及びその他のバイタルサインに対する全身的な影響は認められなかった。Setmelanotide による高血圧、自殺念慮／自殺行動及びうつ病症状のリスク増加、並びに小児の身体的又は神経学的発達に対する悪影響を示すエビデンスは認められなかった。

結論として、本試験で得られた有効性及び安全性所見の結果から、日本人患者を含む後天性 HO 患者に対する setmelanotide の良好なベネフィット・リスクプロファイルが示された。重要な点として、setmelanotide の有効性及び安全性について、日本人集団と全体集団の間に意味のある差は認められなかった。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.12 RM-493-030 試験（m5.3.5.2.1）

2.7.6.12.1 試験方法の概略

治験の標題

視床下部性肥満患者を対象に setmelanotide の安全性及び有効性を評価する 20 週間の第 2 相、非盲検試験

治験実施施設

米国 5 施設

公表文献（引用文献）

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

治験期間

最初の被験者の治験薬初回投与日：2021 年 7 月 [redacted] 日
最後の被験者の試験完了日：2022 年 6 月 28 日

開発のフェーズ

第 2 相

目的

- **主要目的**：視床下部性肥満（HO）患者に setmelanotide を 1 日 1 回（QD）皮下注射したときの体重の変化を評価する。
- **副次目的**：HO 患者に setmelanotide を投与したときの体重、体格指数（BMI）、腹囲及び空腹感のパラメーターの変化を評価する。また、HO 患者に対する setmelanotide の安全性及び忍容性を評価する。
- **探索的目的**：HO 患者に setmelanotide を投与したときの体重及び BMI の年齢層別の変化、並びに代謝パラメーターの変化を評価する。

治験方法

本試験は、HO 患者を対象に setmelanotide の体重減少に対する効果を評価した第 2 相、多施設共同、非盲検、proof of concept 試験であった。本試験は、スクリーニング期及び投与期で構成された。スクリーニング期に被験者の適格性を評価し、被験者には Daily Hunger Questionnaire の記入を求めた。Daily Hunger Questionnaire は、setmelanotide 初回投与前の少なくとも 4 日間について回答する必要があった。

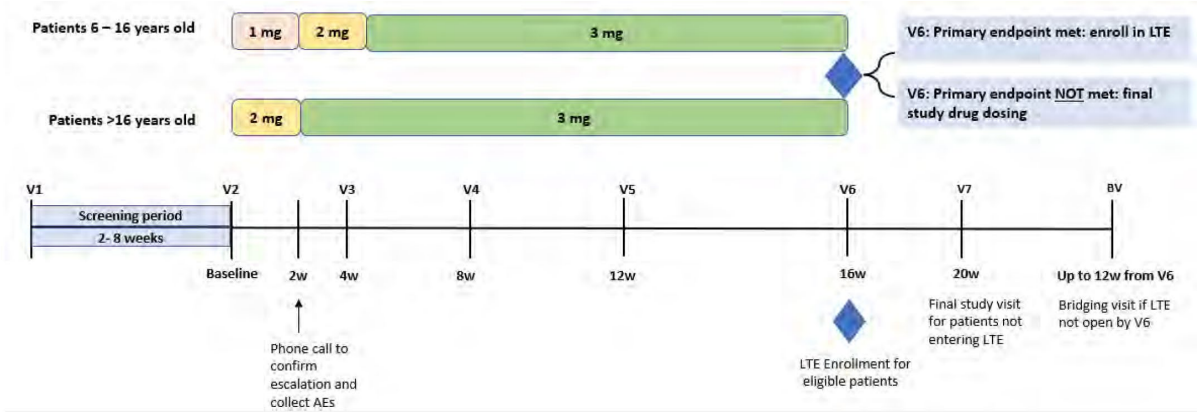
投与期には、すべての被験者が setmelanotide の投与を開始し（開始用量は年齢によって異なる）、最終用量の 3.0 mg QD 投与まで漸増した。被験者は 3.0 mg QD 投与を継続し、Visit 3～5 に

かけて 4 週間ごとに来院して試験の評価を受けた。試験開始から 16 週間後の来院時（Visit 6）に setmelanotide の最終投与を受けた。被験者は、以下のいずれかで本試験を完了した。

- 主要評価項目を達成した被験者は長期継続投与試験である RM-493-022 試験への参加に適格とされ、setmelanotide 投与を継続した。
- 主要評価項目を達成しなかった被験者又は setmelanotide の継続投与を選択しなかった被験者は、Visit 6 で setmelanotide 投与を中止し、その 4 週間後（Visit 7）に試験終了時来院を実施して安全性の最終評価を受けた。

試験デザインの概略を図 2.7.6.12-1 に示す。

図 2.7.6.12-1　　試験デザインの概略



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

被験者数（計画時）

15 例

診断及び主要な組入れ基準

- HO 患者であることを示す以下の文書記録をすべて有する者。
  - 最近（スクリーニング前 8 ヵ月以内）の視床下部損傷を示す核磁気共鳴画像所見
  - 頭蓋咽頭腫又は視床下部領域に影響を及ぼすその他の非悪性脳腫瘍の診断結果
  - スクリーニングの 6 ヵ月以上前及び 15 年以内の手術、化学療法又は放射線療法の施行
    歴
- 組入れ時の年齢が 6～40 歳の者
- BMI が 35 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（6 歳以上 18 歳未満の場合）と記録された肥満の者［米国疾病予防管理センター（CDC）の基準に基づく］

- 手術後 6 ヵ月間又は手術前 1 年以内に BMI が増加し［BMI Z スコアが手術前のベースラインから 0.2 以上（18 歳未満の者）又は 5%超（18 歳以上の者）増加した場合と定義］、かつスクリーニング時まで BMI の増加が持続していることが文書で確認できる者。

被験薬、用量及び投与方法

本試験では、用量漸増スケジュール（表 2.7.6.12-1）に従って、全被験者に 3.0 mg QD までの用量を投与した。被験者には setmelanotide を毎朝、皮下注射した。

表 2.7.6.12-1　　用量漸増スケジュール

Study Week	Patients ≥16 years of age	Patients <16 years of age
1-2	2.0 mg	1.0 mg
3-4	3.0 mg	2.0 mg
5-16	3.0 mg	3.0 mg

投与期間

16 週間

評価項目

<u>有効性</u>

- 主要評価項目：16 週間の setmelanotide 投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者の割合とした。
- 重要な副次評価項目
  - 全被験者のうち、16 週間の setmelanotide 投与後に BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下した 6 歳以上 18 歳未満の被験者と体重がベースラインから 5%以上減少した 18 歳以上の被験者の割合
  - 6 歳以上 18 歳未満の被験者のうち、16 週間の setmelanotide 投与後に BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下した被験者の割合
  - 18 歳以上の被験者のうち、16 週間の setmelanotide 投与後に体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合
- その他の副次評価項目
  - Setmelanotide を 16 週間投与したときの腹囲のベースラインからの変化量（18 歳以上の被験者で評価）
  - Setmelanotide を 16 週間投与したときの空腹感の変化（Daily Hunger Questionnaire 及び Global Hunger Score のベースラインからの変化量に基づき評価）

<u>安全性</u>

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見を安全性の評価項目とした。

統計手法

解析対象集団

- Full Analysis Set（FAS）：Setmelanotide を 1 回以上投与され、ベースラインの体重データを有するすべての被験者。FAS を有効性評価項目の解析の主要な解析対象集団とした。
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、解析から除外されなかったすべての被験者。
- 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。安全性解析対象集団を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

主要評価項目：有意水準を片側 0.05 とした正確な二項検定を用いて、帰無仮説と比較することで主要評価項目を評価した。帰無仮説は、主要評価項目の達成割合が 0.05 未満（過去の対照群での達成割合が 5%であったことから設定）とした。16 週間の setmelanotide 投与後に BMI がベースラインから 5%以上低下した被験者数及びその二項割合、並びに対応する両側 90%信頼区間（CI）及び片側二項検定の p 値を示した。CI の算出には Clopper-Pearson 法を用いた。各被験者のベースラインから Week 16 までの BMI の低下率をプロットし、散布図に示した。

副次評価項目：要約統計量を用いて示した。

安全性

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 24.0 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）に基づき評価した。有害事象の要約表には、試験治療下で発現した有害事象のみを含めた。

2.7.6.12.2 試験結果の概略

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12-2 に示す。本試験には 18 例を組み入れ、全例が setmelanotide 投与を受けた。本試験は大部分の被験者（88.9%）が完了し、長期継続投与試験（RM-493-022 試験）に移行した（77.8%）。2 例（11.1%）が有害事象のため試験を中止した。

表 2.7.6.12-2 被験者の内訳（FAS）

Disposition Status	Statistic	Total
Screened	n	19
Enrolled	n (%)	18 (94.7)
Study Populations		
FAS Population	n	18
Safety Population	n	18
Per Protocol Population	n	18
Completed Study	n (%)	16 (88.9)
Discontinued Study	n (%)	2 (11.1)
Reason for Withdrawal or Discontinuation		
Adverse Event	n (%)	2 (11.1)
Continued into Extension Study RM-493-022	n (%)	14 (77.8)

Note 1: Percentage for the number of patients enrolled is calculated using the number of patients screened as the denominator.
Note 2: Percentages calculated based on total number of enrolled patients.
Note 3: FAS Population includes all patients who received at least 1 dose of setmelanotide and have baseline data. Safety Population includes all patients who received at least 1 dose of study drug. Per Protocol Population includes all patients in FAS without any major protocol violations that will result in exclusion of the patients from the analysis.
Source: m5.3.5.2.1, CSR, Table 14.1.1.

2.7.6.12.2.2 解析したデータセット

本試験に組み入れられ、setmelanotide 投与を受けた 18 例全例が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.12.2.3 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 2.7.6.12-3 に示す。

ほとんど被験者は白人（77.8%）、男性（61.1%）であった。年齢の範囲は 6～24 歳であり、年齢区分別では 18 歳未満が 13 例、18 歳以上が 5 例であった。既往歴は、頭蓋咽頭腫が 14 例、視床下部過誤腫が 2 例、及び視床下部若年性毛様細胞性星細胞腫が 1 例であった。

本試験では、治験実施計画書に従ってベースライン時点で肥満の患者を組み入れた。CDC の基準に基づき、肥満の定義は 18 歳以上の場合は BMI 35 kg/m^2 以上、18 歳未満の場合は BMI が年齢及び性別の 95 パーセンタイル以上とした。

表 2.7.6.12-3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（FAS）

Characteristic	Category	Statistic	Total (N=18)
Age at Baseline (years)		n	18
		Mean (SD)	15.0 (5.30)
		Median	14.5
		Min, Max	6, 24
Sex	Female	n (%)	7 (38.9)
	Male	n (%)	11 (61.1)
Baseline Fitzpatrick Skin Type	I	n (%)	3 (16.7)
	II	n (%)	2 (11.1)
	III	n (%)	7 (38.9)
	IV	n (%)	3 (16.7)
	V	n (%)	1 (5.6)

Characteristic	Category	Statistic	Total (N=18)
	VI	n (%)	2 (11.1)
Weight at Baseline (kg)		n	18
		Mean (SD)	102.76 (30.120)
		Median	107.40
		Min, Max	39.0, 150.1
Height at Baseline (cm)		n	18
		Mean (SD)	162.36 (16.660)
		Median	167.48
		Min, Max	130.5, 194.5
BMI at Baseline (kg/m^2)		n	18
		Mean (SD)	37.95 (6.532)
		Median	39.27
		Min, Max	22.9, 50.3
Waist Circumference at Baseline (cm)		n	18
		Mean (SD)	114.07 (16.354)
		Median	119.80
		Min, Max	76.2, 142.6

Abbreviations: BMI = Body Mass Index, Max = maximum, Min = minimum, SD = Standard Deviation. Note 1: Baseline is defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug.
Note 2: BMI, body weight, height, and waist circumference were measured in triplicates. All were aggregated within Baseline visit window for the analysis.
Source: m5.3.5.2.1, CSR, Table 14.1.2.

2.7.6.12.2.4 治験薬の曝露状況

Setmelanotide の総曝露量の平均値は 244.36 mg、投与期間の平均値は 15.929 週間であった。

2.7.6.12.2.5 有効性の結果

HO 患者に setmelanotide を 16 週間投与した結果、年齢にかかわらず、体重関連のパラメーター及び空腹感は安定かつ一貫して低下及び減少した。本試験では、すべての主要評価項目及び重要な副次的評価項目が達成された。

2.7.6.12.2.5.1 主要有効性評価項目

ベースラインから Week 16 までに BMI が 5%以上低下した被験者の割合（Last Observation Carried Forward、FAS）を表 2.7.6.12-4 に示す。

主要評価項目は、ベースラインから Week 16 までに BMI が 5%以上低下した被験者の割合であった。主要有効性評価項目の指標を達成した被験者の割合は 88.9%（16/18 例）であり、統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。実測データを用いた感度分析、多重代入法を用いた解析、及び PPS を用いた解析でも一貫した結果が得られた（いずれも $p<0.0001$）［m5.3.5.2.1 RM-493-030 試験総括報告書（以下、030 試験 CSR）Table 14.2.1.2、Table 14.2.1.3 及び Table 14.2.1.4］。

表 2.7.6.12-4 ベースラインから Week 16 までに BMI が 5%以上低下した被験者の割合（LOCF、FAS）

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

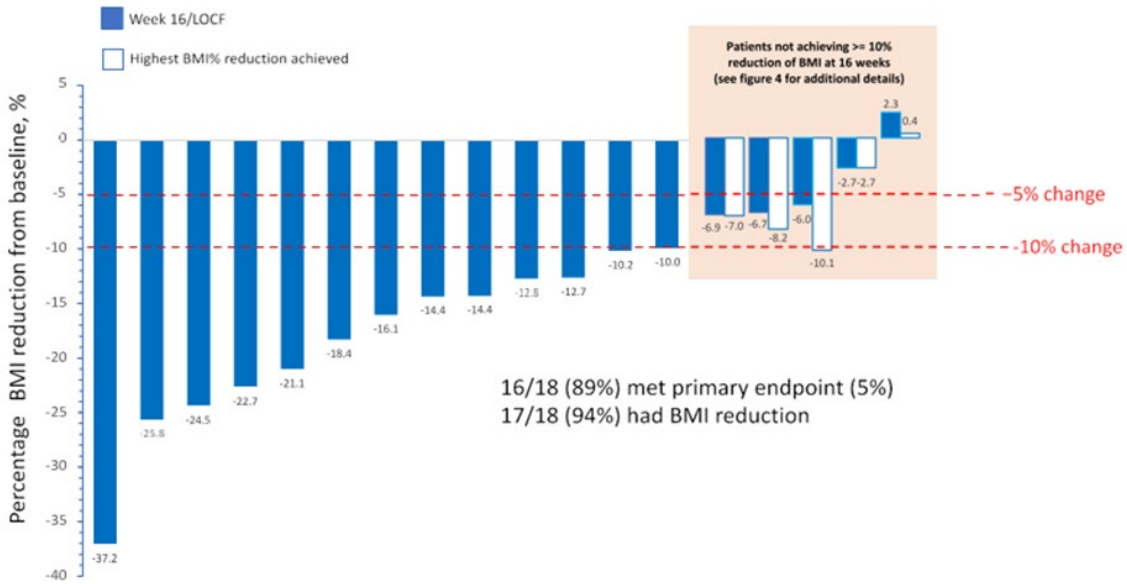
Abbreviations: LOCF = Last Observation Carried Forward, BMI = Body Mass Index, CI = Confidence Interval.
Note 1: For m/n, m = number of patients who met the criterion, n = number of patients with non-missing assessment.
Note 2: Body weight and height were measured in triplicates. Height and weight were aggregated within each analysis visit window prior to BMI calculation for the analysis.
Note 3: Baseline is defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug. Note 4: Two-sided 90% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.
Note 5: p-value is from the one-sided exact binomial test comparing to the null hypothesis of 0.05.
Note 6: *** statistically significant at p <0.001.
Source: m5.3.5.2.1, CSR, Table 14.2.1.1.

全被験者での Week 16 の BMI のベースラインからの低下率を図 2.7.6.12-2 に示す。また、ベースラインから Week 16 までに BMI が 10%以上低下しなかった 5 例の BMI の推移を図 2.7.6.12-3 に示す。

Setmelanotide の効果は各被験者で安定かつ一貫して認められ、Week 16 時点で BMI がベースラインから 10%以上低下した被験者は 18 例中 13 例、16 週間の投与期間中のいずれか時点で BMI が 10%以上低下した被験者は 18 例中 14 例、少なくともベースラインより低下した被験者は 18 例中 17 例であった。

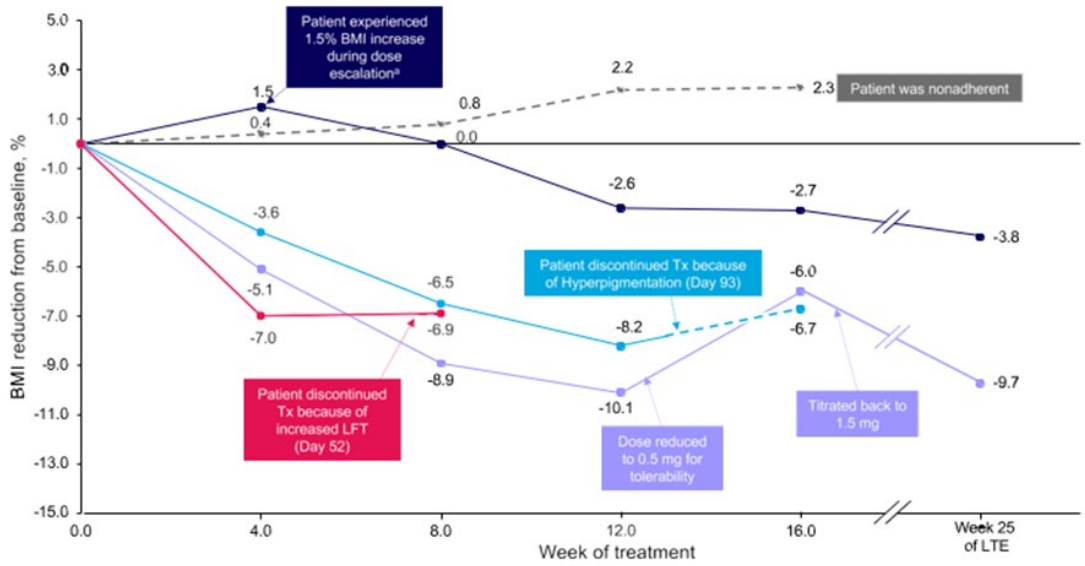
Week 16 時点で BMI がベースラインから 10%以上低下しなかった被験者は 5 例（図 2.7.6.12-2、オレンジの枠で強調）であり、その内訳は setmelanotide 投与の早期中止が 2 例、setmelanotide 投与の遵守不良が 1 例、setmelanotide 減量後に体重が再び増加が 1 例、並びに用量漸増期に BMI が更に 1.5%上昇した後、3 mg 投与下の Week 16 にベースラインから 2.7%低下（最大値から 4.2%低下）した被験者が 1 例であった。

図 2.7.6.12-2 Week 16 の BMI のベースラインからの低下率（LOCF、FAS、全被験者）



Source: m5.3.5.2.1, CSR, Figure 3.

図 2.7.6.12-3 ベースラインから Week 16 までに BMI が 10%以上低下しなかった 5 例の BMI の推移



Patient at the therapeutic dose of 3 mg setmelanotide. BMI, body mass index; LFT, liver function test; LTE, long-term extension; Tx, treatment.
Note: The 5 patients included in this figure are the same 5 patients included in the highlighted box in Figure 2.7.6.12-2.
Source: m5.3.5.2.1, CSR, Figure 4.

2.7.6.12.2.5.2 重要な副次有効性評価項目

BMI Z スコアの低下と体重の変化の複合評価

一つ目の重要な副次評価項目は、全被験者のうち、Week 16 の BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下した 6 歳以上 18 歳未満の被験者と体重がベースラインから 5%以上減少した 18 歳以上の被験者の割合であった。本副次評価項目の指標を達成した被験者の割合は 88.9%であり、統計学的に有意であった（p<0.0001、表 2.7.6.12-5）。実測データを用いた再解析でも一貫した結果が得られた（p<0.0001、030 試験 CSR Table 14.2.3.2）。

表 2.7.6.12-5 Week 16 時点で BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下（6 歳以上 18 歳未満）又は体重がベースラインから 5%以上減少（18 歳以上）した被験者の割合（LOCF、FAS）

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

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward.
Note 1: For m/n, m = number of patients who met the criterion, n = number of patients with non-missing assessment.
Note 2: For patients ages 6 to <18 years, a patient's BMI Z-score was considered for the analysis; for patients greater than 18 years, a patient's body weight (kg) was considered for the analysis.
Note 3: Body weight and height were measured in triplicates. Height and weight were aggregated within each analysis visit window prior to BMI calculation for the analysis.
Note 4: WHO 2007 reference standard growth chart was used to calculate a patient's BMI Z-score.
Note 5: Baseline is defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug.
Note 6: Two-sided 90% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.
Note 7: p-value is from the one-sided exact binomial test comparing to the null hypothesis of 0.05.
Note 8: *** statistically significant at p < 0.001.
Source: m5.3.5.2.1, CSR, Table 14.2.3.1.

6 歳以上 18 歳未満の被験者での BMI Z スコアの低下

二つ目の重要な副次評価項目は、6 歳以上 18 歳未満の被験者（13 例）のうち、Week 16 の BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下した被験者の割合であった。本副次評価項目の指標を達成した被験者の割合は 92.3%（12/13 例）であり、統計学的に有意であった（p<0.0001、表 2.7.6.12-6）。実測データを用いた再解析でも一貫した結果が得られた（p<0.0001、030 試験 CSR Table 14.2.4.2）。

BMI Z スコアの 0.2 以上の変化は、臨床的に意味のある変化と考えられる。

表 2.7.6.12-6 6 歳以上 18 歳未満で Week 16 の BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下した被験者の割合（LOCF、FAS）

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

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward.
Note 1: For m/n, m = number of patients who met the criterion, n = number of patients with non-missing assessment.
Note 2: WHO 2007 reference standard growth chart was used to calculate a patient's BMI Z-score.
Note 3: Baseline is defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug. Note 4: Only

patients less than 18 years old are included in this analysis.
Note 5: Two-sided 90% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.
Note 6: p-value is from the one-sided exact binomial test comparing to the null hypothesis of 0.05.
Note 7: *** statistically significant at p<0.001.
Source: m5.3.5.2.1, CSR, Table 14.2.4.1.

18 歳以上の被験者での体重減少

三つ目の重要な副次評価項目は、18 歳以上の被験者（5 例）のうち、Week 16 の体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合であった。本副次評価項目の指標を達成した被験者の割合は 80%（4/5 例）であり、統計学的に有意であった（p<0.0001、表 2.7.6.12-7）。実測データを用いた再解析でも一貫した結果が得られた（p<0.0001、030 試験 CSR Table 14.2.5.2）。5%以上の体重減少に未達であった 1 例は setmelanotide 投与の遵守不良があり、45 バイアル中 18 バイアルを未使用で返却した。

成人体重の 5%以上の変化は臨床的に意味のある変化と考えられる。

表 2.7.6.12-7　18 歳以上で Week 16 の体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合（LOCF、FAS）

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

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward.
Note 1: For m/n, m = number of patients who met the criterion, n = number of patients with non-missing assessment.
Note 2: Body weight was measured in triplicates. Body weight was aggregated within each analysis visit window for the analysis.
Note 3: Baseline is defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug. Note 4: Only patients 18+ years old are included in this analysis.
Note 5: Two-sided 90% CI is calculated using the Clopper-Pearson method.
Note 6: p-value is from the one-sided exact binomial test comparing to the null hypothesis of 0.05.
Note 7: *** statistically significant at p<0.001.
Source: m5.3.5.2.1, CSR, Table 14.2.5.1.

2.7.6.12.2.5.3　その他の副次有効性評価項目

腹囲の変化

一つ目のその他の副次評価項目は、ベースラインから Week 16 までの腹囲（cm）の変化量（18 歳以上の被験者で評価）であった。ベースライン後のデータを有する 18 歳以上の被験者（4 例）での腹囲のベースラインからの平均変化量（変化率）は−10.275 cm（−8.126%）であった。（030 試験 CSR Table 14.2.6）。

小児（18 歳未満）でのベースラインから Week 16 までの腹囲の変化量は−12.569 cm（-11.141%）であり、成人での結果と同様であった（030 試験 CSR Table 14.2.12.2）。全体及び様々な小児部分集団のデータ解析でも一貫した結果が認められた（030 試験 CSR Table 14.2.12.1 及び Table 14.2.12.3）。

空腹感に対する効果

全年齢の HO を有する被験者を対象に Daily Hunger Questionnaire を用いて空腹感を評価した結果、setmelanotide 投与後に空腹感の大幅な低下が認められた。

12 歳未満の被験者では、16 週間の setmelanotide 投与後の空腹感（考えられる最大の空腹感を 4 ポイントとする、4 ポイント満点尺度で評価）の平均値はベースラインの 2.286 ポイントから 0.795 ポイントに低下し、ベースラインからの変化量（変化率）の平均値は−1.490 ポイント（-62.024%）であった（030 試験 CSR Table 14.2.7.1）。12 歳以上の被験者でも同様に、24 時間での最大の空腹感（24 時間で感じる最大の空腹感を 10 ポイントとする、10 ポイント満点尺度で評価）の平均値はベースラインの 6.645 ポイントから 3.691 ポイントに低下し、ベースラインからの平均変化量（変化率）は−2.922 ポイント（−44.978%）であった（030 試験 CSR Table 4.2.7.2）。12 歳以上の被験者の 24 時間での平均の空腹感及び朝の空腹感にも、顕著な低下が認められ（030 試験 CSR Table 4.2.7.2）、24 時間での最大の空腹感の結果と同様であった。なお、12 歳以上の患者で Daily Hunger Questionnaire のこれら三つの各項目のスコアが 1〜2 ポイント低下することは、稀有なメラノコルチン 4 型受容体（MC4R）経路疾患患者の患者内変動での意味のある閾値と推定されている。

2.7.6.12.2.5.4 探索的有効性評価項目

全被験者（年齢を問わない）を対象とした追加解析の結果、体重がベースラインから 5%以上減少した被験者の割合は 88.2%であった。全体のベースラインから Week 16 までの BMI の平均変化量（変化率）は−5.460 kg/m^2（−14.906%）、体重の平均変化量（変化率）は−12.651 kg（-12.982%）、腹囲の変化量（変化率）の平均値は-11.996 cm（−10.387%）であった。特記すべき点として、これらのパラメーターの低下及び減少に伴い、総脂肪量（−7.719 kg）、総体重（-11.044 kg）、トリグリセリド（−33.8 mg/dL）及びコレステロール（−14.3 mg/dL）の顕著な減少、並びに 18 歳未満の被験者での生活の質の改善が認められた。

2.7.6.12.2.6 安全性の結果

2.7.6.12.2.6.1 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 2.7.6.12-8 に示す。本試験では、全例（100%）に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象の重症度は、1 件を除き、いずれも軽度又は中等度であった。Setmelanotide と関連のある死亡又はその他の重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、心電図、血圧、心拍数若しくはその他のバイタルサイン、自殺傾向又は抑うつ症状に対する系統的な影響も認められなかった。重篤な有害事象としてクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が 1 例に認められた。本事象は重度かつ setmelanotide と関連なしと判断された。

HO 患者に setmelanotide を QD 投与したときの忍容性は良好であった。本試験で認められた安全性プロファイルは、プロオピオメラノコルチン、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型又はレプチン受容体欠損性肥満患者及びバルデー・ビードル症候群患者を対象とし

た過去の臨床試験で得られた結果と同様であり、本試験から安全性に関する新たな知見は得られなかった。

表 2.7.6.12-8 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Category	**Patients (N=18) n(%)**
Any AEs	18 (100)
Any TEAEs	18 (100)
Any TEAE related to study drug	15 (83.3)
Any TEAE leading to study drug discontinuation	2 (11.1)
Any TEAE leading to study discontinuation	2 (11.1)
Any SAEs	1 (5.6)
Any serious TEAEs	1 (5.6)
Any serious TEAEs related to study drug	0
Any AE resulting in death on study	0
Patients who did not have an AE	0

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: m5.3.5.2.1, CSR, Table 14.3.1.1.

比較的よくみられた有害事象

2 例以上に発現した SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象を表 2.7.6.12-9 に示す。

最もよくみられた有害事象は悪心（11 例、61.1%）であり、次いで嘔吐及び皮膚色素過剰（各 6 例、33.3%）、下痢、COVID-19（各 4 例、22.2%）、腹痛、疲労、注射部位疼痛及び勃起増強（各 3 例、16.7%）であった。なお、被験者の 46.6%にはベースライン時点で既存の胃腸症状の訴えがあった。また、皮膚色素過剰や性機能の変化は、setmelanotide の作用機序に基づく既知の作用である。

表 2.7.6.12-9 2 例以上に発現した SOC 及び PT 別の比較的よくみられた有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	**Patients (N=18) n(%)**
Patients with Any TEAE	18 (100)
胃腸障害	14 (77.8)
悪心	11 (61.1)
嘔吐	6 (33.3)
下痢	4 (22.2)
腹痛	3 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (44.4)
疲労	3 (16.7)
注射部位疼痛	3 (16.7)
注射部位そう痒感	2 (11.1)
疼痛	2 (11.1)
発熱	2 (11.1)
感染症および寄生虫症	8 (44.4)
COVID-19	4 (22.2)
上気道感染	2 (11.1)

System Organ Class Preferred Term	Patients (N=18) n(%)
皮膚および皮下組織障害	7 (38.9)
皮膚色素過剰	6 (33.3)
神経系障害	5 (27.8)
頭痛	2 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	3 (16.7)
挫傷	2 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	3 (16.7)
背部痛	2 (11.1)
生殖系および乳房障害	3 (16.7)
勃起増強	3 (27.3) [a]
肝胆道系障害	2 (11.1)
高トランスアミナーゼ血症	2 (11.1) [b]

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Eleven of the 18 patients were male (3/11 males [27.3%])
[b] Events of elevated transaminases in 2 subjects were transient, mild, or moderate in intensity, assessed as unrelated to treatment, and resolved; also see m5.3.5.2.1, CSR Section 12.4.2.1.
Note 1: Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0
Note 2: Patients are counted once for each system organ class and once for each preferred term.
Note 3: Percentages are calculated using the total number of patients in the Safety Population as the denominator unless otherwise noted.
Source: m5.3.5.2.1, CSR, Table 14.3.1.2.

治験薬と関連のある有害事象

2 例以上に発現した SOC 及び PT 別の Setmelanotide と関連のある有害事象を表 2.7.6.12-10 に示す。

表 2.7.6.12-10 2 例以上に発現した SOC 及び PT 別の setmelanotide と関連のある有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Patients (N=18) n(%)
Patients with Any Related TEAE	15 (83.3)
胃腸障害	13 (72.2)
悪心	11 (61.1)
嘔吐	5 (27.8)
下痢	4 (22.2)
腹痛	2 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (38.9)
疲労	3 (16.7)
注射部位疼痛	3 (16.7)
注射部位そう痒感	2 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	6 (33.3)
皮膚色素過剰	6 (33.3)
生殖系および乳房障害	3 (16.7)
勃起増強	3 (27.3) [a]

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Eleven of the 18 patients were male (3/11 males [27.3%])
Note 1: Adverse events are coded using MedDRA Version 24.0.
Note 2: Patients are counted once for each system organ class and once for each preferred term under the highest relatedness.
Note 3: Percentages are calculated using the total number of patients in the Safety Population as the denominator unless otherwise noted.
Note 4: Related adverse events have a relationship of reasonable possibility to study drug.
Note 5: If the relationship assessment is missing, the relationship of ‘Related’ is assigned to the event.

Source: m5.3.5.2.1, CSR, Table 14.3.1.4.

重症度別の有害事象

本試験では、重度の有害事象（クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎）が 1 例に認められた。本事象は重篤な有害事象としても報告された。その他の有害事象は、いずれも軽度又は中等度であった。

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

重篤な有害事象としてクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が 1 例に認められた。本事象は setmelanotide と関連なしと判断された。本事象の叙述は 030 試験 CSR 14.3.3 項に示す。

その他の重要な有害事象

Setmelanotide の投与中止（及び試験中止）に至った有害事象が 2 例に認められた。内訳は、皮膚色素過剰及び肝酵素上昇が各 1 例であった。いずれの事象も setmelanotide と関連ありと判断され、重症度は中等度であった。

2.7.6.12.2.6.2 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

臨床検査結果

肝酵素上昇が 1 例に認められ、本事象のために被験者は setmelanotide の投与を中止した。本事象は setmelanotide と関連ありと判断され、重症度は中等度であった。前述の 1 例を除き、血液学的検査、生化学検査及び尿検査の結果、明らかな異常値又はベースラインからの変化は認められなかった。

その他の臨床検査値（血液学的検査、生化学検査及び尿検査）には、臨床的に重要な所見やベースラインからの変化は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図について、臨床的に重要な所見やベースラインからの変化は認められなかった。

身体所見

本試験中、ほとんどの被験者でタナー段階は安定しているか、進行がみられた。18 歳未満の被験者では、身長はほぼ一定又は増加した。これらの結果から、setmelanotide は成長及び発達に悪影響を及ぼさないことが示唆された。予想どおり、setmelanotide 投与によって総コレステロール値及びトリグリセリド値の低下が認められた。

2.7.6.12.3 結論

HO 患者に強力な MC4R アゴニストである setmelanotide を 16 週間投与した結果、BMI、体重、BMI Z スコア及び空腹感の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある低下及び減少が認められた。また、HO 患者（複数の治療的アプローチに耐性を示すことが多く、かつ承認された治療法がない）に setmelanotide を投与したときの安全性プロファイルは良好であった。

本試験の結果は、総合的に重篤かつ生命を脅かし得る疾患である HO を有する患者を対象とした setmelanotide の試験継続を支持するものである。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.13 RM-493-022 試験（m5.3.5.2.2）

2.7.6.13.1 試験方法の概略

治験の標題

レプチン–メラノコルチン経路のメラノコルチン 4 型受容体（MC4R）の上流にある遺伝子異常に関連する肥満の治療を目的とした setmelanotide の試験を完了した被験者を対象とした setmelanotide の長期継続投与試験

治験実施施設

ベルギー、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、オランダ、レユニオン、スペイン、英国及び米国の 44 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 7 月 [redacted] 日

最後の被験者の最終来院日：2025 年 1 月 9 日

開発のフェーズ

第 3 相

目的

- **主要目的：**レプチン-メラノコルチン経路の MC4R の上流にある遺伝子異常に関連する肥満の治療を目的とした setmelanotide の先行試験で投与を完了した被験者を対象に、setmelanotide の安全性及び忍容性を明らかにする。
- **探索的目的：**Setmelanotide 長期投与の効果を以下の指標に基づき評価する。
  - 体重関連パラメータの維持又は継続性
  - 空腹感
  - 腹囲
  - 空腹時脂質検査（コレステロール、中性脂肪）
  - 生活の質及び健康状態の変化
  - Setmelanotide の効果を予測するバイオマーカー又は体重関連パラメータの変化

治験方法

本試験は、レプチン-メラノコルチン経路の MC4R の上流の遺伝子異常及びその他の異常による稀な遺伝性、症候性又は後天性の肥満疾患を有する被験者を対象とした先行試験を完了した被験者を対象に、setmelanotide を追加で最長 5 年間（ドイツ及びカナダは 7 年）投与する長期継続投与試験であった。本試験で用いた安全性及び有効性の評価方法は、先行試験の実施計画

（先行試験で検討した対象疾患に関係なく）と同様であった。そのため、すべての被験者が本試験に適切に移行することができた。

本試験に組み入れた患者は、setmelanotide の他の試験に参加するために本試験から一旦離脱し、その試験が完了した後で本試験に戻ることが許容された。この場合、被験者は他の試験に移行前の時点／来院から本試験を再開した。安全性又は有効性に関する問題がある場合を除き、他の試験に移行前の用量で投与を再開した。

被験者は約 3 ヵ月おきに治験実施施設で有害事象、バイタルサイン、併用薬、体重、腹囲及び空腹スコアの評価を受けた。臨床検査データは各来院時に収集し、追加的な評価を年 1 回実施した。

被験者数（計画時）

本試験には、先行試験を完了し、適格基準を満たしたすべての被験者を組入れ可能とした。Setmelanotide の先行試験に組み入れられた被験者数から、本試験には 300～500 例の組入れが予想された。

実際には、205 例が組み入れられ、解析対象となった。

診断及び主要な組入れ基準

Setmelanotide の先行試験を完了し、本試験で setmelanotide 投与を継続するための適格基準を満たした者。

被験薬，用量及び投与方法

- Setmelanotide mPEG-DSPE 10 mg/mL：注射用無菌溶液

先行試験において非盲検下で setmelanotide 投与を受けていた被験者は、安全性及び忍容性に関する問題で減量が必要でない限り、本試験でも先行試験の終了時と同じ用量で setmelanotide 投与を開始した。プラセボ対照の先行試験において二重盲検下で治験薬投与を受けていた被験者は、本試験では先行試験の開始用量で setmelanotide 投与を非盲検下で開始した。用量の漸増は、先行試験の計画に従って、また治験依頼者との相談の上で決定した。

投与期間

長期継続投与の投与期間：最長 5 年（ドイツ及びカナダでは 7 年）

評価項目

<u>安全性（主要評価項目）：</u>

Setmelanotide の安全性及び忍容性は、有害事象の発現割合及び重症度、並びに身体検査、心電図、バイタルサイン（安静時の血圧及び心拍数を含む）、臨床検査及び注射部位反応により評価した。

有効性（探索的評価項目）：

- 18 歳以上の被験者での体重のベースラインからの平均変化率
- 18 歳未満の被験者での体格指数（BMI）Z スコア及び BMI の 95 パーセンタイルに含まれる被験者の割合のベースラインからの平均変化量
- すべての被験者での BMI のベースラインからの平均変化量及び平均変化率
- 各来院時に 2 つの Global questions を用いて評価した空腹感のベースラインからの変化
- US National Heart Lung and Blood Institute criteria（NHLBI 2000）によって測定した腹囲のベースラインからの変化量の推移
- 二重エネルギーX 線吸収測定法又は生体インピーダンス法で測定した総体重減少、体脂肪減少、除脂肪体重（骨以外）等の体組成の年間変化量
- 脂質（空腹時コレステロール及びトリグリセリド）のベースラインからの変化量
- Impact of Weight on Quality of Life-Lite Questionnaire（IWQOL-Lite）及び 10-Item Short-Form Health Survey for Children（SF-10）で評価した生活の質のベースラインからの変化
- Patient Health Questionnaire-9（PHQ-9）及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）で評価したメンタルヘルス状態のベースラインからの変化
- 代謝及びホルモン関連の結果並びにその他の探索的バイオマーカーのベースラインからの変化

統計手法

概して、本試験のための欠測データの補完は行わず、解析は入手可能なすべてのデータで実施した。

ベースラインの定義：

すべての有効性パラメータに対する setmelanotide の効果の経時的な変化を評価するため、2 種類のベースラインの定義を用いた。

- **長期継続投与試験のベースライン：**本試験での実薬の初回投与前に先行試験で得られた最後の測定値と定義した。先行試験と本試験の setmelanotide 投与に 1 日超の間隔がある場合、本試験での実薬の初回投与前に得られた最後の測定値をベースラインとした。
- **先行試験のベースライン：**先行試験での実薬の初回投与前に得られた最後の測定値と定義した。

主要な臨床検査値（血液学的検査、生化学検査等）を含む安全性評価では、先行試験での実薬の初回投与の前の最後の測定値をベースラインとして用いた。

データの併合方法

安全性及び有効性の解析のため、先行試験及び本試験から得られた被験者のデータを併合した。また、各遺伝性肥満［プロオピオメラノコルチン（POMC）欠損性肥満、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）欠損性肥満、レプチン受容体（LEPR）欠損性肥満等］の被験者データを併合し、それぞれ 2 例以上登録され、本試験での投与期間が 6 ヵ月以上となった時点で集団ごとに解析した。

共変量の調整

影響を及ぼす可能性のある共変量で調整した正式な統計解析は実施しなかった。

安全性の解析

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 23.0 を用いてコード化し、有害事象の発現例数及び割合を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。

2.7.6.13.2 試験結果の概略

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.13-1 に示す。

7 つの先行試験全体で、合計 205 例がこの長期継続投与試験に組み入れられた。205 例全例が setmelanotide 投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた。

治験薬投与の早期中止理由で最も多かったのは「その他」（20.5%）であり、「有害事象」（4.9%）の割合は少なかった。試験の中止理由で最も多かったのは「治験依頼者による試験中止」（19.5%）であり、次いで「患者による中止」（11.7%）であった。有害事象による試験の中止は 2.9%と少なかった。

表 2.7.6.13-1 被験者の内訳（すべての被験者）

	All Patients (N=205)
Enrolled in extension study	205 (100.0)
Treated in extension study	205 (100.0)
Included in the safety analysis set	205 (100.0)
Completed treatment in the extension study[a]	125 (61.0)
Discontinued treatment in the extension study	80 (39.0)
Primary reason for early treatment discontinuation	
Adverse event	10 (4.9) [b]
Protocol violation	0
Withdrawal by patient	27 (13.2)
Lost to follow-up	5 (2.4)
Other	42 (20.5)
Completed the extension study	89 (43.4)
Discontinued early from the extension study	116 (56.6)
Primary reason for early study discontinuation	
Adverse event	6 (2.9)
Completed transition to another setmelanotide study	0
Lack of efficacy	18 (8.8)
Lost to follow-up	5 (2.4)
Noncompliance with study drug	4 (2.0)
Physician decision	6 (2.9)
Pregnancy	1 (0.5)
Study terminated by Sponsor	40 (19.5)
Withdrawal by parent or guardian	6 (2.9)
Withdrawal by parent	24 (11.7)
Withdrawal by parent or guardian	6 (2.9)

[a] Note that patients who were counted as discontinuing early due to study termination by Sponsor were counted as having completed treatment in the study.

[b] Note that the source table (Table 14.1.1) has that only 6 patients (2.9%) prematurely discontinued study drug, but this is based on data for reason for study discontinuation and not action taken with study drug; whereas Table 14.3.1.7 shows that 10 (4.9%) patients prematurely discontinued study drug due to an adverse event.
Source: m5.3.5.2.2, CSR Table 14.1.1 and Table 14.3.1.7

2.7.6.13.2.2 解析したデータセット

すべての結果は、安全性解析対象集団を用いて要約した。安全性解析対象集団には、本試験で setmelanotide 投与を 1 回以上受けた 205 例が含まれた。

2.7.6.13.2.3 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 2.7.6.13-2 に示す。

本試験のデザインに一致して、本試験にはこれまでに各国で実施した複数の異なる臨床試験で検討した広範な患者集団が組み入れられた。肥満の原因で最も多かった遺伝性疾患は、POMC、PCSK1 又は LEPR（総称して PPL）欠損（29.3%）及びバルデー・ビードル症候群（20.5%）であった。これらの希少な疾患では早期に肥満が発症することと一致して、本試験に組み入れた被験者は比較的若年層（平均年齢：22.7 歳、年齢中央値：17.0 歳）が多かった。

患者の大部分は女性（61.0%）、白人（81.5%）、非ヒスパニック系／非ラテン系（83.4%）であった。なお、ほとんどの被験者は本試験への組入れ前、非盲検下で setmelanotide 投与を受けていた。BMI の平均値は先行試験のベースライン時（43.28 kg/m^2）から本試験のベースライン時（39.40 kg/m^2）までに減少していた。

表 2.7.6.13-2 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）

	All Patients (N=205)
Genetic Disorder, n (%)	
AS	4 (2.0)
BBS	42 (20.5)
HO	14 (6.8)
Chromosomal rearrangement 16p11.2	17 (8.3)
PPL deficiency obesity	60 (29.3)
MC4R deficiency obesity	27 (13.2)
N221D – Biallelic (variant of PCSK1)	2 (1.0)
PPL – Biallelic	2 (1.0)
SH2B1 deficiency obesity	10 (4.9)
SIM1	1 (0.5)
SMS	6 (2.9)
SRC1 deficiency obesity	18 (8.8)
Not reported[a]	2 (1.0)
Age at Index Study Enrollment (years)	
Mean (SD)	22.7 (14.93)
Median	17.0
Min, Max	6, 68
Sex, n (%)	
Male	80 (39.0)
Female	125 (61.0)

	All Patients (N=205)
Race, n (%)	
American Indian or Alaska Native	3 (1.5)
Asian	1 (0.5)
Black or African American	10 (4.9)
White	167 (81.5)
Other	24 (11.7)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	10 (4.9)
Not Hispanic or Latino	171 (83.4)
Not Reported	9 (4.4)
Unknown	15 (7.3)
BMI (kg/m^2) at Index Study Baseline	
n	205
Mean (SD)	43.28 (11.149)
Median	42.10
Min, Max	20.4, 92.1
BMI (kg/m^2) at Extension Study Baseline	
n	203
Mean (SD)	39.40 (11.502)
Median	37.94
Min, Max	14.4, 85.9

Abbreviations: AS =Alström syndrome; BBS = Bardet Biedl syndrome; BMI = body mass index; HO = hypothalamic obesity; Max = maximum; MC4R = melanocortin 4 receptor; Min = minimum; PPL = pro- opiomelanocortin (POMC), proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1), and leptin receptor (LEPR) collectively; SD = standard deviation; SH2B1 = SRC homology 2 B adapter protein 1; SIM1 = SIM BHLH transcription factor 1; SMS = Smith-Magenis syndrome; SRC1 = steroid receptor coactivator-1

[a] One patient ([redacted] with no reported genetic disorder came from index study RM-493-014 where she was reported to have MC4R deficiency (RM-493-014 CSR Listing 6.2.4.1), and the other patient ([redacted] came from index study RM-493-012 where she was reported to have POMC deficiency (RM-493-012 CSR Listing 16.1.2.1).

Source: m5.3.5.2.2, CSR Table 14.1.2

2.7.6.13.2.4 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.13-3 に示す。

本試験に組み入れた被験者の大部分は setmelanotid 投与を 1 年以上受けており、30%超の被験者は 3 年以上にわたって setmelanotid 投与を受けていた。

表 2.7.6.13-3 治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Extension Study Only (N=205)	Index Study plus Extension Study (N=205)
Treatment duration (years), n	205	205
Mean (SD)	2.41 (1.247)	3.19 (1.461)
Median	2.52	3.19
Min, Max	0, 5.6	0.3, 7.6
Treatment duration categories		
<1 year	30 (14.6)	14 (6.8)
1 to <2 years	51 (24.9)	31 (15.1)
2 to <3 years	57 (27.8)	40 (19.5)
3 to <5 years	64 (31.2)	98 (47.8)
≥5 years	3 (1.5)	22 (10.7)

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Note: The duration of exposure in extension = last dose date minus the extension first dose date + 1/365.25 in the extension study; the duration of exposure for the index study = last dose date – first dose date + 1 from index study; the duration of exposure for the index + extension studies is the sum of the extension period duration plus index study exposure duration.

Source: m5.3.5.2.2, CSR Table 14.1.3

2.7.6.13.2.5 有効性の結果

Setmelanotide の長期投与の効果

体重は、平均体重、体重の平均変化量及び体重の平均変化率の解析により評価した。

有効性データは先行試験ごと及び全試験を併合した結果を要約した（m5.3.5.2.2, CSR Section 14.2）。有効性の結果は、検討した患者集団が多岐にわたることと、本試験に組み入れた被験者の大部分が先行試験である RM-493-014 試験（119 例）からの移行であることから、本項には要約していない。なお、RM-493-014 試験は、ステロイド受容体コアクチベータ-1（SRC1）欠損、SRC ホモロジー2B アダプター蛋白 1（SH2B1）、16p11.2、PPL ヘテロ接合型、PPL 複合（composite：遺伝子間）ヘテロ接合型、PPL 複合（compound：遺伝子内）ヘテロ接合型、MC4R 欠損、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、スミス・マゲニス症候群を含む異なる遺伝的集団に対する治療効果を評価するためのバスケット試験としてデザインされていた。

2.7.6.13.2.6 安全性の結果

2.7.6.13.2.6.1 有害事象

有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.13-4 に示す。

本試験では死亡例は認められず、重篤な有害事象は 27 例（13.2%）に認められた。本試験のほとんどの被験者（96.6%）には 1 件以上の有害事象が、85.9%の被験者には治験薬と関連のある有害事象が認められた。しかし、有害事象のために試験を中止した被験者は 10 例（4.9%）であり、治験薬と関連のある重篤な有害事象は 1 例（0.5%）のみにみられたことから、setmelanotide の忍容性は良好であると考えられた。

表 2.7.6.13-4 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	All Patients (N=205) n (%)
Number of patients with at least 1 TEAE	198 (96.6)
Number of patients with at least 1 treatment-related TEAE	176 (85.9)
Number of patients with at least 1 serious TEAE	27 (13.2)
Number of patients with at least 1 treatment-related serious TEAE	1 (0.5)
Number of patients with at least 1 TEAE leading to study withdrawal	10 (4.9)
Number of patients with at least 1 TEAE leading to death	0

Abbreviations: MedRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event. Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Source: m5.3.5.2.2, CSR Table 14.3.1.1

比較的よくみられた有害事象

全体で 10%以上の被験者にみられた有害事象を表 2.7.6.13-5 に示す。

本試験でよくみられた有害事象（発現割合 20%以上）は、皮膚色素過剰（110 例、53.7%）、COVID-19（60 例、29.3%）、注射部位紅斑（43 例、21.0%）、頭痛（60 例、29.3%）及びメラノ

サイト性母斑（41 例、20.0%）であった。

表 2.7.6.13-5　全体で 10%以上の被験者にみられた有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=205) n (%)
Any patient with at least 1 TEAE	198 (96.6)
皮膚および皮下組織障害	153 (74.6)
皮膚色素過剰	110 (53.7)
感染症および寄生虫症	132 (64.4)
COVID-19	60 (29.3)
上気道感染	36 (17.6)
上咽頭炎	32 (15.6)
インフルエンザ	22 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	114 (55.6)
注射部位紅斑	43 (21.0)
注射部位そう痒感	38 (18.5)
注射部位硬結	35 (17.1)
注射部位疼痛	26 (12.7)
注射部位内出血	25 (12.2)
疲労	22 (10.7)
胃腸障害	98 (47.8)
悪心	28 (13.7)
嘔吐	21 (10.2)
神経系障害	81 (39.5)
頭痛	60 (29.3)
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）	61 (29.8)
メラノサイト性母斑	41 (20.0)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Source: m5.3.5.2.2, CSR Table 14.3.1.2

重症度別の有害事象

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。2 例以上にみられた Grade 3 以上の有害事象は、不安（3 例、1.5%）並びに頭蓋咽頭腫及び自殺念慮（各 2 例、1.0%）であった。頭蓋咽頭腫が発現した 2 例は、RM-493-030 試験（先行試験）に参加した後天性視床下部性肥満を有する被験者であった。

死亡

本試験中に死亡は認められなかった。

他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 27 例（13.2%）に認められた。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、急性副腎皮質機能不全（3 例、1.5%）並びに痙攣発作及び自殺念慮（各 2 例、1.0%）であった。

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を表 2.7.6.13-6 に示す。

全体で 10 例（4.9%）が本試験で setmelanotide 投与を中止した。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、皮膚色素過剰（4 例、2.0%）であった。

表 2.7.6.13-6　治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	All Patients (N=205) n (%)
Any patient with at least 1 TEAE leading to study drug withdrawal	10 (4.9)
皮膚および皮下組織障害	4 (2.0)
皮膚色素過剰	4 (2.0)
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）	2 (1.0)
子宮内膜癌第 1 期	1 (0.5)
メラノサイト性母斑	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)
各種物質毒性	1 (0.5)
臨床検査	1 (0.5)
尿妊娠反応陽性	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.5)
低血糖	1 (0.5)
神経系障害	1 (0.5)
頭痛	1 (0.5)
精神障害	1 (0.5)
幻聴	1 (0.5)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 27.1.
Source: m5.3.5.2.2, CSR Table 14.3.1.7

2.7.6.13.2.6.2　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、心電図及びバイタルサイン（血圧及び心拍数を含む）に対する全身性の影響は認められず、自殺傾向やうつ病に対する影響も認められなかった。

2.7.6.13.3　結論

本試験の大部分の被験者は 1 年以上 setmelanotide 投与を受け、30%超の被験者は 3 年以上にわたって setmelanotide 投与を受けた。有害事象のために試験を中止した被験者は 10 例（4.9%）のみであったことから、MC4R 経路に関連する遺伝性、症候性及び後天性の肥満疾患を有する患者に対する setmelanotide の 1 日 1 回（QD）投与の長期忍容性は良好であることが裏付けられた。また、死亡例は認められず、重篤な有害事象の発現割合は 13.2%と低く、治験薬と関連のある重篤な有害事象はステージ 1 の子宮内膜癌（1 例）のみであった。

本試験で認められた安全性プロファイルは過去の臨床試験で得られた結果と一致しており、本試験において新たな安全性所見は特定されなかった。

結論として、setmelanotide QD の長期投与は忍容性が良好であり、MC4R 経路に関連する遺伝性、症候性及び後天性の肥満疾患を有する患者での予測可能な安全性プロファイルを示した。

報告日の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.14 RM-493-010 試験（m5.3.5.4.1）

2.7.6.14.1 試験方法の概略

治験の標題

プラダー・ウィリー症候群（PWS）を有する肥満患者を対象としたメラノコルチン 4 型受容体作動薬である setmelanotide の安全性、体重減少及び食事関連行動に対する効果を評価する第 2 相、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、パイロット試験

治験実施施設

米国 5 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：2015 年 3 月 19 日

最後の被験者の試験完了日：2016 年 10 月 26 日

開発のフェーズ

第 2 相

目的

主要目的：4 週間の二重盲検投与期が終了した時点で以下を評価する。

- Setmelanotide の安全性及び忍容性
- Setmelanotide の体重減少に対する効果
- PWS 過食症調査票を用いて評価する過食関連行動に対する setmelanotide の効果

副次目的：

- 生活の質、過食及び食事関連行動、並びに精神状態の変化を評価する。
- PWS 被験者での setmelanotide の薬物動態（PK）を評価する（サブスタディ）。
- 2 週間の二重盲検無作為化離脱期の setmelanotide の効果を評価する。
- 二重エネルギーX 線吸収測定法（DEXA）を用いて測定した setmelanotide 群での Body mass の変化率をプラセボ群と比較する。
- DEXA を用いて、setmelanotide 群での体脂肪量の変化率をプラセボ群と比較する。

治験方法

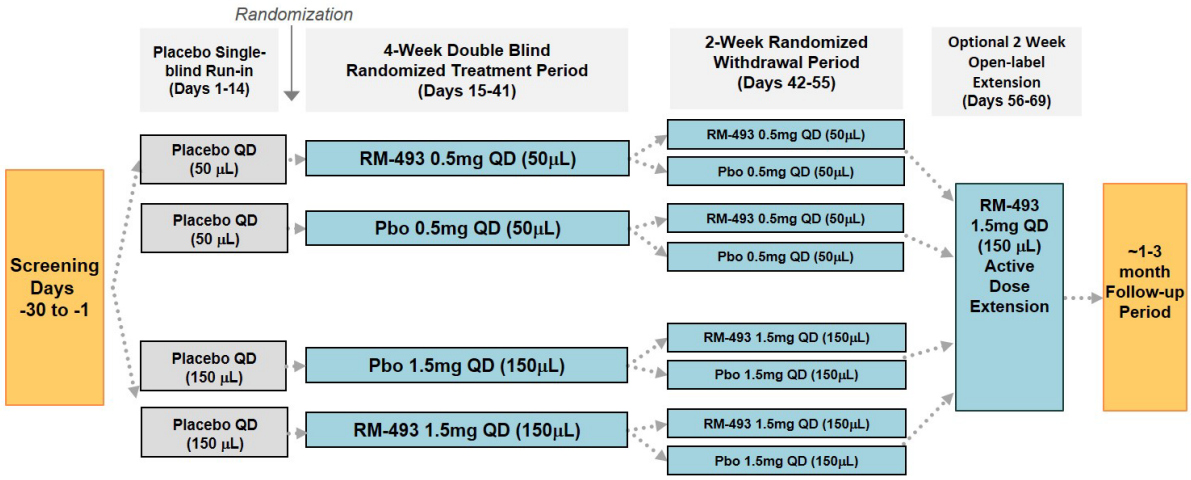
本試験は setmelanotide 皮下注射の有効性及び安全性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。本試験は最終的に、中間解析前 4 期（図 2.7.6.14-1）及び中間解析後（図 2.7.6.14-2）（いずれも 4 期）で構成され、それぞれ 2 用量の setmelanotide を評価し

た。中間解析前後の各 Period は、いずれも以下のとおりであった。

- Period 1（Day 1～14）：2 週間の単盲検、プラセボ投与、ベースライン期であり、被験者の約 3 分の 1 が低容量のプラセボ、残りの約 3 分の 2 が高容量のプラセボの導入投与を受けた。
- Period 2（Day 15～41）：4 週間の二重盲検、プラセボ対照、並行群間期（主要解析の評価期間）であり、被験者をプラセボ又は 2 用量の setmelanotide のいずれかに 2：1：3 の比で無作為に割り付けた。
- Period 3（Day 42～55）：2 週間の二重盲検無作為化離脱期間。Setmelanotide 群の半数は同用量の setmelanotide を継続投与し、残りの半数はプラセボ投与へ切り替えた。プラセボ群の半数は対応する用量／容量の setmelanotide を投与された。
- Period 4（Day 56～69）：すべての被験者が参加可能であり、非盲検下での setmelanotide 投与を受けることができる 2 週間の任意参加の非盲検延長期間。

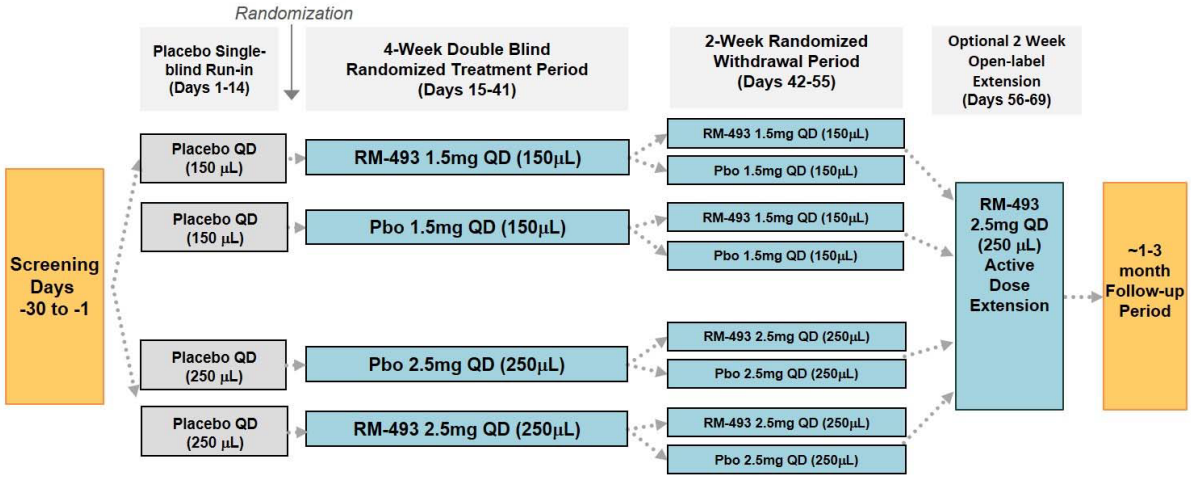
なお、治験実施計画書 Amendment 5 では、試験前半の Period 2 を完了した約 16 例から得られたデータに基づき、setmelanotide の用量を増量した。すなわち、低用量（0.5 mg）は 1.5 mg に、高用量（1.5 mg）は 2.5 mg に増量した。

図 2.7.6.14-1　　試験前半（中間解析前）における割付の概略



Abbreviations: QD = once daily

図 2.7.6.14-2　試験後半（中間解析後）における割付の概略



Abbreviations: QD = once daily

被験者数（計画時）

約 36 例

診断及び主要な組入れ基準

16～65 歳の肥満の男性又は女性で、15 番染色体の微細欠失、母性片親性ダイソミー又はインプリンティング異常による PWS の確定診断を受け、体格指数（BMI）が 27 kg/m^2 以上であり、医療従事者又は訓練を受けた介護者（必要な場合）によって治験薬投与を受けることができる患者を本試験に適格とした。2 型糖尿病患者は HbA1c が 7.5%未満の場合に本試験に適格とした。

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide 10 mg/mL：注射用無菌液（容量：3.0 mL/1.0 mL）
- プラセボ（容量：3.0 mL/1.0 mL）

本試験前半の setmelanotide 用量は、0.5 mg 及び 1.5 mg を 1 日 1 回（QD）であった。本試験後半の setmelanotide 用量は、1.5 mg 及び 2.5 mg QD であった。

被験者は最長 10 週間（単盲検プラセボ導入期間、4 週間の二重盲検期間、2 週間の二重盲検無作為化離脱期間、及び任意参加の非盲検延長期間まで含む場合）にわたって、朝に 1 回、setmelanotide 又はプラセボの皮下注射を受けた。

投与期間

試験期間は全体で約 18 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、導入期間、投与期間、離脱期間、任意参加の非盲検延長期間、及び追跡調査期間）は約 5 ヵ月であった。

評価項目

有効性

主要評価項目

- 体重（kg）：ベースラインからの変化率（Period 2）
- PWS 過食症調査票（全体スコア）：ベースラインからの変化率（Period 2）

主要な副次評価項目

- 体重（kg）：ベースラインからの変化量（Period 2）
- PWS 過食症調査票（3 つの領域）：ベースラインからの変化率（Period 2）
- DEXA で測定した体脂肪：ベースラインからの変化率（Period 2）
- DEXA で測定した Body mass：ベースラインからの変化率（Period 2）

追加の副次評価項目

- 体重（kg）：ベースラインからの変化量（Period 3 及び Period 4）
- PWS 過食症調査票（全体スコア及び 3 つの領域）：ベースラインからの変化率（Period 3 及び Period 4）

薬物動態

Setmelanotide の血漿中濃度は、目標血漿中濃度の確保を考慮して評価した。PK 評価用血液検体は、Day 1 の投与前並びに Day 42 及び Day 70 の投与前 5 分以内に採取した。PK サブスタディへの参加を希望した被験者（21 例）からは、延長期間の 2 週目（Day 63～69）のいずれかの日に 24 時間にわたって血液検体を採取した。

安全性

有害事象、心電図、臨床検査値［血液学的検査、生化学検査（空腹時血糖値を含む）及び尿検査］、脂質プロファイル、バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数、体温等）、身体検査（注射部位評価を含む）、併用薬の確認、並びに PHQ-9 及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）によるうつ症状／自殺傾向スコアの変化に基づき安全性を評価した。

統計手法

解析対象集団

- Full Analysis Set（FAS）：無作為化後に治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン後（Period 2）に 1 つ以上の有効性データが得られたすべての被験者。被験者は、実際に投与された治験薬にかかわらず、無作為化された投与群に基づき分類された。FAS はすべての有効性評価項目の解析に用いた。
- 安全性解析対象集団：無作為化後に治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与後（Period 2）に 1 回以上の安全性評価を受けたすべての被験者。被験者は、実際に投与された治験薬に基づいて分類された。安全性解析対象集団は、安全性及び PK 評価（PK 解

析対象集団）に関するすべての解析に用いた。

- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP 集団）：FAS のうち、4 週間の二重盲検期間（Period 2）を治験実施計画書からの重大な逸脱なく完了した被験者。被験者は、実際に投与された治験薬にかかわらず、無作為化された投与群に基づき分類された。

有効性

連続データの有効性評価項目は、投与群、投与時点、投与群と投与時点の交互作用、及びベースライン共変量を固定効果とし、被験者をランダム効果とした反復測定・縦断混合分析を用いて評価した。投与群間の分散の違いを想定するため、非構造化共分散行列を用いた。これらのモデルに基づく t 検定では、Satterthwaite の自由度推定値を用いた。

正規性の仮定は Shapiro-Wilk 統計量で評価し、有効性評価項目の解析に関連する条件付き検定としてではなく、正規性への近似性の診断法として使用した。Setmelanotide の各用量とプラセボの比較には α=0.05 の片側検定を用い、Setmelanotide の 2 用量間の比較に対する多重性の調整は行わなかった。

主要有効性解析では、中止後に得られたデータは除外した（該当する場合）。

薬物動態

setmelanotide の PK パラメータは、投与群別に要約統計量［例数、平均値、標準偏差（SD）、最小値、中央値、最大値、変動係数（CV%）］を用いて要約した。一部の PK パラメータ（AUC、C_{max}、C_{24} 等）については、幾何平均値及び幾何 CV%も要約した。

安全性

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別にコード化し、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。

2.7.6.14.2 試験結果の概略

2.7.6.14.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.14-1 に示す。

本試験には 40 例を組み入れ、治験薬を無作為に割り付けた。40 例全例が本試験で setmelanotide 投与を受け、39 例が本試験を完了した。Setmelanotide 2.5 mg 群の 1 例が被験者の希望及び医師の決定により Period 2 に試験を中止した。

表 2.7.6.14-1　被験者の内訳（全被験者）

Disposition	Total (N=40) n (%)
Screened	44
Enrolled	40
Placebo Run-in	40
Treated	40
Study populations	
Safety Set[a]	40 (100.0)
Full Analysis Set (FAS)[b]	40 (100.0)
Per Protocol Set (PP)[c]	37 (92.5)
Completed the Study	
Yes	39 (97.5)
No	1 (2.5)
Primary Reason for Early Withdrawal	
Withdrawal by subject & Investigator decision[d]	1 (2.5)

[a] Safety population consists of patients who receive any of the study drug injection and have at least one post-dose safety assessment. The safety set is also referred to as the SAF in the SAP and PK report (m5.3.5.4.1, Appendix 16.1.9).
[b] FAS population consists of patients with a baseline and at least one post-dose efficacy observation.
[c] PP population consists of a subset of the FAS who completed the 4-week double blind treatment period (Period 2) with no major protocol violations.
[d] One Patient in the 2.5 mg treatment group discontinued due to withdrawal by subject, and Investigator decision.
Note: Percent treated, and all subsequent percentages based on the number of patients randomized and treated in Period 2.
Source: m5.3.5.4.1, CSR, Table 14.1.1

2.7.6.14.2.2　解析したデータセット

解析対象集団を表 2.7.6.14-1 に示す。

組み入れた 40 例全例を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。40 例のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のあった 3 例を除く 37 例を PP 集団に含めた。

2.7.6.14.2.3　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Period 2 での人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.14-2 に示す。

ベースラインの体重にばらつきが認められた。

表 2.7.6.14-2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性
（Period 2、安全性解析対象集団）

Parameter	Setmelanotide 0.5 mg N=4	Setmelanotide 1.5 mg N=13	Setmelanotide 2.5 mg N=8	Placebo N=15	Total N=40
Age (years)					
n	4	13	8	15	40
Mean (SD)	21.3 (4.19)	24.1 (5.42)	25.0 (9.62)	30.5 (11.97)	26.4 (9.47)
Median	20.5	22.0	23.0	28.0	23.5
Min, Max	17, 27	18, 34	16, 46	16, 54	16, 54
Sex, n (%)					
Male	2 (50.0)	7 (53.8)	2 (25.0)	8 (53.3)	19 (47.5)
Female	2 (50.0)	6 (46.2)	6 (75.0)	7 (46.7)	21 (52.5)

Parameter	Setmelanotide 0.5 mg N=4	Setmelanotide 1.5 mg N=13	Setmelanotide 2.5 mg N=8	Placebo N=15	Total N=40
Race, n (%)					
Asian	0	3 (23.1)	0	0	3 (7.5)
Black or African American	0	1 (7.7)	0	0	1 (2.5)
White	4 (100.0)	9 (69.2)	10 (100.0)	15 (100.0)	36 (90.0)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	2 (50.0)	0	1 (12.5)	1 (6.7)	4 (10.0)
Not Hispanic or Latino	2 (50.0)	13 (100.0)	7 (87.5)	14 (93.3)	36 (90.0)
Weight (kg)					
n	4	13	8	14	39
Mean (SD)	94.28 (33.68)	93.81 (18.66)	100.93 (17.03)	99.54 (33.27)	97.37 (25.32)
Median	84.92	89.77	98.30	91.35	92.50
Min, Max	66.0, 141.3	63.2, 128.3	82.4, 129.0	61.1, 183.9	61.1, 183.9
Height (cm)					
n	4	13	8	15	40
Mean (SD)	157.75 (4.27)	161.31 (12.10)	155.00 (14.64)	157.13 (15.24)	158.13 (13.19)
Median	159.00	158.00	155.00	158.00	156.50
Min, Max	152.0, 161.0	148.0, 187.0	125.0, 174.0	125.0, 183.0	125.0, 187.0
BMI (kg/m^2)					
n	4	13	8	14	39
Mean (SD)	37.52 (11.87)	36.44 (8.62)	42.84 (9.51)	41.03 (15.05)	39.51 (11.64)
Median	33.5	35.96	44.52	34.77	36.68
Min, Max	28.6, 54.5	26.7, 52.2	29.6, 53.7	26.5, 73.7	26.5, 73.7
Waist (cm)					
n	4	13	8	14	39
Mean (SD)	109.58 (20.19)	108.78 (11.82)	119.34 (15.64)	119.78 (26.00)	114.97 (19.53)
Median	107.60	112.70	119.60	114.55	113.00
Min, Max	88.0, 135.1	88.0, 130.1	99.5, 142.0	83.0, 183.0	83.0, 183.0

Note: Percentage based on the number of subjects in Safety Population.
Source: m5.3.5.4.1, CSR, Table 14.1.2.1

2.7.6.14.2.4 治験薬の曝露状況

Period 別の投与した治験薬の内訳と被験者数を表 2.7.6.14-3 に示す。Period 2 での治験薬の曝露状況を表 2.7.6.14-4 に示す。

本試験では、40 例全例が setmelanotide 投与を 1 回以上受けた。

表 2.7.6.14-3　Period 別の投与した治験薬と被験者の内訳

Period	Dose (N)	Treatment Description
1	Placebo (40)	Placebo
2	setmelanotide 0.5 mg (4) setmelanotide 1.5 mg (12) setmelanotide 2.5 mg (10) Placebo (14)	setmelanotide 10 mg/mL Sterile Solution for Injection Vials Placebo
3	setmelanotide 0.5 mg (3) setmelanotide 1.5 mg (10) setmelanotide 2.5 mg (6) Placebo (21)	setmelanotide 10 mg/mL Sterile Solution for Injection Vials Placebo
4	setmelanotide 1.5 mg (19) setmelanotide 2.5 mg (21)	setmelanotide 10 mg/mL Sterile Solution for Injection Vials

Source: m5.3.5.4.1, CSR, Table 9

表 2.7.6.14-4　治験薬の曝露状況（Period 2、安全性解析対象集団）

Parameter	Setmelanotide 0.5 mg (N=4)	Setmelanotide 1.5 mg (N=13)	Setmelanotide 2.5 mg (N=8)	Placebo (N=15)	Total (N=40)
Total Study Drug Exposure (mg)					
n	4	13	8	15	40
Mean (SD)	13.75 (0.500)	41.19 (1.164)	61.88 (22.981)	43.23 (19.785)	43.35 (19.939)
Median	14.00	42.00	70.00	42.00	42.00
Min, Max	13.0, 14.0	39.0, 42.0	5.0, 70.0	14.0, 77.5	5.0, 77.5
Treatment Duration (days)					
n	4	13	8	15	40
Mean (SD)	27.5 (1.00)	27.6 (0.65)	25.8 (6.36)	28.8 (8.24)	27.7 (5.75)
Median	28.0	28.0	28.0	28.0	28.0
Min, Max	26, 28	26, 28	10, 28	10, 53	10, 53

Note: Includes all patients entered in Period 2 (Double-Blind Period).
Source: m5.3.5.4.1, CSR, Table 14.1.4.1 (extracted)

2.7.6.14.2.5　有効性の結果

2.7.6.14.2.5.1　主要評価項目

体重（kg）：ベースラインからの変化率（Period 2）

Period 2 での体重のベースラインからの変化率を表 2.7.6.14-5 に示す。

体重のベースラインからの変化率に関して、プラセボ群と比較して、Setmelanotide 群で意義のある変化は認められなかった。ベースラインの体重にばらつきが認められたため、結果に影響を及ぼしたものと考えられる。

表 2.7.6.14-5 体重（kg）のベースラインからの変化率（Period 2、FAS）

			Result		Percent Change from Baseline[1]		Difference from Placebo in % Change[1]		
Treatment	Day	N	Mean	SE	LS Mean	95% CI	LS Mean	95% CI	p-Value[2]
Placebo Run-in (Period 1)	Day 1	38	98.9	4.14					
Placebo	Baseline: Day 15	13	102.2	9.16					
	Day 42	13	101.8	9.19	-0.4	-1.8, 1.0			
Setmelanotide 0.5 mg	Baseline: Day 15	4	94.3	16.84					
	Day 42	4	93.7	16.85	-0.6	-3.1, 1.8	-0.2	-3.0, 2.6	0.439
Setmelanotide 1.5 mg	Baseline: Day 15	12	92.7	5.5					
	Day 42	12	92.1	5.59	-0.8	-2.2, 0.7	-0.3	-2.3, 1.6	0.366
Setmelanotide 2.5 mg	Baseline: Day 15	9	101.6	5.35					
	Day 42	9	101.8	5.06	0.3	-1.4, 1.9	0.7	-1.4, 2.8	0.744

[1] Model based summary statistics from Longitudinal mixed analysis of variance model with fixed effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, treatment-by-baseline weight interaction, baseline weight as covariate and subject as random effect.
[2] One sided p-value.
Shapiro-Wilk p-value assessing normality: <.001
Source: m5.3.5.4.1, CSR, Table 14.2.2.1

PWS 過食症調査票（全体スコア）：ベースラインからの変化率（Period 2）

Period 2 での PWS 過食症調査票の全体スコアのベースラインからの変化率を表 2.7.6.14-6 に示す。

PWS 過食症調査票の全体スコアのベースラインからの変化率に関して、プラセボ群と比較して、setmelanotide 群で臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.14-6 PWS 過食症調査票（全体スコア）のベースラインからの変化率（Period 2、FAS）

			Result		% Change from Baseline[1]		Difference from Placebo in % Change[1]		
Treatment	Day	N	Mean	SE	LS Mean	95% CI	LS Mean	95% CI	p-Value[2]
Placebo Run-in (Period 1)	Day 1	38	24.2	1.57					
Placebo	Baseline: Day 15	13	18.7	2.33					
	Day 42	13	17.9	1.88	-1.3	-16.9, 14.3			
Setmelanotide 0.5 mg	Baseline: Day 15	4	31	2.86					
	Day 42	4	34.5	5.61	20.2	-8.7, 49.1	21.5	-11.8, 54.8	0.901
Setmelanotide 1.5 mg	Baseline: Day 15	12	21.2	2.28					
	Day 42	12	19.5	1.79	-5.2	-21.3, 10.9	-3.9	-26.3, 18.5	0.362
Setmelanotide 2.5 mg	Baseline: Day 15	9	20.2	2.79					
	Day 42	9	17.2	1.62	-5	-23.7, 13.6	-3.7	-28.0, 20.5	0.378

[1] Model based summary statistics from longitudinal mixed analysis of variance model with fixed effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, baseline weight as covariate and subject as random effect.
[2] One sided p-value.
Shapiro-Wilk p-value assessing normality: 0.002
Source: m5.3.5.4.1, CSR, Table 14.2.1.2

2.7.6.14.2.5.2 主要な副次評価項目

DEXA で測定した体脂肪：ベースラインからの変化率（Period 2）

Period 2 での DEXA で測定した体脂肪のベースラインからの変化率を表 2.7.6.14-7 に示す。

DEXA で測定した体脂肪のベースラインからの変化率に関して、プラセボ群と比較して、setmelanotide 群で臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.14-7 DEXA で測定した体脂肪量（kg）のベースラインからの変化率（Period 2、FAS）

			Result		% Change from Baseline[1]		Difference from Placebo in % Change[1]		
Treatment	Day	N	Mean	SE	LS	95% CI	LS Mean	95% CI	p-Value[2]
Placebo	Baseline: Day 15	13	52.4	6.68					
	Day 42	13	51.6	6.38	-1.1	-2.6, 0.4			
Setmelanotide 0.5 mg	Baseline: Day 15	4	47	11.19					
	Day 42	4	47	11.8	-0.3	-3.0, 2.4	0.8	-2.3, 3.8	0.693
Setmelanotide 1.5 mg	Baseline: Day 15	12	45.2	4.01					
	Day 42	12	44.9	4.16	-0.7	-2.3, 1.0	0.4	-1.8, 2.6	0.651
Setmelanotide 2.5 mg	Baseline: Day 15	8	57.1	4.65					
	Day 42	8	56.7	4.54	-0.4	-2.6, 1.7	0.6	-1.9, 3.2	0.693

[1] Model- based summary statistics from Longitudinal mixed analysis of variance model with fixed effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, baseline weight as covariate and subject as random effect.
[2] One sided p-value
Shapiro-Wilk p-value assessing normality: 0.920
Source: m5.3.5.4.1, CSR, Table 14.2.3.7.1

DEXA で測定した Body mass：ベースラインからの変化率（Period 2）

Period 2 での DEXA で測定した Body mass のベースラインからの変化率を表 2.7.6.14-8 に示す。

DEXA で測定した Body mass のベースラインからの変化率に関して、プラセボ群と比較して、setmelanotide 群で臨床的に意義のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.14-8 DEXA で測定した Body mass（kg）のベースラインからの変化率（Period 2、FAS）

			Result		% Change from Baseline[1]		Difference from Placebo in % Change[1]		
Treatment	Day	N	Mean	SE	LS	95% CI	LS Mean	95% CI	p-Value[2]
Placebo	Baseline: Day 15	13	101.7	9.17					
	Day 42	13	100.4	8.63	-0.8	-2.0, 0.4			
Setmelanotide 0.5 mg	Baseline: Day 15	4	93.8	15.95					
	Day 42	4	94	16.66	0	-2.1, 2.2	0.8	-1.6, 3.3	0.753
Setmelanotide 1.5 mg	Baseline: Day 15	12	92.5	5.41					
	Day 42	12	91.6	5.47	-0.9	-2.2, 0.3	-0.1	-1.9, 1.6	0.433
Setmelanotide 2.5 mg	Baseline: Day 15	8	101.9	5.48					
	Day 42	8	101.6	5.5	-0.4	-1.9, 1.2	0.5	-1.5, 2.4	0.681

[1] Model based summary statistics from Longitudinal mixed analysis of variance model with fixed effects for treatment, time, treatment-by-time interaction, baseline weight as covariate and subject as random effect.
[2] One sided p-value
Shapiro-Wilk p-value assessing normality: 0.290
Source: m5.3.5.4.1, CSR, Table 14.2.3.8.1

2.7.6.14.2.6 薬物動態の結果

Setmelanotide トラフ濃度

用量別の血漿中 Setmelanotide トラフ濃度を表 2.7.6.14-9 に示す。

setmelanotide トラフ濃度の幾何平均値は、0.5、1.5 及び 2.5 mg の用量群でそれぞれ 0.743、2.20 及び 4.31 ng/mL であった。各用量群で setmelanotide トラフ濃度にばらつき（CV%：42.5%～74.4%）が認められたが、これは投与後のトラフ濃度評価用検体の採取時間が正確ではなかったこと、又は吸収や消失半減期に個人差があったことに起因する可能性があった。本試験では用量比例性は評価しなかったが、高用量になるほど setmelanotide トラフ濃度も上昇した。

表 2.7.6.14-9 血漿中 Setmelanotide 濃度

Dose (mg)	N	Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	CV%	Maximum (ng/mL)	Median (ng/mL)	Minimum (ng/mL)	Geometric Mean (ng/mL)
0.5	4	0.790	0.336	42.5	1.27	0.686	0.517	0.743
1.5	27	2.59	1.51	58.4	7.43	2.46	0.753	2.20
2.5	29	5.63	4.19	74.4	18.7	4.68	0.889	4.31

Source: m5.3.5.4.1, PK report (Appendix 16.1.9.2), Table 2

Setmelanotide の 24 時間プロファイル（サブスタディ）

定常状態での setmelanotide 2.5 mg 投与後の PK パラメータを表 2.7.6.14-10 に示す。

Setmelanotide は皮下注射後、数時間かけて吸収されることが示唆された。血漿中 setmelanotide 濃度の C_{max} の平均値は 39.1 ng/mL であり、t_{max} の中央値は 6 時間であった。定常状態の血漿中 setmelanotide 濃度は平均 8.29 時間の $t_{1/2}$ で減少した。1 日用量 2.5 mg での累積指数の平均値は 1.17 であり、蓄積はわずかであることが予測された。

表 2.7.6.14-10　定常状態における Setmelanotide 2.5 mg 投与後 24 時間の薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Variable	N	Mean	SD	CV%	Min	Median	Max	Geometric Mean
2.5	λz (1/h)	5	0.093	0.03	32.6	0.051	0.084	0.125	0.088
2.5	$t_{1/2}$ λz (h)	5	8.29	3.19	38.4	5.56	8.3	13.47	7.86
2.5	AUC_{last} (h*ng/mL)	7	5256	169.4	32.2	363.7	459.6	861.5	506
2.5	AUC_{tau} (h*ng/mL)	5	569.4	190.6	33.5	363.8	547.9	867.1	545.53
2.5	C_{max} (ng/mL)	7	39.1	12.2	31.3	26	31.9	55.7	37.5
2.5	t_{max} (h)	7	7.61	2.04	26.9	5.95	6	10.15	7.38
2.5	C_{min} (ng/mL)	7	8.59	6.17	71.8	3.59	5.44	21.3	7.19
2.5	t_{min} (h)	7	17.22	11.16	64.8	0.47	23.58	24	8.96
2.5	C_{avg} (ng/mL)	5	23.7	7.94	33.5	15.2	22.8	36.1	22.7
2.5	CL_{ss}/F (L/h)	5	4.77	1.49	31.3	2.88	4.56	6.87	4.58
2.5	V_z/F (L)	5	52.8	10	19	38	55.1	65.3	51
2.5	Fluctuation (%)	5	149.4	47.1	31.5	95.2	150.7	204.2	143.2
2.5	Accumulation Index	5	1.17	0.14	12.4	1.05	1.16	1.41	1.16

Source: m5.3.5.4.1, PK report (Appendix 16.1.9.2), Table 4

2.7.6.14.2.7　安全性の結果

2.7.6.14.2.7.1　有害事象

有害事象の発現状況

全体として、本試験では有害事象の発現件数は少なく、setmelanotide の忍容性は概ね良好であった。Setmelanotide 群及びプラセボ群のいずれでも、注射部位反応が最もよくみられた有害事象であった。本試験での注射部位反応の発現割合は、これまでの試験で報告された発現割合と同程度であった。本試験では死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象の重症度はほとんどが軽度であり、合併症なく回復した。試験中止に至った有害事象は認められなかった。

比較的よくみられた有害事象

Period 2 でいずれかの投与群で 2 例以上に認められた SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.14-11 に示す。

Period 2 では、40 例のうち 32 例（80%）に 1 件以上の有害事象が発現した。有害事象のほとんどは注射部位の異常所見であった。

表 2.7.6.14-11　いずれかの投与群で 2 例以上に発現した SOC 及び PT 別の有害事象
（Period 2、安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	Setmelanotide 0.5 mg (N=4) n (%)	Setmelanotide 1.5 mg (N=13) n (%)	Setmelanotide 2.5 mg (N=8) n (%)	Placebo (N=15) n (%)
Patients with at least one TEAE	**4 (100.0)**	**11 (84.6)**	**6 (75.0)**	**11 (73.3)**
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75.0)	8 (61.5)	6 (75.0)	7 (46.7)
注射部位紅斑	3 (75.0)	5 (38.5)	4 (50.0)	6 (40.0)
注射部位硬結	2 (50.0)	4 (30.8)	2 (25.0)	3 (20.0)
注射部位浮腫	0	2 (15.4)	1 (12.5)	2 (13.3)
注射部位内出血	3 (75.0)	1 (7.7)	1 (12.5)	3 (20.0)
注射部位そう痒感	1 (25.0)	3 (23.1)	0	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)	3 (23.1)	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚変色	1 (25.0)	2 (15.4)	0	0
神経系障害	2 (50.0)	1 (7.7)	0	0
頭痛	2 (50.0)	1 (7.7)	0	0

Note: TEAE=treatment-emergent adverse event. Adverse events were coded using MedDRA Version 18.0.
Patients were counted only once within each level of system organ class and preferred term.
Source: m5.3.5.4.1, CSR, Table 14.3.1.2.1

全体で最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象は注射部位反応であり、その他には皮膚色素過剰、皮膚変色及び自発陰茎勃起が認められた。

死亡、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

本試験では、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった。

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

Setmelanotide 投与後に評価した臨床検査値及び心電図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。バイタルサイン、身体検査及び安全性に関する他の観察項目でも、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.14.3　結論

中間解析後に高用量（setmelanotide 2.5 mg）が追加されたが、有効性の主要評価項目である体重及び PWS 過食症調査票スコアに対する臨床的意義は認められなかった。本試験は被験者数が少なかったことやベースラインの体重にばらつきがあったことから、結果の解釈には限界がある。PWS を有する肥満患者に Setmelanotide を 4 週間の二重盲検期間及び 2 週間の二重盲検無作為化離脱期間に QD で皮下注射したとき、Setmelanotide は概ね安全で良好な忍容性が認められた。

報告書の日付
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.15 RM-493-011 試験（m5.3.5.4.2）

2.7.6.15.1 試験方法の概略

治験の標題

希少な遺伝性疾患を有する肥満患者を対象とした setmelanotide 投与試験

治験実施施設

ドイツ 1 施設

公表文献（引用文献）

該当せず

治験期間

最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の最終投与日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発のフェーズ

第 2 相

目的

- **主要目的：**希少な遺伝性疾患を有する肥満患者に setmelanotide を 3 ヵ月間投与したときの体重の変化を評価する。
- **副次目的：**Setmelanotide を投与したときの以下のパラメータに対する影響を評価する。
  - 思春期の発育
  - 血清代謝パラメータ［インスリン抵抗性の恒常性モデル評価（HOMA-IR）指数、インスリン、肝・腎機能、空腹時血糖値、空腹時インスリン、ヘモグロビン A1c（HBA1c）］
  - 血圧
  - エネルギー消費量／体組成
  - 長期にわたる体重減少（1～2 年以上）
  - 空腹スコア［10 段階評価（1～10）］
  - 皮膚・ほくろの色調の変化
  - 投与期間中の心理的発達

治験方法

本試験は希少な遺伝性疾患を有する肥満患者を対象とした第 2 相、非無作為化、非対照、非盲検試験であり、長期安全性を調査する延長期間も設けた。

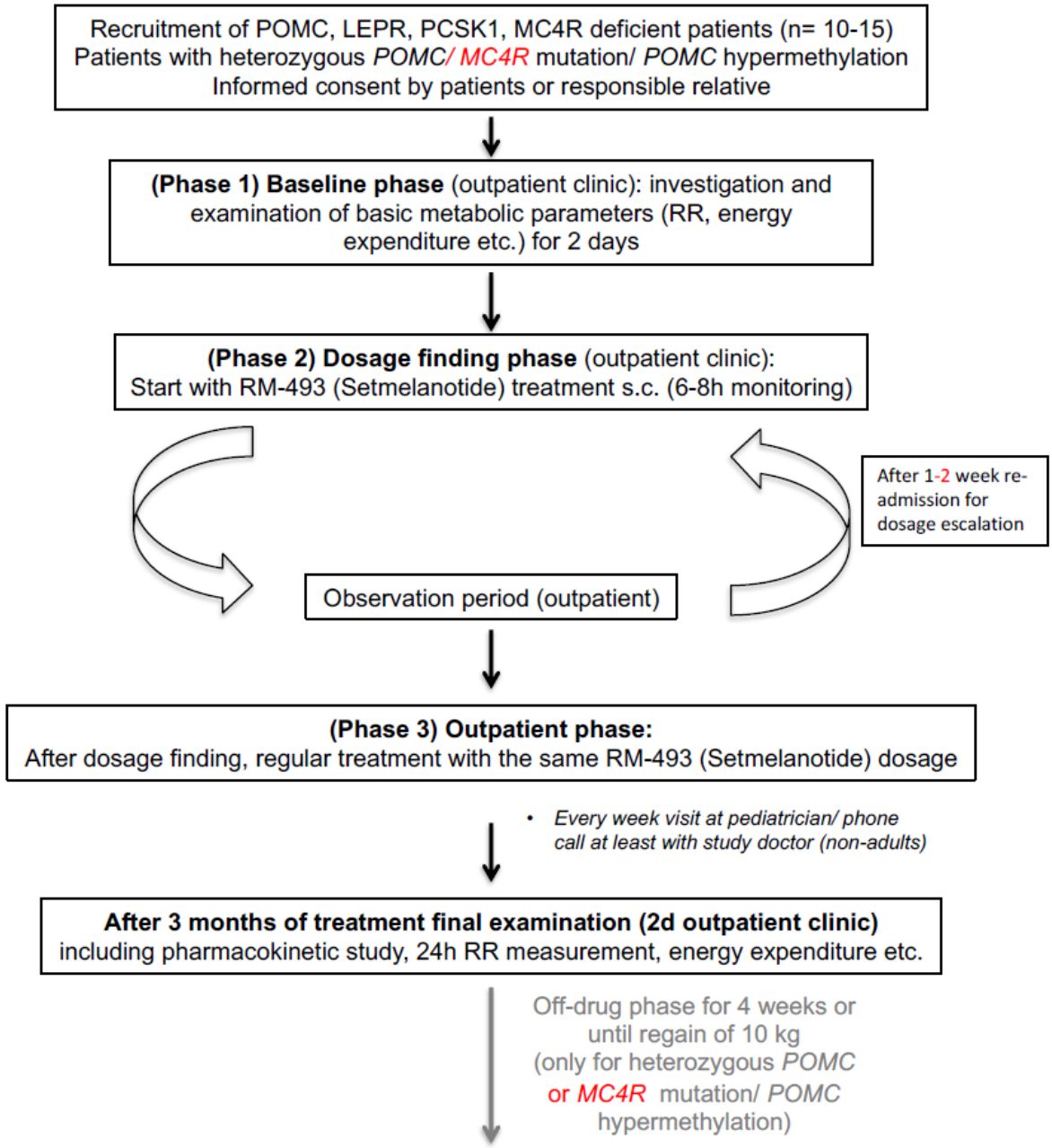
本試験では、被験者が体重減少を達成するまで setmelanotide を漸増投与し、用量漸増期及び試験期間にわたって慎重にモニタリングした。開始用量は 0.25 mg 又は 0.5 mg の 1 日 1 回

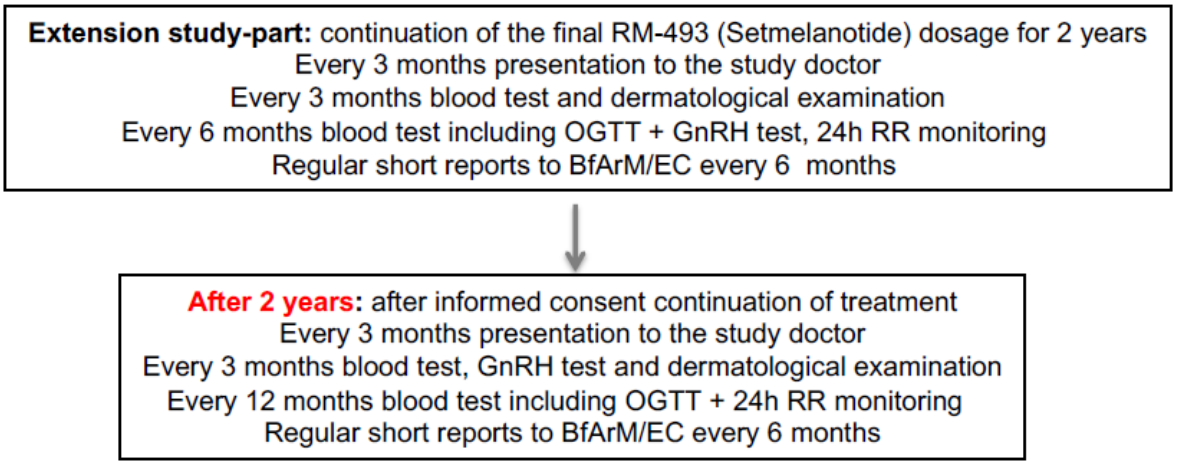
（QD）投与とした。

本試験は、第 1 期（ベースライン期）、第 2 期（用量漸増期）及び第 3 期（外来での観察期）の 3 期、並びに 2 年の延長期間で構成された。

試験のフローチャートを図 2.7.6.15-1 に示す。

図 2.7.6.15-1　試験のフローチャート





被験者数（計画時）

最大 30 例

診断及び主な組入れ基準

レプチンーメラノコルチン経路に影響を及ぼす遺伝子変異［プロオピオメラノコルチン（POMC）、レプチン受容体（LEPR）、メラノコルチン 4 型受容体（MC4R）、及びプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）の遺伝子変異（POMC のヘテロ接合性変異又はエピジェネティックの遺伝子欠損、MC4R のヘテロ接合性変異、バルデー・ビードル症候群、並びにアルストローム症候群を含む）］を有する希少な遺伝性肥満と診断された男性及び女性。12 歳以上の POMC、LEPR、MC4R、又は POMC 高メチル化（エピジェネティック）変異を有する者は、成人での有効性が確認された後に試験参加の対象とした。

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide-mPEG-DSPE 製剤：皮下注射用無菌溶液（10.0 mg/mL）
  初回投与量は 0.5 mg 皮下注射を QD 投与とした。なお、本試験に最初に組み入れた POMC 患者には、0.5 mg に用量漸増する前の最初の週に 0.25 mg を投与した。
  被験者は毎週評価を受けた。setmelanotide の用量は以下の用量漸増スケジュールに従って漸増した。

表 2.7.6.15-1 Setmelanotide の用量漸増スケジュール

Timepoint	Dose of Setmelanotide	Duration
Initial Starting Dose	0.5 mg	1 week
Escalation - step 2	1.0 mg	1 week
Escalation - step 3	1.5 mg	1 week
Escalation - step 4	2.0 mg	1 week
Adult subjects were permitted dose levels beyond 2.0 mg as follows:		
Escalation - step 5	2.5 mg	1 week
Escalation - step 6	3.0 mg	1 week

Source: m5.3.5.4.2, CSR, Table 4

投与期間

第 1 期から第 3 期：12 週間

延長期間：最長 2 年間（1 年単位での継続が可能）

評価項目

有効性

体重、身長、腹囲、体組成（総体重、脂肪量、非骨除脂肪量）、思春期の発育、血清代謝パラメータ（IR-HOMA 指数、空腹時血糖値、空腹時インスリン、HBA1c）、血圧、エネルギー消費量／体組成、空腹時スコア、皮膚・ほくろの色調の変化、及び投与期間中の精神発達。

安全性

重篤な有害事象、試験又は治験薬投与の中止に至った有害事象、特に注目すべき事象を含む治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）、身体検査（皮膚検査を含む）、バイタルサイン（血圧、呼吸数、心拍数及び体温）、心電図、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、凝固、尿検査）並びに免疫原性検査。

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 回の治験薬投与を受けたすべての被験者
- 薬物動態（PK）解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、かつノンコンパートメント法で PK パラメータを評価するために十分な血漿中濃度データを有するすべての被験者。

一般的な解析方法

症例数が少ないため、評価項目については記述的解析のみを行った。正式な統計的比較は行わなかった。カテゴリー変数については、各カテゴリー（欠測のカテゴリーを含む）内の被験者数と割合の要約表を示した。連続変数については、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値及び最大値を示した。要約統計量には、例数、平均値、SD、変動係数（CV%）、幾何平均値、幾何 CV%、最小値、中央値及び最大値が含まれた。

安全性の解析

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）を用いて表及び一覧に示した。有害事象、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された有害事象（関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれない）及び重篤な有害事象の発現例数と割合は、遺伝子変異の種類及び総合的な評価に基づきコホートごとに要約した。

特に注目すべき事象は、皮膚又は毛髪褐色化、性関連事象、高血圧、うつ病、悪心、嘔吐、注射部位反応、及び自殺念慮と定義した。

2.7.6.15.2 試験結果の概略

2.7.6.15.2.1 被験者の内訳

本試験には 13 例（POMC コホート 2 例、LEPR コホート 3 例、エピジェネティックコホート 5 例、MC4R コホート 3 例）が組み入れられ、全例が setmelanotide を少なくとも 1 回投与された。13 例のうち 8 例が試験を完了し、5 例が試験を早期に中止した（LEPR コホート 2 例、エピジェネティックコホート 3 例）。治験の早期中止の理由は、複数回の呼び出しにもかかわらず来院しなかったが 2 例（LEPR コホート及びエピジェネティックコホートの各 1 例）、投与不遵守が 1 例（LEPR コホート）、同意撤回が 1 例（エピジェネティックコホート）、不十分な体重減少（2 kg）が 1 例（エピジェネティックコホート）であった。有害事象による試験中止は認められなかった。

2.7.6.15.2.2 解析したデータセット

本試験に組み入れられた 13 例全例を安全性及び有効性の解析対象とした。

2.7.6.15.2.3 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 2.7.6.15-2 に示す。

13 例のうち、男性が 4 例（31%）、女性が 9 例（69%）、年齢の中央値は 21 歳（範囲：15～26 歳）であった。体格指数（BMI）の平均値は 44.48 kg/m^2（範囲：36.1～55.3 kg/m^2）であった。

表 2.7.6.15-2　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）

Parameter	POMC (N=2)	LEPR (N=3)	EPIGENETIC (N=5)	MC4R (N=3)	Total (N=13)
Age at Enrollment (years)					
n	2	3	5	3	13
Mean (SD)	23.00 (4.24)	19.33 (3.79)	21.00 (2.12)	18.00 (5.20)	20.23 (3.59)
Median	23.00	21.00	21.00	15.00	21.00
Min, Max	20.0, 26.0	15.0, 22.0	18.0, 23.0	15.0, 24.0	15.0, 26.0
Sex, n (%)					
Male	0	2 (66.7)	1 (20.0)	1 (33.3)	4 (30.8)
Female	2 (100.0)	1 (33.3)	4 (80.0)	2 (66.7)	9 (69.2)
Weight (kg)					
N	2	3	5	3	13
Mean (SD)	153.90 (1.56)	124.43 (5.39)	137.24 (34.80)	121.92 (23.66)	133.31 (25.13)
Median	153.90	122.10	137.60	115.40	130.60
Min, Max	152.8, 155.0	120.6, 130.6	89.8, 182.2	102.2, 148.2	89.8, 182.2
Height (cm)					
N	2	3	5	3	13
Mean (SD)	172.50 (6.36)	173.10 (8.00)	176.30 (12.16)	166.00 (13.53)	172.60 (10.51)
Median	172.50	173.30	178.00	167.00	175.00
Min, Max	168.0, 177.0	165.0, 181.0	157.0, 190.0	152.0, 179.0	152.0, 190.0
BMI (kg/m^2)					
N	2	3	5	3	13
Mean (SD)	51.80 (3.25)	41.59 (2.29)	43.59 (8.56)	43.97 (2.66)	44.48 (6.23)
Median	51.80	40.66	38.32	44.20	44.20
Min, Max	49.5, 54.1	39.9, 44.2	36.1, 55.3	41.2, 46.5	36.1, 55.3
Hip Circumference (cm)					
N	2	3	5	3	13
Mean (SD)	131.00 (21.21)	117.00 (3.61)	133.60 (21.87)	128.83 (13.25)	128.27 (16.53)
Median	131.00	118.00	128.00	123.00	120.00
Min, Max	116.0, 146.0	113.0, 120.0	111.0, 167.0	119.5, 144.0	111.0, 167.0
Waist Circumference (cm)					
N	2	3	5	3	13
Mean (SD)	128.00 (4.24)	118.67 (12.90)	131.60 (26.47)	132.67 (17.56)	128.31 (18.62)
Median	128.00	115.00	132.50	131.00	131.00
Min, Max	125.0, 131.0	108.0, 133.0	94.0, 161.0	116.0, 151.0	94.0, 161.0

Note: Percentage based on the number of subjects in the Safety Analysis Set.
BMI calculated as weight (kg) / [height (m)]^2
Source: m5.3.5.4.2, CSR, Table 14.1.1.2

2.7.6.15.2.4　曝露状況

本試験に組み入れた 13 例全例が setmelanotide を 1 回以上投与された。治験薬の初回投与から試験終了時までの曝露日数を以下に示す。

- POMC コホート（2 例）：2060 日及び 1683 日
- LEPR コホート（3 例）：1017 日、1392 日及び 293 日
- エピジェネティックコホート（5 例）：79 日、405 日、454 日、88 日及び 261 日
- MC4R コホート（3 例）：133 日、119 日及び 449 日

2.7.6.15.2.5 有効性の結果

主要評価項目

体重のベースラインからの変化量及び変化率を表 2.7.6.15-3 に示す。

POMC コホートの 2 例は、いずれも setmelanotide 投与 3 ヵ月後及び 12 ヵ月後の時点で体重がベースラインから 10%超減少し、長期の投与期間にわたって持続的に体重が減少した。

LEPR コホートでは、setmelanotide 投与 3 ヵ月後に体重がベースラインから平均 8.7%減少した。LEPR コホートの 3 例中 1 例は setmelanotide 投与 3 ヵ月後及び 12 ヵ月後に体重がベースラインから 10%超減少したが、他の 2 例では 12 ヵ月後のベースラインからの体重減少は 8.4%であった。

エピジェネティック及び MC4R コホートでは、setmelanotide 投与 3 ヵ月後に平均体重がベースラインからそれぞれ 5.12%及び 4.66%減少した。その後も体重減少は持続し、12 ヵ月後にはそれぞれベースラインから 9.32%及び 10.23%減少した。

表 2.7.6.15-3 体重のベースラインからの変化量及び変化率（安全性解析対象集団）

	POMC (N=2)	**LEPR (N=3)**	**Epigenetic (N=5)**	**MC4R (N=3)**
Baseline				
n	2	3	5	3
Mean (SD)	153.90 (1.556)	124.43 (5.393)	137.24 (34.805)	121.92 (23.658)
Median	153.90	122.10	137.60	115.40
Min, Max	152.8, 155.0	120.6, 130.6	89.8, 182.2	102.2, 148.2
Week 12				
n	2	3	5	3
Mean (SD)	130.75 (2.192)	113.47 (3.066)	130.02 (32.495)	116.25 (22.784)
Median	130.75	113.10	128.50	109.30
Min, Max	129.2, 132.3	110.6, 116.7	87.4, 172.8	97.8, 141.7
Change from Baseline				
n	2	3	5	3
Mean (SD)	-23.15 (3.748)	-10.97 (6.108)	-7.22 (2.797)	-5.67 (1.068)
Median	-23.15	-10.00	-7.60	-6.10
Min, Max	-25.8, -20.5	-17.5, -5.4	-9.4, -2.5	-6.5, -4.5
Percent Change from Baseline				
n	2	3	5	3
Mean (SD)	-15.03 (2.283)	-8.70 (4.503)	-5.12 (1.517)	-4.66 (0.538)
Median	-15.03	-8.29	-5.16	-4.35
Min, Max	-16.6, -13.4	-13.4, -4.4	-6.6, -2.7	-5.3, -4.4
Week 52b (~12 months)				
n	2	3	2	1
Mean (SD)	108.05 (5.869)	111.80 (10.200)	137.20 (35.780)	103.60 (NE)
Median	108.05	111.80	137.20	103.60
Min, Max	103.9, 112.2	101.6, 122.0	111.9, 162.5	103.6, 103.6
Change from Baseline				
n	2	3	2	1
Mean (SD)	-45.85 (7.425)	-12.63 (15.334)	-14.60 (7.212)	-11.80 (NE)
Median	-45.85	-10.30	-14.60	-11.80
Min, Max	-51.1, -40.6	-29.0, 1.4	-19.7, -9.5	-11.8, -11.8

	POMC (N=2)	LEPR (N=3)	Epigenetic (N=5)	MC4R (N=3)
Percent Change from Baseline				
n	2	3	2	1
Mean (SD)	-29.77 (4.523)	-9.83 (11.745)	-9.32 (2.112)	-10.23 (NE)
Median	-29.77	-8.44	-9.32	-10.23
Min, Max	-33.0, -26.6	-22.2, 1.2	-10.8, -7.8	-10.2, -10.2

Note: Absolute and percent change from baseline includes subjects with weight data at both baseline and post-baseline visit.
Note: Week 12 and Week 52 b are derived from the start date of first dose.
Data Source: m5.3.5.4.2, CSR, Table 14.2.1.1.2

投与 3 ヵ月後の BMI のベースラインからの平均変化量は、POMC、LEPR、エピジェネティック及び MC4R コホートでそれぞれ−7.73 kg/m^2、−3.60 kg/m^2、−1.98 kg/m^2 及び−1.97 kg/m^2（以降同順）であった。また、投与 3 ヵ月後の腹囲のベースラインからの平均変化量は、それぞれ−11.5 cm、−6.67 cm、−3.90 cm 及び−1.33 cm であった。

副次評価項目

投与 3 ヵ月後に安静時エネルギー消費量は POMC、LEPR 及び MC4R コホートで減少した。また、除脂肪体重及び体脂肪量もともに減少し、POMC、LEPR、MC4R コホートでは除脂肪体重よりも体脂肪量の減少が大きかった。空腹感スコアは用量漸増中にベースラインから減少し、投与 3 ヵ月後も維持されていた。ただし、空腹感スコアの低下は POMC、LEPR 及びエピジェネティックコホートでは維持されたが、MC4R コホートでは経時的に増加する傾向がみられた。

全般的に、各コホートでインスリン抵抗性（HOMA-IR）の改善とともに、空腹時血糖値及びインスリン値の低下が認められた。

2.7.6.15.2.6 安全性の結果

2.7.6.15.2.6.1 有害事象

有害事象の発現状況

報告された有害事象は概ね軽度で、多くが注射部位反応及び皮膚色素過剰に関連する事象であった。13 例全例に 1 件以上の治験薬と関連のある有害事象が報告された。重篤な有害事象は 3 例で報告されたが、いずれも治験薬との関連は認められなかった。有害事象により setmelanotide の投与を中止した被験者は認められなかった。死亡例は認められなかった。

本試験で認められた有害事象は、健康肥満者及び遺伝子変異に関連する重度肥満者を対象とした setmelanotide の他試験で報告された安全性データプロファイルと一致していた。

比較的よくみられた有害事象

本試験で認められた SOC 及び PT 別の有害事象を表 2.7.6.15-4 に示す。

13 例全例に 1 件以上の有害事象が報告された。全体で最も多く報告された有害事象は皮膚色素過剰（11 例、84.6%）であった。setmelanotide 投与に関連した心血管系有害事象の報告はなく、心血管症状も認められなかった。

表 2.7.6.15-4 SOC 及び PT 別の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	POMC (N=2)	LEPR (N=3)	EPIGENETIC (N=5)	MC4R (N3)	Total (N=13)
Subjects with at Least One Treatment-Emergent AE	2 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (100.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	3 (100.0)	12 (92.3)
皮膚色素過剰[a]	1 (50.0)	3 (100.0)	3 (60.0)	3 (100.0)	10 (76.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (100.0)	2 (66.7)	5 (100.0)	2 (66.7)	11 (84.6)
注射部位紅斑	0	1 (33.3)	4 (80.0)	0	5 (38.5)
注射部位疼痛	2 (100.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	1 (33.3)	5 (38.5)
注射部位反応	1 (50.0)	0	2 (40.0)	2 (66.7)	5 (38.5)
疲労	2 (100.0)	0	2 (40.0)	0	4 (30.8)
注射部位浮腫	0	0	3 (60.0)	0	3 (23.1)
注射部位そう痒感	0	0	3 (60.0)	0	3 (23.1)
胃腸障害	2 (100.0)	3 (100.0)	3 (60.0)	2 (66.7)	10 (76.9)
口内乾燥	2 (100.0)	3 (100.0)	1 (20.0)	0	6 (46.2)
悪心	2 (100.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	0	4 (30.8)
感染症および寄生虫症	1 (50.0)	1 (33.3)	5 (100.0)	2 (66.7)	9 (69.2)
上気道感染	1 (50.0)	0	4 (80.0)	1 (33.3)	6 (46.2)
神経系障害	2 (100.0)	3 (100.0)	2 (40.0)	1 (33.3)	8 (61.5)
頭痛	1 (50.0)	3 (100.0)	2 (40.0)	1 (33.3)	7 (53.8)
筋骨格系および結合組織障害	2 (100.0)	2 (66.7)	1 (20.0)	2 (66.7)	7 (53.8)
四肢痛	1 (50.0)	1 (33.3)	0	1 (33.3)	3 (23.1)
精神障害	2 (100.0)	0	2 (40.0)	1 (33.3)	5 (38.5)
睡眠障害	1 (50.0)	0	1 (20.0)	1 (33.3)	3 (23.1)
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	1 (20.0)	3 (100.0)	4 (30.8)
メラノサイト性母斑	0	0	1 (20.0)	3 (100.0)	4 (30.8)

[a] Both POMC subjects reported skin hyperpigmentation as adverse events. Due to a possible data entry error, skin hyperpigmentation for one patient _02 is not presented in this table.
Adverse events are coded using MedDRA version 22.0.
For each SOC and PT, a subject is counted once if the subject reported one or more events in that category. Denominator for percentages based on number of subjects in SAS for each cohort.
Adverse events are presented in descending order of total frequency within SOC and PT.
Data 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

13 例全例に 1 件以上の治験薬に関連のある有害事象が報告された。最も多く認められた治験薬に関連のある有害事象は、皮膚色素過剰（11 例、84.6%）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

3 例に 4 件の重篤な有害事象（ワクチン接種合併症、膵炎、胆嚢切除及び小腸炎各 1 例）が認められた。いずれも回復し、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

その他の重要な有害事象

試験の中止に至った有害事象

試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

特に注目すべき事象

特に注目すべき事象を表 2.7.6.15-5 に示す。

注射部位反応の発現割合及び発現期間は経時的に減少傾向を示した。本試験で報告された特に注目すべき事象は、以下の 4 件（POMC コホート及びエピジェネティックコホートの各 1 例に発現した悪心、POMC コホート 2 例に発現した抑うつ気分）を除き、いずれも治験薬と関連ありと判断された。性関連事象及び自殺念慮に関する有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.15-5　特に注目すべき事象（安全性解析対象集団）

Parameter	POMC (N=2)	LEPR (N=3)	EPIGENETIC (N=5)	MC4R (N=3)	Total (N=13)
Patients with At Least One	2 (100.0)	3 (100.0)	5 (100.0)	3 (100.0)	13 (100.0)
皮膚色素過剰関連事象	1 (50.0)	3 (100.0)	4 (80.0)	3 (100.0)	11 (84.6)
注射部位反応[a]	2 (100.0)	2 (66.7)	5 (100.0)	2 (66.7)	11 (84.6)
悪心	2 (100.0)	1 (33.3)	1 (20.0)	0	4 (30.8)
うつ病（抑うつ気分）	2 (100.0)	0	0	0	2 (15.4)
嘔吐	0	0	1 (20.0)	0	1 (7.7)

[a] Injection Site Reactions from CRF AE page only
Denominator for percentages based on number of patients in SAS for each cohort.
Data Source: m5.3.5.4.2, CSR, Table 14.3.2.1

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

臨床検査値

試験期間中、一定の傾向及び臨床的に意義のある変化は認められなかった。

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

Setmelanotide に関連した心血管系有害事象の報告はなく、心血管症状も認められなかった。試験期間中に血圧上昇は認められなかった。

本試験ではうつ病の徴候は認められなかった。全体として、Beck Depression Inventory-II（BDI-II）のスコアは「うつ病の所見なし」又は「軽度のうつ病」を示し、投与期間中にベースラインからの改善傾向が認められた。

2.7.6.15.3　結論

本試験の結果から、長期にわたり空腹感及び体重増加のコントロールに苦慮し、他の治療法で効果が認められなかった被験者に対して大きな効果が認められた。

Setmelanotide 投与により、毎年体重が増加していたアンメット・ニーズの高い患者集団の体重の推移が改善した。3 ヵ月間で主要評価項目を達成したのみならず、投与 1 年後には POMC コ

ホートでは体重の 3 分の 1 が減少した。

Setmelanotide の忍容性は、他の試験同様に良好であった。安全性上の問題を最小限に抑えつつ、体重減少及び空腹感の減少という明らかな臨床的効果が得られたことから、POMC、LEPR、MC4R 及びエピジェネティックの遺伝子欠損を有する肥満患者に対する setmelanotide 投与の強力なエビデンスが得られた。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.16 RM-493-012 試験（m5.3.5.4.3）

2.7.6.16.1 試験方法の概略

治験の標題

両アレル性又は機能喪失型のプロオピオメラノコルチン（POMC）又はプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）遺伝子変異による早期発症型 POMC 欠損肥満患者を対象に、メラノコルチン 4 型受容体作動薬である setmelanotide を 1 年間投与する非盲検試験（二重盲検プラセボ対照離脱期間を含む）

治験実施施設

ドイツ、英国、フランス、カナダ、米国、スペイン及びベルギーの 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：2017 年 2 月 14 日

最後の被験者の最終来院日：2020 年 5 月 25 日

開発のフェーズ

第 3 相

目的

主要目的：稀な両アレル性又は機能喪失型変異を有する POMC 欠損肥満患者を対象に、setmelanotide を 1 年間投与したときの体重変化率を評価し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある setmelanotide の効果を示す。

副次目的：Setmelanotide を 1 年間投与したときの以下の項目に対する作用を評価する。

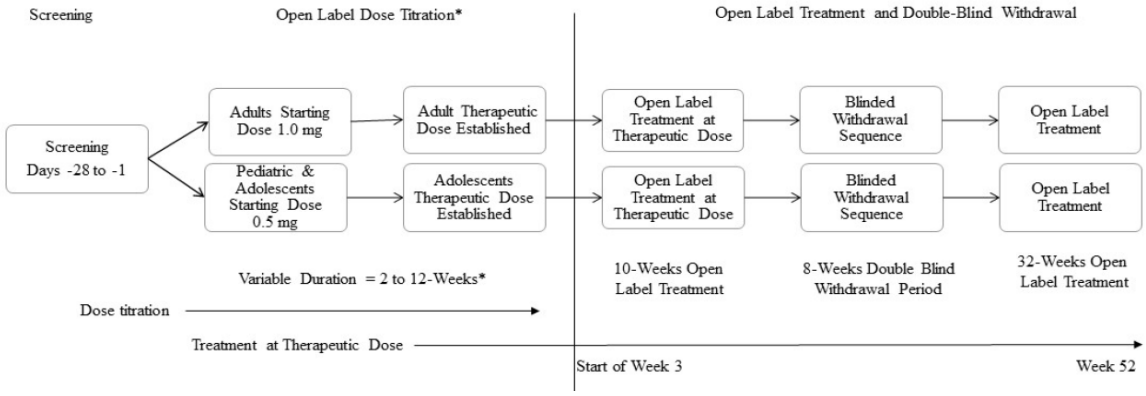
- Setmelanotide の安全性及び忍容性（血圧及び心拍数の評価を含む）
- 12 歳以上の被験者での空腹感
- 体脂肪の変化率
- 血糖関連パラメータ：空腹時血糖、ヘモグロビン A1c（HbA1c）及びインスリン感受性パラメータに着目した経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）
- 腹囲
- 治験薬投与中止期間中（二重盲検プラセボ対照離脱期間）の体重及び空腹感低下の反跳の有無

治験方法

本試験は、POMC 欠損肥満患者に対する setmelanotide の長期（1 年間）有効性を評価する国際共同ピボタル試験であった。本試験で許容される最大用量は、各国の規制当局の要請に応じて国ごとに異なった。米国、カナダ及び英国では最大 1 日用量 3.0 mg まで認められたが、ドイツ及びフランスで許容された最大 1 日用量は 2.5 mg までであった。試験は最初に 2～12 週間（被験者ごとの治療用量の決定に要した増量回数に応じる）の用量漸増期間から開始された。用量漸増期間は、各国の規制当局が認めた最大用量までの範囲で週あたり週ごとに 0.5 mg ずつ増量し、被験者ごとの治療用量を決定した（表 2.7.6.16-1）。その後、非盲検投与期間に至適治療用量を更に 10 週間投与し、治療用量の投与期間が合計 12 週間となるようにした。非盲検投与期間の終了時点で 5 kg 以上の体重減少（又はベースラインの体重が 100 kg 未満の場合は 5%以上の体重減少）が認められた被験者は、4 週間のプラセボ投与期間を含む 8 週間の二重盲検プラセボ対照離脱期間に移行した。離脱期間終了後、被験者は非盲検投与期間に移行し、治療用量の投与開始から約 1 年間後まで治療用量の投与を継続した（主要評価項目の評価時点は、治療用量に到達してから 52 週間後と定義した）。用量漸増期間に決定した被験者ごとの治療用量は、試験終了時まで変更しないこととした。

本試験デザインの概略を図 2.7.6.16-1 に示す。

図 2.7.6.16-1　　試験デザインの概略



*The last two weeks of the Open Label Dose Titration Phase in which the therapeutic dose for an individual patient is established will be considered the first two weeks of Open Label Treatment. Subsequently patients will then receive an additional 10 weeks of active treatment in the Open Label Treatment for a total combined duration of 12 weeks, before transitioning into the Double Blind Withdrawal Phase.

被験者数（計画時）

最大約 10 例

診断及び主要な組入れ基準

POMC 又は PCSK1 欠損による稀な遺伝性肥満と診断された患者

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide：皮下注射用無菌溶液（1.0 mL バイアル）
- プラセボ：1.0 mL バイアル

Setmelanotide を 0.5～3.0 mg までの用量で 1 日 1 回（QD）皮下注射した。被験者は 2 週間ごとに治験実施施設に来院して有効性評価を受け、用量漸増スケジュールに従って増量するかどうかの判断を受けた。被験者ごとの治療用量が決定した後は、試験期間にわたって同用量で投与を継続した。

表 2.7.6.16-1　　用量漸増スケジュール

Dose Titration Week	Adult Dose (mg)	Adolescent Dose (mg)	Pediatric Dose (mg)
1-2	1.0	0.5	0.5
3-4	1.5	1.0	1.0
5-6	2.0	1.5	1.5
7-8	2.5	2.0	2.0
9-10	3.0[a]	2.5	2.5
11-12	NA	3.0[a]	NA

[a] Escalation to 3.0 mg were permitted only if approved by the participating country's competent authority, otherwise the maximum daily dose was 2.5mg.
Source: m5.3.5.4.3, CSR, Table 5

投与期間

1 年間

評価項目

<u>有効性</u>

主要評価項目：

- 約 1 年間の setmelanotide 投与後に体重が 10%以上減少したレスポンダーの割合

主要な副次評価項目：

- 体重のベースラインからの平均変化率
- 12 歳以上の被験者での毎日の空腹感スコア（直近 24 時間で最も強い空腹感）の週平均値のベースラインからの平均変化率
- 空腹感スコアがベースラインから 25%以上改善したレスポンダーの割合

<u>薬物動態</u>

- C_{max}、C_{trough}、t_{max}、AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{last}、C_{last}、t_{last}、λ_z、$t_{1/2}$

<u>安全性</u>

- 注射部位反応及び全身性反応を含む有害事象
- バイタルサイン（血圧、心拍数等）及び心電図
- 臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査）、並びに HbA1c 及び OGTT

統計手法

解析対象集団

- Full Analysis Set（FAS）：いずれかの治験薬を投与され、1 回以上のベースライン評価を受けたすべての被験者（12 週間の非盲検投与期間に 5 kg 以上の体重減少又はベースラインの体重が 100 kg 未満の場合は 5%以上の体重減少を達成して二重盲検プラセボ対照離脱期間に進んだ被験者、並びに体重減少を達成せず二重盲検プラセボ対照離脱期間に進まなかった被験者を含む）
- Designated Use Set（DUS）：いずれかの治験薬を投与され、12 週間の非盲検投与期間に 5 kg 以上の体重減少又はベースラインの体重が 100 kg 未満の場合は 5%以上の体重減少を達成し、二重盲検プラセボ対照離脱期間に進んだすべての被験者
- Completers' Set（CS）：DUS のうち、12 週間の非盲検投与期間中に 5 kg 以上の体重減少又はベースラインの体重が 100 kg 未満の場合は 5%以上の体重減少を達成した後、setmelanotide 投与下で引き続き試験に参加し約 1 年間の投与を完了したすべての被験者
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP 集団）：FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のなかった被験者
- 安全性解析対象集団：いずれかの治験薬を投与され、投与後の安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者

有効性

主要評価項目では、帰無仮説を「レスポンダーの割合が 5%以下である」とし、対立仮説を「レスポンダーの割合が 5%を超える」と設定した。正確二項検定（有意水準：片側 5%）で解析し、対応する両側 90%信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

主要な副次評価項目は、DUS 集団［ベースラインからの体重の変化率及び空腹感スコア（直近 24 時間で最も強い空腹感）］及び FAS 集団（空腹感スコアの 25%以上の改善を閾値としたカテゴリカル解析）で解析した。

第 1 及び第 2 の主要な副次評価項目の評価には、時間及びベースラインを固定効果、被験者をランダム効果とした線形混合モデルによる反復測定分散分析を用いた。被験者間の分散の違いを考慮するため、非構造型の共分散行列を用いてモデル化した。

薬物動態

血漿中濃度－時間データはノンコンパートメント法を用いて解析した。濃度－時間データは、用量、年齢層、製剤、性別ごとに表及び図を用いて集計した。要約統計量として、例数、平均値、標準偏差、変動係数、最小値、中央値及び最大値を算出した。血漿中濃度－時間データは、評価可能なすべての被験者で集計した。

安全性

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 22.0 を用いてコーディングし、器官別

大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。

特に注目すべき事象は、Setmelanotide 投与後によくみられた有害事象（皮膚の黒ずみ、性欲亢進障害、悪心、嘔吐及び注射部位反応）若しくは高血圧等の薬理学的機序との関連が示唆される事象、又はうつ病や自殺念慮等の基礎疾患に関連するその他の事象と定義した。

2.7.6.16.2 試験結果の概略

2.7.6.16.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.16-2 に示す。

本試験には 15 例を組み入れた（主要コホート：10 例、補足コホート 5 例）。主要コホート 10 例のうち 9 例が試験を完了し、1 例は効果不十分のため試験を中止した。補足コホートは POMC 被験者 4 例と PCSK1 被験者 1 例の計 5 例で構成した。5 例中 3 例が試験を完了し、2 例が治験実施計画書からの逸脱及び追跡不能のため試験を中止した。

表 2.7.6.16-2 被験者の内訳

Disposition	Pivotal Cohort (N=10)	Supplemental Cohort (N=5)	Total (N=15)
Study Status, n (%)			
Enrolled	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
Treated	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
Study Populations, n (%)			
Designated Use Set (DUS)	9 (90.0)	4 (80.0)	13 (86.7)
Full Analysis Set (FAS)	10 (100.0)	4 (80.0)	14 (93.3)
Safety Analysis Set	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
Completer's Set (CS)	9 (90.0)	3 (60.0)	12 (80.0)
Per Protocol Set (PP)	10 (100.0)	4 (80.0)	14 (93.3)
Study Status, n (%)			
Completed the Study	9 (90.0)	3 (60.0)	12 (80.0)
Withdrew from Study	1 (10.0)	2 (40.0)	3 (20.0)
Primary Reason for Early Withdrawal, n (%)			
Lost to Follow-up	0	1 (20.0)	1 (6.7)
Protocol Violation	0	1 (20.0)	1 (6.7)
Lack of Efficacy (Loss of <5 kg)	1 (10.0)	0	1 (6.7)

Note: Percent treated and all subsequent percentages are based on the number of patients enrolled in the study. Enrolled patients are those with a non-missing enrollment date.
Source: m5.3.5.4.3, CSR, Table 14.1.1.1

2.7.6.16.2.2 解析したデータセット

本試験に用いた解析対象集団は表 2.7.6.16-2 に示す。

2.7.6.16.2.3 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 2.7.6.16-3 に示す。

主要コホート 10 例は、男性及び女性が各 5 例（50%）であった。主要コホートの年齢の中央値は 16.50 歳（範囲：11.0～30.0 歳）であり、12 歳未満は 2 例であった。ベースラインの BMI

平均値は 40.41 kg/m^2（範囲：26.6～53.3 kg/m^2）であった。

補足コホート 5 例は、男性が 4 例（80%）、女性が 1 例（20%）であった。補足コホートの年齢の中央値は 11.00 歳（範囲：7.0～29.0 歳）であり、12 歳未満は 3 例であった。ベースラインの BMI 平均値は 36.68 kg/m^2（範囲：27.2～42.7 kg/m^2）であった。なお、12 歳未満の小児 3 例の BMI の範囲は 27.2～36.9 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.16-3　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）

Parameter	Pivotal Cohort (N=10)	Supplemental Cohort (N=5)	Total (N=15)
Age at Enrollment (years)			
n	10	5	15
Mean (SD)	18.40 (6.17)	14.80 (8.73)	17.20 (7.02)
Median	16.50	11.00	16.00
Min, Max	11.0, 30.0	7.0, 29.0	7.0, 30.0
Age Categories, n (%)			
< 12 years	2 (20.0)	3 (60.0)	5 (33.3)
≥ 12 years	8 (80.0)	2 (40.0)	10 (66.7)
Sex, n (%)			
Male	5 (50.0)	4 (80.0)	9 (60.0)
Female	5 (50.0)	1 (20.0)	6 (40.0)
Race, n (%)			
White	7 (70.0)	1 (20.0)	8 (53.3)
Other	3 (30.0)	4 (80.0)	7 (46.7)
Arab	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (13.3)
Moroccan	1 (10.0)	0	1 (6.7)
Turkish	0	2 (40.0)	2 (13.3)
NA	1 (10.0)	0	1 (6.7)
Not Reported	0	1 (20.0)	1 (6.7)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (13.3)
Not Hispanic or Latino	8 (80.0)	3 (60.0)	11 (73.3)
Unknown	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (13.3)
Gene Type, n (%)			
POMC	9 (90.0)	4 (80.0)	13 (86.7)
PCSK1	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (13.3)
Weight (kg)			
n	10	5	15
Mean (SD)	118.70 (37.52)	96.37 (30.10)	111.26 (35.81)
Median	114.95	100.50	114.40
Min, Max	55.9, 186.7	55.7, 138.0	55.7, 186.7
Height (cm)			
n	10	5	15
Mean (SD)	169.60 (13.96)	160.02 (14.02)	166.47 (14.23)
Median	170.00	156.00	167.00
Min, Max	145.0, 195.0	143.0, 181.0	143.0, 195.0
BMI (kg/m^2)			
n	10	5	15
Mean (SD)	40.41 (9.05)	36.68 (6.34)	39.17 (8.21)
Median	40.99	36.91	39.40
Min, Max	26.6, 53.3	27.2, 42.7	26.6, 53.3
Waist Circumference (cm)			
n	10	5	15
Mean (SD)	121.80 (18.95)	110.66 (17.35)	118.09 (18.62)

Parameter	Pivotal Cohort (N=10)	Supplemental Cohort (N=5)	Total (N=15)
Median	122.50	109.30	121.00
Min, Max	86.0, 150.0	87.0, 132.0	86.0, 150.0

Note: Percentage based on the number of patients in Safety Analysis Set.
BMI calculated as weight (kg) / [height (m)]^2
Source: m5.3.5.4.3, CSR, Table 14.1.1.2

2.7.6.16.2.4 曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.16-4 に示す。計 15 例が setmelanotide 投与を 1 回以上受けた。用量調節後の投与期間の中央値は、主要コホートが 351.0 日（範囲：43～436 日）、補足コホートが 366.0 日（範囲：46～498 日）であった。

表 2.7.6.16-4 治験薬の曝露状況

Parameter	Pivotal Cohort (N=10)	Supplemental Cohort (N=5)	Total (N=15)
Therapeutic Dose of Study Drug, n (%)			
0.5 mg/day	0	0	0
1.0 mg/day	0	0	0
1.5 mg/day	6 (60.0)	2 (40.0)	8 (53.3)
2.0 mg/day	1 (10.0)	2 (40.0)	3 (20.0)
2.5 mg/day	3 (30.0)	0	3 (20.0)
3.0 mg/day	0	1 (20.0)	1 (6.7)
Total Study Drug Exposure (mg)			
n	10	5	15
Mean (SD)	591.00 (208.460)	648.40 (280.495)	610.13 (226.273)
Median	577.25	584.50	583.00
Min, Max	206.5, 913.0	285.5, 1038.0	206.5, 1038.0
Adjusted Total Study Drug Exposure (mg)[a]			
n	10	5	15
Mean (SD)	589.10 (205.261)	647.30 (279.850)	608.50 (224.204)
Median	577.25	584.50	583.00
Min, Max	206.5, 911.5	285.5, 1038.0	206.5, 1038.0
Treatment Duration of Titration Period (days)			
n	10	5	15
Mean (SD)	58.4 (12.33)	67.0 (18.41)	61.3 (14.57)
Median	56.5	70.0	57.0
Min, Max	42, 84	42, 84	42, 84
Treatment Duration of Post-Titration Periods (days)			
n	10	5	15
Mean (SD)	332.7 (107.47)	330.2 (186.56)	331.9 (131.80)
Median	351.0	366.0	351.0
Min, Max	43, 436	46, 498	43, 498
Patients Needing at Least One Dose Change/Interruption			
Safety	1 (10.0)	1 (20.0)	2 (13.3)
Efficacy	1 (10.0)	0	1 (6.7)
Other	2 (20.0)	1 (20.0)	3 (20.0)

[a] Adjusted total study drug exposure adjusts for any dose changes or interruptions.
Note: The post-titration period includes the double-blind placebo-controlled withdrawal period and open label treatment period.
Source: m5.3.5.4.3, CSR, Table 14.1.1.4

2.7.6.16.2.5 有効性の結果

2.7.6.16.2.5.1 主要評価項目

1 年間（52 週間）の投与後に体重が 10%以上減少した被験者の割合

FAS における POMC/PCSK1 欠損肥満患者の主要コホート 10 例のうち、8 例が約 52 週間の setmelanotide 投与後に 10%以上の体重減少を達成した。これにより、投与開始 1 年後に統計学的に有意（p<0.0001）かつ臨床的に意味のある体重減少が認められた（表 2.7.6.16-5）。

表 2.7.6.16-5 52 週時点で体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合 －主要コホート（FAS）

Parameter	Statistics	Total (N=10)
Patients Achieving at Least 10% Weight Loss from Baseline at Week 52	n (%)	8 (80.0%)
	90 % CI[a]	(49.31, 96.32)
	p-value[a]	<0.0001

[a] Two-sided confidence interval (CI) obtained using Clopper-Pearson method and one-sided p-value obtained from exact binomial test, testing that at least 5% of patients in the population of interest would achieve 10% weight loss.
Note: Weight was measured in triplicate at each visit.
Percentages based on number of patients with weight data at both baseline and Week 52.
Source: m5.3.5.4.3, CSR, Table 14.2.1.1.1-F

FAS における補足コホート 4 例全例（100%）が、約 52 週間の setmelanotide 投与後に 10%以上の体重減少を達成した。これにより、投与開始 1 年後に統計学的に有意（p<0.0001）かつ臨床的に意味のある体重減少が認められた［m5.3.5.4.3, RM-493-012 試験総括報告書（012 試験 CSR）Table 14.2.1.1.1-SF］。また、FAS 全体（主要コホート及び補足コホート）では、14 例中 12 例（85.7%）が約 52 週間の setmelanotide 投与後に 10%以上の体重減少を達成し、統計学的に有意（p<0.0001）かつ臨床的に意味のある体重減少が認められた（012 試験 CSR Table 14.2.1.1.1-AF）。

2.7.6.16.2.5.2 主要な副次評価項目

52 週時点での体重のベースラインからの平均変化率

DUS 集団 9 例のベースラインの体重の平均値は 114.97 kg で、約 52 週間の setmelanotide 投与後の体重の平均値は 83.076 kg であった。52 週時点の体重のベースラインからの平均変化率は−25.555%であり、統計学的に有意（p<0.0001）な体重減少が認められた（012 試験 CSR Table 14.2.1.1.2.1-D）。

52 週時点での空腹感スコア（直近 24 時間で最も強い空腹感）の平均変化率

DUS 集団の 12 歳以上の 7 例（主要コホート）でのベースラインの平均空腹感スコアは 8.1 であった。52 週間の setmelanotide 投与後の平均空腹感スコアは 5.8 であり、52 週時点の空腹感スコアのベースラインからの平均変化率は−27.1%（p=0.0005）であった（012 試験 CSR Table 14.2.1.1.4.1-D）。

空腹感スコア（直近 24 時間で最も強い空腹感）が 25%以上改善した被験者の割合

FAS の 12 歳以上の 8 例（主要コホート）のうち 4 例（50.0%）では、52 週間の setmelanotide 投与後に空腹感スコアがベースラインから 25%以上改善した（p=0.0004）（012 試験 CSR Table 14.2.1.1.6-F）。

その他の空腹感スコア指標（朝の空腹感、直近 24 時間の平均空腹感）でも、ベースラインと比較して 52 週時点で同様の改善が認められた。

2.7.6.16.2.6 薬物動態の結果

すべての POMC 欠損肥満被験者で、setmelanotide の曝露量は 0.5～2 mg の QD 皮下投与で用量依存的に増加した。ただし、0.5～2.5 mg の用量範囲での C_{max} 及び AUC_{0-8} に基づくと、setmelanotide の曝露量増加は用量比例をわずかに下回った。0.5 mg から 2.5 mg への 5 倍増で、C_{max} は 3.77 倍、AUC_{0-8} は 3.61 倍になった。0.5～2.5 mg の用量範囲では、setmelanotide の C_{trough} の平均値は用量比例を上回って増加した。

Setmelanotide の曝露量は、青年及び成人と比較して小児で高かった。この傾向は、小児の体重が青年及び成人よりも軽いことによると予想された。1.0～1.5 mg の用量では、成人、青年期及び小児の間で setmelanotide のトラフ濃度は概ね同程度であった。2.0 mg の用量では、小児の C_{trough} の平均値は成人と比較して低値であったが、すべての用量で年齢による C_{trough} の変化に一貫した傾向は認められなかった。

Setmelanotide の血中濃度－時間プロファイルに男女間で顕著な差は認められなかった。一部の用量で薬物動態パラメータの平均値に男女間の差が認められたが、一貫した傾向は認められなかった。

認められた差は、各用量の検体数が少ないことや薬物動態のばらつきの程度を考慮し、慎重に解釈する必要がある。

2.7.6.16.2.7 安全性の結果

2.7.6.16.2.7.1 有害事象

有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.16-6 に示す。

すべての被験者に 1 件以上の有害事象及び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 6 例に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.16-6 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Parameter	Pivotal Cohort (N=10) n (%)	Supplemental Cohort (N=5) n (%)	Total (N=15) n (%)
At Least One:			
Treatment-Emergent Adverse Event	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
Treatment-Emergent Related Adverse Event[a]	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
Serious Treatment-Emergent Adverse Event	4 (40.0)	2 (40.0)	6 (40.0)
Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Study Drug Withdrawal[b]	0	0	0
Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Death	0	0	0
Injection Site Reaction	10 (100.0)	3 (60.0)	13 (86.7)

[a] Related indicates the adverse event was noted as possibly or probably related to the study drug.
[b] Study drug permanently withdrawn.
Source: m5.3.5.4.3, CSR, Table 14.3.1.1

比較的よくみられた有害事象

PT 別のよくみられた有害事象（全体の発現割合 20%以上）を表 2.7.6.16-7 に示す。

本試験で認められた有害事象は全体的に軽度であり、主に setmelanotide 投与中に限定的に認められた注射部位反応又は皮膚色素過剰に関連する事象であった。皮膚色素過剰に関する有害事象は 15 例全例に認められた。その他によくみられた有害事象は、頭痛、悪心及び嘔吐が各 8 例（53.3%）であった。

表 2.7.6.16-7 PT 別のよくみられた有害事象（全体の発現割合 20%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Pivotal Cohort (N=10) n (%)	Supplemental Cohort (N=5) n (%)	Total (N=15) n (%)
Patients with at Least One Treatment-Emergent AE	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
皮膚色素過剰	10 (100.0)	5 (100.0)	15 (100.0)
注射部位紅斑	10 (100.0)	2 (40.0)	12 (80.0)
注射部位浮腫	9 (90.0)	0	9 (60.0)
注射部位そう痒感	7 (70.0)	2 (40.0)	9 (60.0)
頭痛	5 (50.0)	3 (60.0)	8 (53.3)
悪心	8 (80.0)	0	8 (53.3)
嘔吐	5 (50.0)	3 (60.0)	8 (53.3)
上気道感染	7 (70.0)	0	7 (46.7)
疲労	6 (60.0)	0	6 (40.0)
メラノサイト性母斑	4 (40.0)	2 (40.0)	6 (40.0)
背部痛	5 (50.0)	0	5 (33.3)
下痢	5 (50.0)	0	5 (33.3)
皮膚乾燥	4 (40.0)	0	4 (26.7)
注射部位疼痛	3 (30.0)	1 (20.0)	4 (26.7)
腹痛	4 (40.0)	0	4 (26.7)
口内乾燥	4 (40.0)	0	4 (26.7)
脱毛症	3 (30.0)	0	3 (20.0)
無力症	0	3 (60.0)	3 (20.0)
悪寒	3 (30.0)	0	3 (20.0)

Preferred Term	Pivotal Cohort (N=10) n (%)	Supplemental Cohort (N=5) n (%)	Total (N=15) n (%)
注射部位内出血	2 (20.0)	1 (20.0)	3 (20.0)
回転性めまい	3 (30.0)	0	3 (20.0)

Notes: Adverse events are coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 22.0.
For each PT, a patient is counted once if the patient reported one or more events in that category. Denominator for percentages based on number of patients in Safety Analysis Set for each cohort.
Adverse events are presented in descending order of overall frequency within PT.
Source: m5.3.5.4.3, CSR, Table 14.3.1.2

治験薬と関連のある有害事象

本試験でよく認められた治験薬と関連のある有害事象は、皮膚色素過剰（15 例、100.0%）、注射部位紅斑（12 例、80.0%）、注射部位浮腫及び注射部位そう痒感（各 9 例、60.0%）、頭痛（7 例、46.7%）、並びに悪心（5 例、33.3%）であった。

死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象が 15 例中 6 例（40.0%）に認められた。主要コホートでは 4 例に 5 件の重篤な有害事象（うつ病、大うつ病、急性副腎皮質機能不全、肺炎、胸膜炎が各 1 例）が認められ、補足コホートでは 2 例に 2 件の重篤な有害事象（パニック発作及び低血糖が各 1 例）が認められた。これらの事象は、いずれも治験薬と関連なしと判断された。主要コホートでうつ病に関連する重篤な有害事象が発現した 2 例のうち、1 例にはうつ病の病歴があった。

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

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

特に注目すべき事象

15 例全例（100.0%）に皮膚色素過剰関連事象が認められ、13 例（86.7%）に注射部位反応の有害事象が認められた。本試験で認められたその他の特に注目すべき事象は悪心及び嘔吐（各 8 例、53.3%）、うつ病（3 例、20.0%）、並びに自殺念慮及び性的興奮障害（自発陰茎勃起）（各 2 例、13.3%）であった。高血圧は認められなかった。

2.7.6.16.2.7.2 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

臨床検査値に一定の傾向や臨床的に意味のある変動は認められなかった。一部の検査値にわずかな変動が認められたが、軽度であり、臨床的に重要ではないと判断された。

バイタルサイン（主に心拍数及び血圧）、心電図及び身体検査（皮膚検査データを除く）の所見は setmelanotide 投与期間を通じて安定しており、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.16.3 結論

- POMC 欠損肥満患者に setmelanotide を 1 年間投与後、有効性の主要評価項目及び主要な副次評価項目はすべて達成された。Setmelanotide 投与により、POMC 欠損肥満患者の体重及び空腹感スコアは、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある減少を示した。
- 重度の POMC 欠損肥満患者に対する約 1 年間の setmelanotide 投与の忍容性は良好であった。本試験での setmelanotide の安全性プロファイルは、他の setmelanotide 関連試験と一貫していた。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.17 RM-493-014 試験（m5.3.5.4.4）

2.7.6.17.1 試験方法の概略

治験の標題

希少な遺伝性肥満の患者を対象とした setmelanotide の第 2 相試験

治験実施施設

米国、カナダ、イギリス、フランス、オランダ、ドイツ、ギリシャ、イスラエル、スペインの 57 施設（うち、49 施設が組入れ施設）

公表文献（引用文献）

該当せず

治験期間（年数）

最初の被験者の組入れ日：2017 年 2 月 10 日

最後の被験者の試験完了日：2022 年 3 月 1 日

開発のフェーズ

第 2 相

目的

- **主要目的**：様々な特定の希少な遺伝性肥満の患者における肥満に対する setmelanotide の効果を探索する。
- **副次目的**：以下の項目を評価する：
  - 安全性及び忍容性
  - 空腹感
  - 腹囲

治験方法

本試験は、第 2 相の非盲検、非対照の proof-of-concept 試験で、メラノコルチン 4 型受容体（MC4R）経路疾患を有する患者に対する setmelanotide の効果を評価した。本試験は、バスケットスタディ（basket study）としてデザインされており、異なった遺伝的集団での治療効果を同様の手順を用いて評価した。本試験には、すべて早期発症の肥満と過食を伴う表現型を共有する以下のコホートに属する対象者群が含まれた：ステロイド受容体コアクチベーター1（SRC1）欠損、SRC ホモロジー2B アダプター蛋白 1（SH2B1）、16p11.2、プロオピオメラノコルチン（POMC）、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）又はレプチン受容体（LEPR）欠損（総称して PPL）ヘテロ接合型、PPL 複合（composite：遺伝子間）ヘテロ接合型、PPL 複合（compound：遺伝子内）ヘテロ接合型、MC4R 欠損、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、及びスミス・マゲニス症候群。

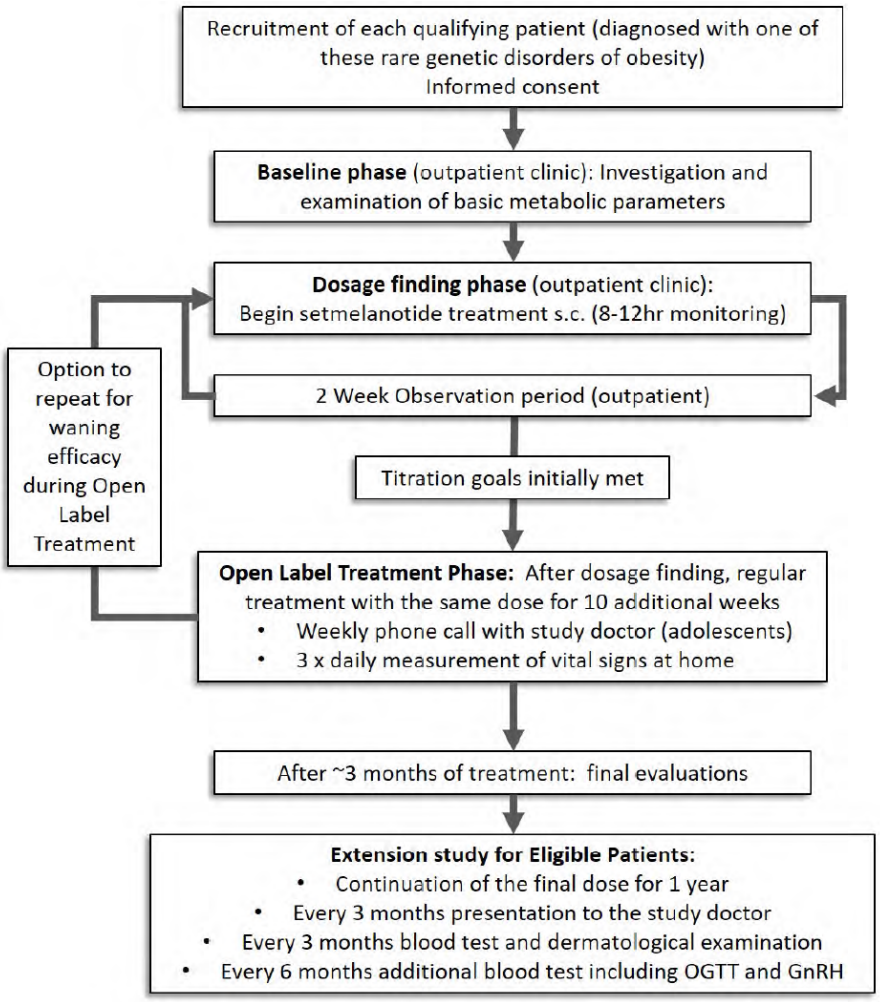
本試験はスクリーニング期間及び投与期間（治験実施計画書 Amendment 9 以前は長期継続投与期間も含む）で構成された。スクリーニング期間中、被験者は試験参加の適格性を評価され、Daily Hunger Questionnaire に記入した。被験者は、setmelanotide の初回投与前に 4 日間以上の Daily Hunger Questionnaire に記入する必要があった。

なお、試験デザインは組入れ時期に依存しており、Amendment 9 以降に組み入れられた被験者には新しい試験デザインが適用されたことに留意が必要である。Amendment 9 以前に組み入れられた被験者も最終的に Amendment 9 のスケジュールに移行した。

Amendment 9 以前の被験者では、投与期間は 2 週間から 12 週間まで続く 0.5 mg 刻みで用量漸増を行う期間から開始された。投与量は、成人では 1.0 mg、12 歳から 18 歳までの思春期の被験者では 0.5 mg の単回投与段階から始まり、最大で成人は 5 段階、思春期対象者は 6 段階にわたり、1 日 1 回 3.0 mg に達するまで増量された。ただし、用量漸増での最大投与量は 2.5 mg と想定されたことから、3.0 mg への増量は 2.5 mg で効果が得られない場合の選択肢とされた。

Amendment 9 以前に組み入れられた被験者は、図 2.7.6.17-1 に示した様に順次試験を進めた。

図 2.7.6.17-1 試験デザイン（Amendment 9 以前）



Amendment 9 以降に組み入れられた被験者は、図 2.7.6.17-2 に示した様に順次試験を進めた。

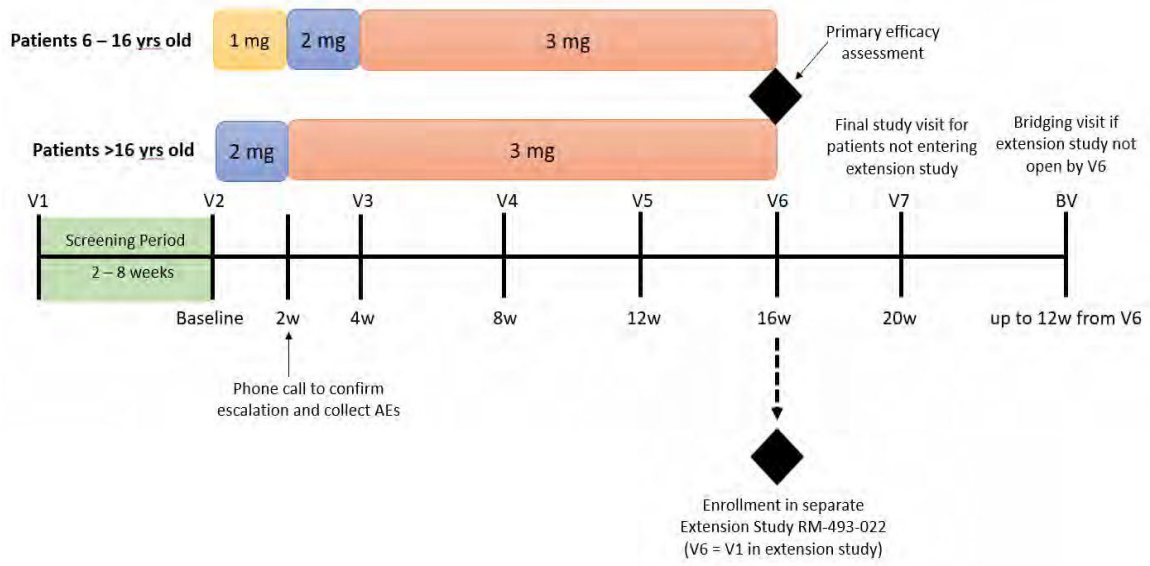
治療期間中、すべての被験者は setmelanotide の投与を開始し、最大耐量である 1 日 1 回（QD）3.0 mg まで用量漸増した。

被験者は最大耐量（3.0 mg QD）の投与を継続し、4 週間ごとに（Visit 3～5）治験実施施設を訪問しすべての評価を完了した。試験開始 16 週間後に被験者は Visit 6 のために治験実施施設を訪問し、setmelanotide の最終投与を受けた。

その後、被験者は以下のいずれかの方法で試験を完了した。

- Visit 6 を完了し、別途 Rhythm 社の継続試験である RM-493-022 試験に組み入れられた。当該施設で RM-493-022 試験が開始されていない場合、被験者は現在の試験内で引き続き毎日の setmelanotide 投与や他の検査等を行った。被験者は当該施設で継続試験が開始されるまで、最大 1 年間、12 週ごとにブリッジング来院のために通院した。追加の施設受診が治験責任医師の判断で設定されることもあった。
- 継続試験への参加を選択しなかった被験者は、4 週間後に最終となる Visit 7 を実施した。

図 2.7.6.17-2 試験デザイン（Amendment 9 以降）



Abbreviations: AE = adverse event; BV = bridging visit; V = visit; w =week.
Source: m5.3.5.4.4, CSR, Figure 2

被験者数（計画時）

多くのサブグループに、合わせて約 150 例の被験者を組み入れることを計画した。

診断及び主要な組入れ基準

- 以下のいずれかのコホートに属する患者：SRC1 欠損、SH2B1、16p11.2、PPL ヘテロ接合型、PPL 複合（composite：遺伝子間）ヘテロ接合型、PPL 複合（compound：遺伝子内）ヘテロ接合型、MC4R 欠損、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群及びスミス・マゲニス症候群
- 6 歳以上（Amendment 10 で 12 歳以上から変更された）

- 16 歳以上の患者では体格指数（BMI）が 30 kg/m^2 以上、6 歳から 16 歳までの患者では年齢と性別に基づく BMI の 95 パーセンタイル以上と定義される肥満

被験薬，用量及び投与方法

- setmelanotide 10.0 mg/mL：注射用無菌液（1 mL/バイアル）。

被験者は、1 日 1 回、朝に皮下注射による治験薬の投与を受けた。用量漸増期間は、被験者の治療用量が決定されるまで続き、その後は同じ用量・容量で、残りの 3 ヵ月間の試験期間及び 1 年間の延長投与期間を通じて投与された。

投与期間

すべての被験者は、16 週間の試験治療を受けた。被験者は、本試験の最終投与後、直ちに継続投与試験（RM-493-022 試験）に移行し setmelanotide の治療を継続することを選択できた。継続投与試験が当該施設でまだ開始されていない場合、被験者は現在の試験で最大 1 年間治療を継続でき、その場合、治療期間は最大 16 ヵ月間となる。

評価項目

<u>有効性</u>

- 主要評価項目：
  MC4R 経路疾患の各コホートにおいて、約 3 ヵ月の setmelanotide の投与によりベースライン時の体重から 5%以上の減少を達成した被験者（すなわち「レスポンダー」）の割合
- 副次評価項目：
  - MC4R 経路疾患の各コホート及び全体における体重（kg）の実数値、変化量、及びベースラインからの変化率についての記述統計
  - MC4R 経路疾患の各コホート及び全体において、非認知障害被験者の週平均空腹度スコアの実数値とベースラインからの変化量についての記述統計
  - MC4R 経路疾患の各コホート及び全体において、Visit ごとに集計した全般的な空腹スコア
  - MC4R 経路疾患の各コホート及び全体において、腹囲（cm）の実数値とベースラインからの変化量についての記述統計

<u>安全性</u>

治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及び身体検査を安全性の評価項目とした。

統計手法

<u>解析対象集団</u>

- **安全性解析対象集団：**治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。ただし、Axis 関連施設（#22～#27）に組み入れられた被験者は除く。

- **Full Analysis Set（FAS）：**治験薬を 1 回以上投与され、ベースラインの体重データを有するすべての被験者。ただし、Axis 関連施設（#22～#27）に組み入れられた被験者は除く。
- **完了者の解析対象集団：**FAS のうち、治療用量の投与開始後 60 日から 120 日まで（両端を含む）に、体重のデータが 1 回以上収集されたすべての被験者。
- **治験実施計画書に適合した解析対象集団：**FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったすべての被験者。

有効性

MC4R 経路疾患の各コホート及び全体について、主要評価項目の要約及び対応する両側 90% Clopper-Pearson 信頼区間を示した。また、各コホート及び全体において、約 3 ヵ月の解析時点での体重（kg）の実測値、変化量、及びベースラインからの変化率の記述統計も示した。

副次評価項目についても、各コホート及び全体の記述統計を用いて要約した。

安全性

すべての有害事象を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の version 23.0 を用いて分類し、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて治療内容別の表及び一覧表に示した。有害事象の重症度評価は、治験責任医師による米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（CTCAE）を用いた報告に基づいている。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。

2.7.6.17.2 試験結果の概略

2.7.6.17.2.1 被験者の内訳

本試験には全体で 213 例［16p11.2 が 19 例、アルストレーム症候群が 4 例、バルデー・ビードル症候群が 10 例、MC4R 欠損が 49 例、PPL ヘテロ接合型が 33 例、PPL 複合（composite：遺伝子間）ヘテロ接合型が 5 例、PPL 複合（compound：遺伝子内）ヘテロ接合型が 27 例、SH2B1 が 22 例、スミス・マゲニス症候群が 12 例、SRC1 欠損が 32 例］が組み入れられ、試験治療を受けた。ほとんどの被験者（86%）は治験実施計画書 Amendment 9 の改訂以降に組み入れられた。被験者の大部分（71.8%）が試験を完了した。最も多かった早期中止の理由は、被験者による同意撤回及び有害事象であった。

2.7.6.17.2.2 解析したデータセット

213 例全例が安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。

2.7.6.17.2.3 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 2.7.6.17-1 に示す。

全体として、被験者は主に白人（77.9%）及び女性（67.1%）であり、年齢の範囲は 6～68 歳であった。BMI の平均値は 45.21 kg/m^2、中央値は 44.01 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.17-1　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（FAS）

Parameter	**Statistics**	**Overall (N=213)**
Age at Enrollment (years)	N	213
	Mean (SD)	28.1 (17.30)
	Median	21.0
	Min, Max	6, 68
Sex		
Male	n (%)	70 (32.9)
Female	n (%)	143 (67.1)
Race		
American Indian or Alaska Native	n (%)	1 (0.5)
Asian	n (%)	3 (1.4)
Black or African American	n (%)	23 (10.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	0
White	n (%)	166 (77.9)
Other	n (%)	16 (7.5)
Not Reported	n (%)	4 (1.9)
Ethnicity		
Hispanic or Latino	n (%)	14 (6.6)
Not Hispanic or Latino	n (%)	184 (86.4)
Not Reported	n (%)	5 (2.3)
Unknown	n (%)	10 (4.7)
Study Baseline Fitzpatrick Classification Scale		
I	n (%)	20 (9.4)
II	n (%)	74 (34.7)
III	n (%)	67 (31.5)
IV	n (%)	25 (11.7)
V	n (%)	8 (3.8)
VI	n (%)	19 (8.9)
Cognitively Impaired		
Yes	n (%)	23 (10.8)
No	n (%)	190 (89.2)
Height at Baseline (cm)	N	213
	Mean (SD)	163.76 (13.165)
	Median	164.07
	Min, Max	118.7, 193.4
Weight at baseline (kg)	N	213
	Mean (SD)	122.98 (36.142)
	Median	124.63
	Min, Max	31.0, 245.5
Waist Circumference at Baseline (cm)	N	212
	Mean (SD)	125.63 (22.162)
	Median	125.55
	Min, Max	70.0, 183.0
BMI at Baseline (kg/m^2) [1]	N	213
	Mean (SD)	45.21 (11.048)
	Median	44.01
	Min, Max	20.4, 91.0

Abbreviations: FAS = full analysis set; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
[1] BMI = Body Mass Index: calculated as weight (kg) / height (m^2)
Source: m5.3.5.4.4, CSR, Table 14.1.2.1

2.7.6.17.2.4 治験薬の曝露量

全体として、setmelanotide の総曝露量の中央値は 16 週間で 280 mg であった。

2.7.6.17.2.5 有効性の結果

全体集団

主要評価項目

全体集団では、30.5%の被験者が、setmelanotide の投与開始後 3 ヵ月間で体重をベースラインから 5%以上減少させるという本試験の有効性の主要評価項目を達成した。

副次評価項目

主要評価項目と一致して、全体集団の被験者では 3 ヵ月間の治療後、ベースラインから平均で 3.5 kg の体重減少（ベースラインから 2.74%の減少）を示した。

また、setmelanotide の投与により、BMI は平均で 1.718 kg/m^2 低下し、BMI Z スコアでは 12 歳未満の小児被験者は−0.391、12 歳以上 18 歳未満の小児被験者は−0.235 となり、臨床的に意味のある減少が認められた（Ells 2018、Wiegand 2014、US Preventive Services Task Force 2017）。

さらに、認知障害のない 12 歳以上の被験者では、3 ヵ月の setmelanotide の投与により、「最大の空腹感」の平均スコアがベースラインから−3.0 ポイント変化し、これは希少な MC4R 経路疾患の患者で意義があるとされる 1〜2 ポイント減少の変化閾値を上回った。

これらの変化には、腹囲、総コレステロール値、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール値のわずかな減少も伴っていた。

希少な遺伝性疾患別の肥満に関する分析

全体集団で観察された効果の大きさは、一部の患者集団が他の集団よりも setmelanotide に対してより良い反応を示したという事実により、少し弱められている。Setmelanotide に対する最大の反応は、主要評価項目を達成した被験者の割合に関して、体重、BMI、BMI Z スコア（18 歳未満の被験者において）、及び空腹感のベースラインから 3 ヵ月までの減少と共に、バルデー・ビードル症候群、アルストレーム症候群、及び PPL 複合（compound：遺伝子内）ヘテロ接合型の集団で観察された（表 2.7.6.17-2）。やや弱い反応は、16p11.2、PPL ヘテロ接合型、SH2B1、SRC1 欠損の集団でみられ、その他の集団ではほとんど又は全く反応がみられなかった。

最も反応の良かった集団では、3 ヵ月間で 50%以上の被験者が体重の 5%以上の減少を達成した。さらに、ベースラインから 3 ヵ月までの間に、体重（4.19%以上）、BMI（2.202 kg/m^2 以上）、18 歳未満の被験者の BMI Z スコア（0.273 ポイント以上）、及び最大の空腹感（2.27 ポイント以上）の減少が観察された。全体集団と同様に、これらの変化は一般に腹囲、総コレステロール及び LDL コレステロールの減少を伴っていた。

表 2.7.6.17-2　コホート別の有効性の概要（FAS）

Population	Proportion of subjects with a ≥5% reduction in weight at Month 3	Mean % change from Baseline in weight at Month 3	Mean change from Baseline in BMI (kg/m^2) at Month 3	Mean change from Baseline in BMI Z-Score at Month 3 in Subjects <12 years	Mean change from Baseline in BMI Z-Score at Month 3 in Subjects ≥12 - <18 years	Mean change from Baseline in Most Hunger at Month 3 in Subjects ≥12 and no Cognitive Impairment
16p11.2	31.6%	-2.19%	-1.355	-0.420	-0.135	-2.85
AS	75.0%	-6.38%	-2.848	NA	-0.490	-2.27
BBS	70.0%	-4.19%	-2.202	NA	-0.273	-4.00
MC4R	14.3%	-0.75%	-0.982	-0.255	-0.148	-2.91
PPL Heterozygous	30.3%	-3.50%	-2.016	NA	0.022	-3.00
PPL Composite Heterozygous	0%	-0.31%	-0.065	-0.380	NA	-4.07
PPL Compound Heterozygous	51.9%	-5.57%	-3.102	-0.755	-0.598	-3.70
SH2B1	36.4%	-2.92%	-2.211	-0.290	-0.540	-2.68
SMS	8.3%	0.0%	-0.481	NA	-0.068	NA
SRC1	28.1%	-3.34%	-1.668	-0.510	-0.220	-2.67

Abbreviations: 16p11.2 = p11.2 region of chromosome 16; AS = Alström syndrome; BBS = Bardet-Biedl syndrome; BMI = body mass index; MC4R = melanocortin receptor type 4; NA = not applicable; PPL = pro-opiomelanocortin (POMC), proprotein convertase subtilisin/kexin type 1 (PCSK1), and leptin receptor (LEPR) deficiency, collectively; SH2B1 = SRC homology 2B adapter protein 1; SMS = Smith-Magenis Syndrome; SRC1 = steroid receptor coactivator-1 deficiency.
Source: m5.3.5.4.4, CSR, Table 118

2.7.6.17.2.6 安全性の結果

2.7.6.17.2.6.1 有害事象

有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.17-3 に示す。

大多数の被験者（98.1%）が試験期間中に 1 件以上の有害事象を発現し、そのほとんどは軽度又は中等度であった。試験期間中に重篤な有害事象が 7 件認められ、そのうち 1 件は治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。

本試験で観察された安全性プロファイルは、PPL やバルデー・ビードル症候群を含む他の MC4R 経路疾患の被験者において以前の setmelanotide を用いた臨床試験で観察されたものと一致しており、新たな安全性の所見は認められなかった。

表 2.7.6.17-3 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Subjects with at least 1:	**Setmelanotide (N = 213) n (%)**
Treatment-Emergent Adverse Event	209 (98.1)
Treatment-Emergent Related Adverse Event [1]	202 (94.8)
Serious Treatment-Emergent Adverse Event	7 (3.3)
Serious Related Treatment-Emergent Adverse Event	1 (0.5)
Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Death	1 (0.5)
Treatment-Emergent Adverse Event Leading to Study Drug Withdrawal [2]	26 (12.2)

Note: Full Study includes data from the double-blind, placebo-controlled period.
[1] Related indicates the adverse event was noted as possibly or probably related to the study drug.
[2] Study drug permanently withdrawn.
Source: m5.3.5.4.4, CSR, Table 14.3.1.1

比較的よくみられた有害事象

よくみられた有害事象（発現割合 5%以上）（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.17-4 に示す。

最もよくみられた有害事象（発現割合 15%以上）は、皮膚色素過剰（160 例、75.1%）、悪心（82 例、38.5%）、頭痛（60 例、28.2%）、メラノサイト性母斑（51 例、23.9%）、注射部位そう痒感（35 例、16.4%）、疲労（34 例、16.0%）、及び嘔吐（32 例、15%）であった。皮膚色素過剰は setmelanotide の作用機序に基づく既知の作用であることに注目すべきである。

表 2.7.6.17-4　よくみられた SOC 及び PT 別の有害事象（発現割合 5%以上）
（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**Setmelanotide** **(N = 213)** **n (%)**
Subjects with at Least One TEAE	209 (98.1)
皮膚および皮下組織障害	174 (81.7)
皮膚色素過剰	160 (75.1)
斑	12 (5.6)
胃腸障害	115 (54.0)
悪心	82 (38.5)
嘔吐	32 (15.0)
下痢	23 (10.8)
上腹部痛	16 (7.5)
腹痛	12 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	85 (39.9)
注射部位そう痒感	35 (16.4)
疲労	34 (16.0)
注射部位紅斑	29 (13.6)
注射部位硬結	14 (6.6)
注射部位疼痛	13 (6.1)
注射部位浮腫	11 (5.2)
神経系障害	81 (38.0)
頭痛	60 (28.2)
浮動性めまい	15 (7.0)
感染症および寄生虫症	72 (33.8)
上咽頭炎	18 (8.5)
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）	58 (27.2)
メラノサイト性母斑	51 (23.9)
生殖系および乳房障害	42 (19.7)
勃起増強	20 (9.4% overall; 28.6% males)
精神障害	38 (17.8)
不眠症	13 (6.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (14.6)
咳嗽	11 (5.2)
代謝および栄養障害	29 (13.6)
食欲減退	11 (5.2)
血液およびリンパ系障害	20 (9.4)
好酸球増加症	12 (5.6)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment- emergent adverse event.
Notes: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0.
For each preferred term, a patient was counted once if the patient reported 1 or more events in that category.
Denominator for percentages based on number of subjects in the Safety Analysis Set.
Source: m5.3.5.4.4, CSR, Table 14.3.1.2

死亡

試験期間中に 1 例が急性心筋梗塞のために死亡した。治験責任医師は本事象と治験薬との因果関係を関連なし（多分関連なし）と判断した。

その他の重篤な有害事象

試験期間中に全体で 7 例（3.3%）に重篤な有害事象が発現し、内訳は急性心筋梗塞（転帰死亡）、急性心筋梗塞／胃腸出血、メラノサイト性母斑、ロタウイルス感染、過敏症、憩室炎、無痛性片頭痛が各 1 例であった。このうち、中等度の過敏症 1 例が治験責任医師によって治験薬との因果関係を関連あり（関連あるかもしれない）と判断された。

その他の重要な有害事象

全体で 26 例（12.2%）の被験者が有害事象により治験薬の投与を中止した。早期に治験薬の投与を中止した主な理由は、皮膚色素過剰、悪心、及び嘔吐であった。被験者の 5%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.17.2.6.2 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、心電図、血圧、心拍数又はその他のバイタルサインに対して系統的な影響は認められなかった。

2.7.6.17.3 結論

早期発症型肥満と過食症を特徴とする多様な MC4R 経路疾患を持つ被験者集団において、setmelanotide の忍容性は良好であった。治療を受けた一部の集団で有望な有効性の結果が観察された。

報告書の日付
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.18 RM-493-015 試験（m5.3.5.4.5）

2.7.6.18.1 試験方法の概略

治験の表題

両アレル性又は機能喪失型のレプチン受容体（LEPR）遺伝子変異による LEPR 欠損肥満患者を対象にメラノコルチン 4 型受容体作動薬である setmelanotide を 1 年間投与する非盲検試験（二重盲検プラセボ対照離脱期間を含む）

治験実施施設

ドイツ、英国、フランス、オランダ、カナダの 6 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 1 月 [redacted] 日

最後の被験者の試験完了日：2020 年 9 月 25 日

開発のフェーズ

第 3 相

目的

主要目的：

希少な両アレル性又は機能喪失型変異を有する LEPR 欠損肥満被験者を対象に、setmelanotide を 1 年間投与したときの体重変化率を評価し、統計学的に有意かつ臨床的に意味のある setmelanotide の効果を示す。

副次目的：Setmelanotide を 1 年間投与したときの以下の項目に対する作用を評価する。

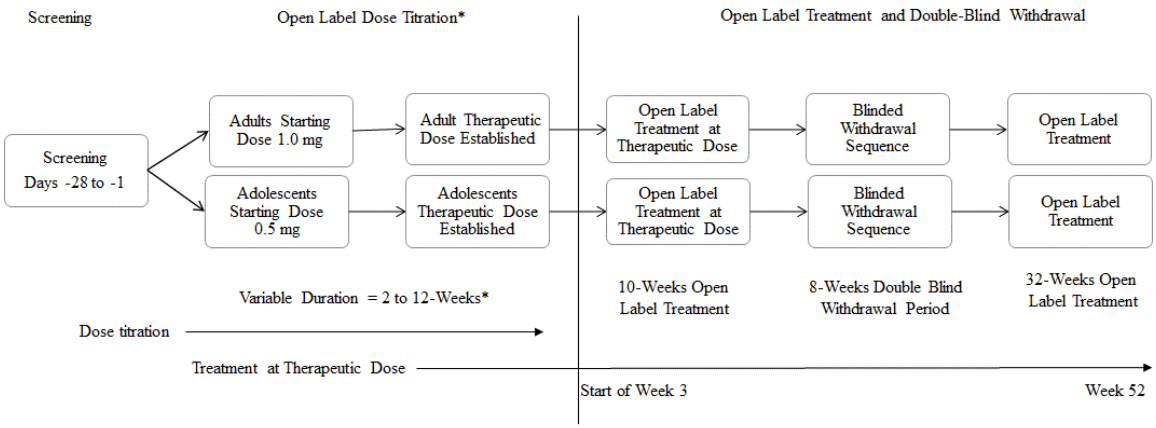
- Setmelanotide の安全性及び忍容性（血圧及び心拍数の評価を含む）
- 12 歳以上の被験者での空腹感
- 体脂肪量の変化率
- 血糖関連パラメータ：空腹時血糖、ヘモグロビン A1c 及びインスリン感受性パラメータに着目した経口ブドウ糖負荷試験
- 腹囲
- 治験薬投与中止期間中（プラセボ対照二重盲検離脱期間）の体重及び空腹感減少の反跳の有無

治験方法

試験デザインの概略を図 2.7.6.18-1 に示す。

本試験は、LEPR 欠損症肥満患者に対する setmelanotide の長期（1 年間）有効性を評価する国際共同ピボタル試験であった。本試験で許容される最大用量は、各国の規制当局の要請に応じて国ごとに異なった。英国及びオランダでは最大 1 日用量 3.0 mg まで認められたが、ドイツ及びフランスで許容された最大 1 日用量は 2.5 mg までであった。本試験は最初に 2～12 週間（被験者ごとの治療用量の決定に要した増量回数に応じる）の用量漸増期間から開始された。用量漸増期間は、各国の規制当局が認めた最大用量までの範囲で週あたり 0.5 mg ずつ増量し、被験者ごとの治療用量を決定した。その後、非盲検投与期間に至適治療用量を更に 10 週間投与し、治療用量の投与期間が合計 12 週間となるようにした。非盲検投与期間の終了時点で 5 kg 以上の体重減少（又はベースラインの体重が 100 kg 未満の場合は 5%以上の体重減少）が認められた被験者は、4 週間のプラセボ投与期間を含む 8 週間のプラセボ対照二重盲検離脱期間に移行した。離脱期間終了後、被験者は非盲検投与期間に移行し、治療用量の投与を更に約 1 年間継続した（主要評価項目の評価時点は、治療用量に到達してから 52 週間後と定義した）。

図 2.7.6.18-1　　試験デザインの概略



*The last two weeks of the Open Label Dose Titration Phase in which the therapeutic dose for an individual patient is established will be considered the first two weeks of Open Label Treatment. Subsequently patients will then receive an additional 10 weeks of active treatment in the Open Label Treatment for a total combined duration of 12 weeks, before transitioning into the Double Blind Withdrawal Phase.

被験者数（計画時）

約 10 例を組み入れ、最初の用量漸増期間で被験者ごとに調整した 1 日用量の setmelanotide を約 1 年間投与することとした（主要コホート）。また、データカットオフ時点の投与期間が 1 年未満になる可能性がある被験者（補足コホート）も組み入れた。

診断及び主要な組入れ基準

6 歳以上の男性又は女性で、両アレル性又は機能喪失型変異の LEPR 遺伝子欠損による LEPR 欠損肥満の確定診断を受けた患者

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide（RM-493-mPEG-DSPE 製剤）：皮下注射用無菌溶液（10.0 mg/mL）
- プラセボ

Setmelanotide は 0.5 mg～3.0 mg の用量で 1 日 1 回（QD）皮下注射した。用量漸増期間は最長 12 週間であった。被験者は 2 週間ごとに治験実施施設に来院して有効性評価を受け、用量漸増スケジュールに従って増量するかどうかの判断を受けた。被験者ごとの治療用量が決定した後は、試験期間にわたって同用量で投与を継続した。

Dose Titration Week	Adult Dose (mg)	Adolescent Dose (mg)	Pediatric Dose (mg)
1-2	1.0	0.5	0.5
3-4	1.5	1.0	1.0
5-6	2.0	1.5	1.5
7-8	2.5	2.0	2.0
9-10	3.0	2.5	2.5
11-12	NA	3.0	NA

投与期間

被験者ごとの試験参加期間は、最短で約 54 週間、最長で約 66 週間であった。

評価項目

<u>有効性</u>

主要評価項目：

- Full analysis set（FAS）で、約 1 年間の setmelanotide 投与後に体重が 10%以上減少したレスポンダーの割合［ヒストリカルデータの割合（無治療の患者集団でのレスポンダー割合は最大 5%）と比較する］

重要な副次評価項目：

- Designated use set（DUS 集団）での体重のベースラインからの平均変化率
- DUS 集団での 12 歳以上の被験者における毎日の空腹感スコア（直近 24 時間で最も強い空腹感）の週平均変化率
- FAS でのレスポンダー（空腹感スコアがベースラインから 25%以上改善）の割合

<u>薬物動態</u>

血漿中 setmelanotide の薬物動態（PK）は、投与時及び投与前のトラフ濃度を測定して評価した（6～11 歳の小児は除く）。また、被験者からは 8 時間の PK プロファイルを得ることとし、24 時間のサブスタディに参加した一部の被験者からは、可能な範囲で 24 時間の追加検体を得ることとした。

PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{0-8}、AUC_{0-24}、AUC_{last}、C_{last}、t_{last}、λ_Z、$t_{1/2}$、C_{trough}）は血漿データから算出された。

安全性

安全性は、注射部位反応及び全身性反応を含む有害事象、タナー段階、皮膚検査、バイタルサイン（血圧及び心拍数等）、心電図、臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査）、抗 setmelanotide 抗体、Patient Health Questionnaire-9（PHQ-9）及びコロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）により評価された。

統計手法

解析対象集団

- FAS：いずれかの治験薬を投与され、ベースライン評価を 1 回以上受けたすべての被験者（12 週間の非盲検治療期間に 5 kg 以上の体重減少又はベースライン時の体重が 100 kg 未満の場合は 5%以上の体重減少を達成して二重盲検プラセボ対照離脱期間に進んだ被験者、並びに体重減少を達成せず二重盲検プラセボ対照離脱期間に進まなかった被験者を含む）
- DUS 集団：いずれかの治験薬を投与され、12 週間の非盲検治療期間に 5 kg 以上の体重減少又はベースライン時の体重が 100 kg 未満の場合は 5%以上の体重減少を達成し、プラセボ対照二重盲検離脱期間に進んだすべての被験者
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP 集団）：FAS のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱のなかった被験者
- PK 集団：治験薬を 1 回以上投与され、非コンパートメント分析パラメータの評価が十分に可能な血漿中濃度データを有するすべての被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬を 1 回以上投与され、投与後の安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者

有効性

有効性の解析には FAS 及び DUS 集団を用いた。主要評価項目は、FAS において、ベースラインから約 1 年後に 10%以上の体重減少を達成した被験者の割合を、達成する被験者割合を 5%と仮定した帰無仮説と比較することであった。正確二項検定で解析し、体重が 10%以上減少した被験者の割合が 5%を上回るかどうかを検証した。両側 90%信頼区間（CI）は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

薬物動態

血漿中 setmelanotide 濃度の経時的データはノンコンパートメント法で解析した。

PK 解析では、定量下限未満（BLQ）の濃度は定量可能な濃度が観察されるまで 0 とした。途中及び最終の BLQ 濃度は欠測とした。可能な限り、実際の検体採取時間を採用した。

安全性

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）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）別に要約した。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。

特に注目すべき事象は、Setmelanotide 投与後によくみられた有害事象［皮膚色素過剰関連事象（皮膚の黒ずみ等）、性機能関連事象、悪心、嘔吐及び注射部位反応］若しくは高血圧等の薬理学的機序との関連が示唆される事象、又はうつ病や自殺念慮等の基礎疾患に関連するその他の事象と定義した。

2.7.6.18.2 試験結果の概略

2.7.6.18.2.1 被験者の内訳

全体で 15 例を組み入れた（主要コホート：11 例、補足コホート：4 例）。主要コホート 11 例のうち 9 例（82%）が試験を完了し、本試験を完了しなかった 2 例のうち 1 例は死亡により試験を中止した。この被験者は、同乗者として自動車事故に遭い負傷したことが死因であり、治験薬との因果関係は否定された。もう 1 例は、グレード 1 の好酸球増加症（治験責任医師により治験薬との関連があると判断された）が認められ、本試験から脱落した。

補足コホート 4 例は全例が本試験を完了した。したがって、全体で 15 例中 13 例（87%）が本試験を完了した。

2.7.6.18.2.2 解析したデータセット

15 例全例（主要コホート 11 例、補足コホート 4 例）が FAS 及び安全性解析対象集団に含まれた。DUS には 10 例（主要コホート 7 例、補足コホート 3 例）、PP 集団には 12 例（主要コホート 8 例、補足コホート 4 例）が含まれた。PK データが得られた 13 例（主要コホート 11 例、補足コホート 2 例）は、いずれも PK 集団に含まれた。

2.7.6.18.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

主要コホートの 11 例のほとんどが女性（8 例、73%）及び白人（10 例、91%）であった。年齢の中央値は 23 歳（範囲：13～37 歳）であった。11 例全例がヨーロッパで組み入れられ、内訳はフランスが 4 例（36%）、ドイツ、オランダが各 3 例（27%）及び英国が 1 例（9%）であった。身長、体重、体格指数（BMI）の中央値は、それぞれ 166.0 cm、132.3 kg 及び 46.6 kg/m^2 であった。腹囲の中央値は 133.0 cm であった。

補足コホートは、4 例中 3 例が男性であった。また、2 例が白人で、残りの 2 例は不明又は他の人種であった。年齢の中央値は 16.5 歳（範囲：8～23 歳）であり、12 歳未満は 1 例であった。身長、体重、BMI の中央値はそれぞれ、156.5 cm、133.9 kg 及び 55.2 kg/m^2 であった。腹囲の中央値は 124.8 cm であった。

2.7.6.18.2.4 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.18-1 に示す。

表 2.7.6.18-1 全体及びコホート別の治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter / Statistic	Pivotal Cohort (N=11)	Supplemental Cohort (N=4)	Total (N=15)
Therapeutic Dose of Study Drug, n (%)			
0.5 mg/day	0	0	0
1.0 mg/day	0	0	0
1.5 mg/day	1 (9.1)	1 (25.0)	2 (13.3)
2.0 mg/day	2 (18.2)	1 (25.0)	3 (20.0)
2.5 mg/day	6 (54.5)	1 (25.0)	7 (46.7)
3.0 mg/day	2 (18.2)	1 (25.0)	3 (20.0)
Total Study Drug Exposure (mg)			
n	11	4	15
Mean (SD)	1039.14 (585.703)	944.13 (326.648)	1013.80 (519.413)
Median	937.50	827.25	937.50
Min, Max	99.5, 2196.5	697.0, 1425.0	99.5, 2196.5
Adjusted Total Study Drug Exposure (mg)[1]			
n	11	4	15
Mean (SD)	1038.64 (585.835)	945.88 (324.896)	1013.90 (519.198)
Median	937.50	827.25	937.50
Min, Max	99.5, 2196.5	704.0, 1425.0	99.5, 2196.5
Treatment Duration of Titration Period (days)			
n	11	4	15
Mean (SD)	60.9 (13.21)	58.3 (13.40)	60.2 (12.83)
Median	57.0	60.0	57.0
Min, Max	42, 77	43, 70	42, 77
Treatment Duration of Post-Titration Periods (days)			
n	11	4	15
Mean (SD)	390.8 (205.50)	354.3 (90.19)	381.1 (179.41)
Median	342.0	359.0	342.0
Min, Max	1, 749	266, 433	1, 749
Subjects Needing at Least One Dose Change/Interruption			
Safety	2 (18.2)	0	2 (13.3)
Efficacy	3 (27.3)	2 (50.0)	5 (33.3)
Other	0	1 (25.0)	1 (6.7)

Note: The Post-titration period includes the double-blind placebo-controlled withdrawal period and open-label treatment period.
[1] Adjusted total study drug exposure adjusts for any dose changes or interruptions.
Source: m5.3.5.4.5, CSR, Table 14.1.1.4

2.7.6.18.2.5 有効性の結果

2.7.6.18.2.5.1 主要評価項目

治療用量の投与開始から 52 週後に体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合を表 2.7.6.18-2 に示す。

主要評価項目は達成された。主要コホートでは、52 週時点（治療用量の setmelanotide を 52 週間投与後）で体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合は 45.5%（5/11 例）（90% CI：19.96, 72.88、p<0.0001）であった。

表 2.7.6.18-2 治療用量の投与開始から 52 週後に体重がベースラインから 10%以上減少した被験者の割合（主要コホート、FAS）

Parameter	Statistic	Total (N=11)
Subjects Achieving at Least 10% Weight Loss from Baseline at Week 52	n (%)	5 (45.5%)
	90% CI[1]	(19.96, 72.88)
	P-value[1]	0.0001

Weight was measured in triplicate at each visit.
Percentages based on number of patients with weight data at both baseline and Week 52.
[1] Two-sided confidence interval (CI) obtained using Clopper-Pearson method and one-sided p-value obtained from exact binomial test, testing that at least 5% of subjects in the population of interest will achieve 10% weight loss.
Source: m5.3.5.4.5, CSR, Table 14.2.1.1.1-F

補足コホートでは、4 例のうち 3 例（75%）が setmelanotide 投与開始から 52 週後に体重が 10%以上減少した。この結果は統計学的に有意（p<0.0001）であり、1 年間の投与後で臨床的意義のある体重減少が認められた。

2.7.6.18.2.5.2 主要な副次評価項目

DUS 集団での体重のベースラインからの平均変化率

第 1 の主要な副次評価項目も達成された。主要コホートでは、ベースライン時の平均体重は 131.7 kg であり、治療用量を 52 週間投与後に平均体重は 115.0 kg に減少した。ベースラインからの最小二乗（LS）平均変化率は−12.5%（90% CI：−16.10, −8.83、p<0.0001）であった。補足コホートでは、ベースラインの平均体重は 158.83 kg であり、52 週時点のベースラインからの平均変化率は−12.1%（p=0.0007）であった。

DUS 集団での 52 週時点の空腹感スコア（最大空腹時）のベースラインからの平均変化率

第 2 の主要な副次評価項目も達成された。DUS 集団の主要コホートでは、52 週時点（治療用量の setmelanotide を 52 週間投与後）の空腹感スコアのベースラインからの LS 平均変化率は、−41.9%であった。補足コホートでは、52 週時点の空腹感スコアのベースラインからの平均変化率は−40.3%（p=0.0182）であった。

FAS での空腹感スコアが 25%以上改善した被験者の割合

第 3 の主要な副次評価項目も達成された。FAS の主要コホートでは、52 週時点（治療用量の setmelanotide を 52 週間投与後）に空腹感スコア（直近 24 時間で最も強い空腹感）がベースラインから 25%以上改善した被験者の割合は 73%（8/11 例）（90% CI：43.56, 92.12、p<0.0001）であった。補足コホートでは、4 例のうち 3 例が 12 歳以上であり、そのうち 2 例（66.7%）が setmelanotide 投与開始から 52 週間後に空腹感スコアがベースラインから 25%以上改善した（p=0.0073）。

2.7.6.18.2.6 薬物動態

LEPR 欠損肥満症患者に 0.5～3.0 mg の用量で皮下注射を QD 投与したとき、すべての被験者で setmelanotide の曝露量は用量に比例して増加した。C_{max} の平均値の範囲は、0.5 mg 投与で 7.21 ng/mL［4 例、変動係数（CV）：4.74%］、3.0 mg 投与で 38.9 ng/mL（3 例、CV：6.72%）であった。T_{max} の中央値は 3.0 mg 投与で 4.00 時間、1.0 mg 投与で 6.92 時間であった。C_{trough} の平均値は 0.5～3.0 mg の用量で増加し、平均値［標準偏差（SD）］はそれぞれ、0.5 mg 投与で 0.544 ng/mL（0.374 ng/mL）、1.0 mg 投与で 1.35 ng/mL（0.599 ng/mL）、1.5 mg 投与で 2.49 ng/mL（0.891 ng/mL）、2.0 mg 投与で 4.80 ng/mL（2.56 ng/mL）、2.5 mg 投与で 4.87 ng/mL（2.71 ng/mL）、3.0 mg 投与で 5.85 ng/mL（1.44 ng/mL）であった。

Setmelanotide の曝露量は成人よりも若年者で高かった。1.0～2.5 mg の用量での C_{max} の平均値は、若年者では 1.0 mg 投与で 13.4 ng/mL（4 例、CV：29.3%）～2.5 mg 投与で 45.3 ng/mL（3 例、CV：34.0%）であり、成人では、1.0 mg 投与で 9.11 ng/mL（9 例、CV：20.2%）～2.5 mg 投与で 25.1 ng/mL（7 例、CV：20.4%）であった。T_{max} の中央値はいずれの年齢層でも類似しており、6.00～7.02 時間の範囲であった。AUC_{0-8} の平均値に基づくと、曝露量は若年者で 49～69%高かった。統計解析の結果、成人と若年者の C_{max} 及び AUC には有意な差が認められた（p<0.0001）。C_{trough} は、0.5～1.5 mg の用量ではいずれの年齢層でも同様であったが、より高用量では若年者の方が成人よりも高かった。若年者での C_{trough} の平均値（SD）は、2.0 mg 投与で 6.75 ng/mL（2.44 ng/mL）、2.5 mg 投与で 6.20 ng/mL（3.45 ng/mL）であった。成人での C_{trough} の平均値（SD）は、2.0 mg 投与で 4.25 ng/mL（2.36 ng/mL）、2.5 mg 投与で 4.62 ng/mL（2.55 ng/mL）、3.0 mg 投与で 5.85 ng/mL（1.44 ng/mL）であった。C_{trough} の平均値は、2.0 mg 及び 2.5 mg の用量を若年者に投与したとき、成人と比較してそれぞれ 59%及び 34%高かった。すべての用量レベルで成人と若年者の C_{trough} の差に統計学的な有意差は認められなかった（p=0.0563）。若年者でトラフ濃度が高めの主な要因は、成人の肥満患者と比較して体重 1 kg あたりの用量が多いことが考えられる。

Setmelanotide の濃度－時間プロファイルに明らか又は一貫した性差は認められなかった。

2.7.6.18.2.7 安全性の結果

2.7.6.18.2.7.1 有害事象

有害事象の発現状況

全体の有害事象を表 2.7.6.18-3 に示す。

本試験では 15 例全例（100%）に 1 件以上の有害事象が発現した。Setmelanotide に関連のある死亡又は他の重篤な有害事象は認められなかった。1 例が好酸球増加症のために setmelanotide 投与を中止した。ただし、本被験者に過敏症は認められなかった。

表 2.7.6.18-3 全体及びコホート別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Pivotal Cohort (N=11)	Supplemental Cohort (N=4)	Total (N=15)
Patients with at least 1:	n (%)	n (%)	n (%)
TEAE	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)
Treatment-Emergent Related Adverse Event[1]	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)
Serious TEAE	3 (27.3)	0	3 (20.0)
TEAE Leading to Study Drug Withdrawal[2]	1 (9.1)	0	1 (6.7)
TEAE Leading to Death	1 (9.1)	0	1 (6.7)
Injection Site Reaction	11 (100.0)	3 (75.0)	14 (93.3)

[1] Related indicates the adverse event was noted as possibly or probably related to the study drug.
[2] Study drug permanently withdrawn.
TEAE leading to study drug withdrawal is a different event than the death event.
Source: m5.3.5.4.5, CSR, Table 14.3.1.1

よくみられた有害事象

PT 別のよくみられた有害事象（全体の発現割合 20%以上）を表 2.7.6.18-4 に示す。

本試験では組み入れた全例に有害事象が発現し、最もよくみられた有害事象は注射部位反応であった。主な有害事象の内訳は、注射部位紅斑（11 例、73%）、注射部位そう痒感（8 例、53%）、注射部位硬結及び注射部位疼痛（各 7 例、47%）、皮膚色素過剰（11 例、73%）並びに悪心（8 例、53%）であった。

表 2.7.6.18-4 PT 別のよくみられた有害事象（全体の発現割合 20%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Pivotal Cohort (N=11)	Supplemental Cohort (N=4)	Total (N=15)
Subjects with at Least One TEAE	11 (100.0)	4 (100.0)	15 (100.0)
注射部位紅斑	8 (72.7)	3 (75.0)	11 (73.3)
皮膚色素過剰	7 (63.6)	4 (100.0)	11 (73.3)
注射部位そう痒感	7 (63.6)	1 (25.0)	8 (53.3)
悪心	6 (54.5)	2 (50.0)	8 (53.3)
注射部位硬結	6 (54.5)	1 (25.0)	7 (46.7)
注射部位疼痛	5 (45.5)	2 (50.0)	7 (46.7)
下痢	4 (36.4)	3 (75.0)	7 (46.7)
注射部位浮腫	5 (45.5)	1 (25.0)	6 (40.0)

Preferred Term	Pivotal Cohort (N=11)	Supplemental Cohort (N=4)	Total (N=15)
注射部位内出血	5 (45.5)	0	5 (33.3)
頭痛	4 (36.4)	1 (25.0)	5 (33.3)
無力症	3 (27.3)	1 (25.0)	4 (26.7)
上腹部痛	3 (27.3)	1 (25.0)	4 (26.7)
上咽頭炎	3 (27.3)	1 (25.0)	4 (26.7)
関節痛	3 (27.3)	1 (25.0)	4 (26.7)
背部痛	3 (27.3)	1 (25.0)	4 (26.7)
不眠症	4 (36.4)	0	4 (26.7)
浮動性めまい	3 (27.3)	1 (25.0)	4 (26.7)
自発陰茎勃起	2 (18.2)	2 (50.0)	4 (26.7)
インフルエンザ様疾患	3 (27.3)	0	3 (20.0)
注射部位過敏反応	3 (27.3)	0	3 (20.0)
筋痙縮	3 (27.3)	0	3 (20.0)
不安	2 (18.2)	1 (25.0)	3 (20.0)
貧血	1 (9.1)	2 (50.0)	3 (20.0)

Notes: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0.
For each PT, a patient was counted once if the patient reported one or more events in that category. Denominator for percentages based on number of patients in SAS for each cohort.
Adverse events are presented in descending order of overall frequency.
Source: m5.3.5.4.5, CSR, Table 14.3.1.2

有害事象の重症度は、ほとんどが治験担当医師によってグレード 1 又は 2 と判断された。4 例（27%）にグレード 3 の有害事象が発現した（上腹部痛が 1 例、背部痛、頭痛及び筋痙縮が 1 例、無力症、頭痛及び多汗症が 1 例、無力症、うつ病、靭帯捻挫、頚部痛、胃バンディング解除及び自殺念慮が 1 例）。これらの事象のうち、無力症、頭痛、うつ病、多汗症、靭帯捻挫及び頚部痛は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。

死亡

1 例が同乗者として自動車事故に遭い負傷したことで死亡した。この事象は試験参加から約 36 週後（Day 251）に発生し、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象

全体で 3 例（20%）に重篤な有害事象が発現し、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった。

同乗者として自動車事故に遭い負傷したことで死亡（グレード 5）した 1 例に加え、本試験中に発現した重篤な有害事象は、グレード 2 の胆嚢炎、グレード 1 の胃バンディング解除及び自殺念慮であった。自殺念慮は Day 292 に発現し、Day 309 に C-SSRS で初めて自殺念慮として評価された。この被験者は軽度のうつ病（グレード 1）の診断を同時に受け、その時点の PHQ-9 合計スコアは 9 であった。スクリーニング時のスコア 5 から増加していたことから、うつ病の悪化が示唆された。試験期間中に自殺企図はなかったが、試験終了後も自殺念慮が継続していた。試験終了時点で PHQ-9 スコアは 7 まで減少し、うつ病の改善が一部認められた。

その他の重要な有害事象

試験中止に至った有害事象

1 例がグレード 1 の好酸球増加症のため setmelanotide 投与を中止した。治験薬との因果関係は治験担当医師により関連ありと判断された。Setmelanotide の投与中止後 1 週間以内に好酸球数は基準範囲に戻った。

特に注目すべき事象

15 例中 14 例（93%）に注射部位反応が認められた。その他の特に注目すべき事象として、皮膚色素過剰関連事象（11 例、73.3%）、悪心（8 例、53.3%）、うつ病及び性的興奮障害（各 4 例、26.7%）、嘔吐（2 例、13.3%）、自殺念慮（1 例、6.7%）が認められた。有害事象として高血圧は認められなかった。

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

臨床検査値

臨床検査値に関して、臨床的意義のあるベースラインからの変化は認められなかった。

バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン

対象疾患及び合併症を有する被験者の特性に関連したバイタルサインの重要な変化はみられたものの、繰り返し発現した重要な外れ値は認められなかった。

心電図

Setmelanotide により誘発された系統的な QT 延長を示唆する所見はみられず、試験期間全体を通じて、Bazett 法で補正した QT（QTcB）及び Fridericia 法で補正した QT（QTcF）のベースラインからの一貫した短縮がみられた。有害事象として報告された心電図異常や心臓関連事象はなかった。

抗薬物抗体

Setmelanotide 投与後のすべての時点において、抗薬物抗体が認められた被験者はいなかった。

2.7.6.18.3 結論

Setmelanotide 投与は、LEPR 欠損症肥満患者の体重及び空腹感スコアを有意に減少させ、持続的かつ臨床的意義のある体重減少をもたらした。Setmelanotide の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは予測可能かつ管理可能であった。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.19 RM-493-023 試験（m5.3.5.4.6）

2.7.6.19.1 試験方法の概略

治験の標題

中等度から重度の肥満を有するバルデー・ビードル症候群及びアルストレーム症候群の患者を対象としたメラノコルチン 4 型受容体（MC4R）作動薬である setmelanotide の第 3 相試験

治験実施施設

米国、カナダ、英国、フランス及びスペインの 12 施設

公表文献（引用文献）

該当なし

治験期間

最初の被験者の組入れ日：2018 年 11 月 23 日

最後の被験者の試験完了日：2021 年 3 月 8 日

開発のフェーズ

第 3 相

目的

- **主要目的：**12 歳以上（ベースライン時）の被験者に setmelanotide を約 52 週間投与したときの、ベースラインから臨床的に意味のある体重減少（10%以上）を達成した被験者の割合に対する setmelanotide の効果を評価する。
- **重要な副次目的**
  - 12 歳以上（ベースライン時）の被験者に setmelanotide を約 52 週間投与したときの、ベースラインからの体重の平均変化率に対する setmelanotide の効果を評価する。
  - 12 歳以上（ベースライン時）の被験者に setmelanotide を約 52 週間投与したときの、空腹感スコア（週平均）のベースラインからの平均変化率に対する setmelanotide の効果を評価する。
  - 12 歳以上（ベースライン時）の被験者に setmelanotide を約 52 週間投与したときの、空腹感スコア（週平均）がベースラインから 25%以上改善した被験者の割合に対する setmelanotide の効果を評価する。
    （注：改善とはスコアの減少であり、空腹感の軽減を意味する。）
- **その他の副次目的**
  - 12 歳以上（ベースライン時）の被験者の Week 14 でのベースラインからの体重の平均変化率に対する setmelanotide の効果をプラセボと比較して評価する。
  - 12 歳以上（ベースライン時）の被験者の Week 14 での空腹感スコア（週平均）のベー

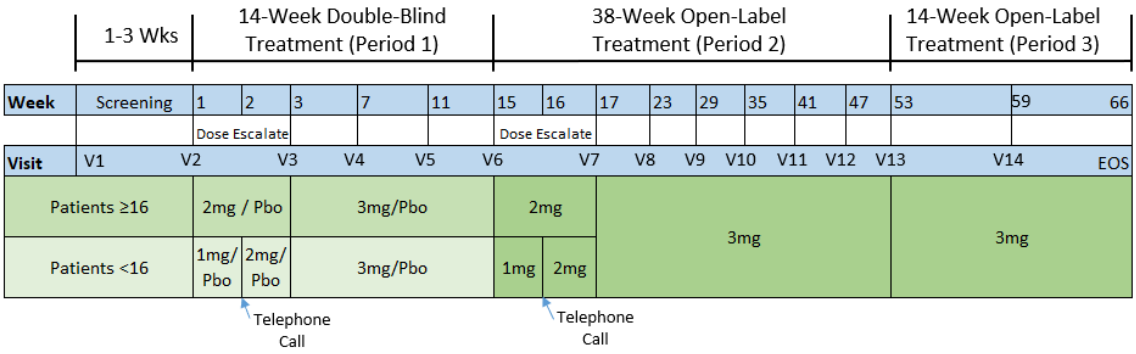
スラインからの平均変化率に対する setmelanotide の効果をプラセボと比較して評価する。

治験方法

本試験は、バルデー・ビードル症候群又はアルストレーム症候群の患者（ベースライン時に 6 歳以上）を対象に、setmelanotide を長期投与（ほとんどの患者で約 1 年間）したときの有効性及び安全性を確認するための主要な 3 期構成の試験であった。

試験デザインの概略を図 2.7.6.19-1 に示す。

図 2.7.6.19-1 試験デザインの概略



Period 1 は、14 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照投与期（以降、二重盲検投与期）であり、Period 2 は、全被験者に setmelanotide を投与する 38 週間の非盲検投与期であった。Period 3 は、全被験者に引き続き setmelanotide を投与する 14 週間の非盲検投与期であり、その後、被験者を別の延長試験に組み入れることが可能であった。本試験では、まず主要コホートに被験者を組み入れ、その後に補足コホートに被験者を組み入れた。補足コホートの被験者は、Visit 8 以降に延長試験（RM-493-022 試験）に組み入れることが可能であった。

被験者を年齢群（12 歳以上又は 12 歳未満）及び疾患（バルデー・ビードル症候群又はアルストレーム症候群）により層別化した上で、1：1 の比で無作為に setmelanotide 群又はプラセボ群に割り付け、最初の 14 週間で、setmelanotide 又はプラセボを 1 日 1 回（QD）、皮下投与した。16 歳以上の被験者では、2 週間の用量漸増期間中に setmelanotide 2.0 mg 又はそれに対応するプラセボから開始し、Week 3 の初めに 3.0 mg 又は対応するプラセボへ増量した。16 歳未満の患者では、Week 1 に setmelanotide 1.0 mg 又は対応するプラセボから開始し、Week 2 の初めに 2.0 mg 又は対応するプラセボへ、Week 3 の初めに 3.0 mg 又は対応するプラセボへと段階的に増量した。

初回の 14 週間の二重盲検投与期（Period 1）終了後、全被験を直ちに 38 週間の非盲検投与期（Period 2）へ移行させ、setmelanotide を QD で皮下投与した。盲検性を維持するため、全被験者で再度 3.0 mg の臨床用量まで漸増した。

したがって、16 歳以上の患者では、Week 15 より 2 週間にわたり setmelanotide 2.0 mg を非盲検下で投与し、Week 17 より 3.0 mg に増量した。16 歳未満の患者では、Week 15 に 1.0 mg、

Week 16 に 2.0 mg、Week 17 より 3.0 mg の setmelanotide を非盲検下で投与した。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関連する制限により、2020 年 8 月に遠隔医療システムが導入され、被験者が COVID-19 に関連する理由で来院できない場合に備えた。可能な限り来院するよう強く推奨したが、重要な来院（Week 15、Week 53、Week 66）では、患者の自宅近くの医療機関で体重測定が実施される場合があった。

安全性は試験期間を通じて評価した。

被験者数（計画時）

本試験では、世界各国の約 10 か所の治験実施施設で、主要解析（主要コホート）に含める最初のコホートに、約 30 例（うち少なくとも 20 例がバルデー・ビードル症候群患者、少なくとも 6 例がアルストレーム症候群患者）を組み入れ、無作為化することを想定していた。

これらの疾患の発症頻度が極めて稀であることを踏まえ、追加の患者が確認された場合には、更なる知見を得るために補足コホートに組み入れる可能性があった。

診断及び主要な組入れ基準

- バルデー・ビードル症候群の臨床診断は Beales（1999）に準拠し、アルストレーム症候群の診断は Marshall（2007）に準拠する。
- 無作為化時に 6 歳以上である。
- 肥満であること。具体的には、16 歳以上の患者では体格指数（BMI）が 30 kg/m²以上、6 歳から 15 歳の患者では、成長曲線評価に基づき年齢及び性別に対して体重が 97 パーセンタイルを超えている。

治験薬、用法及び用量

- Setmelanotide（setmelanotide mPEG-DSPE 製剤）：注射用無菌溶液であり、製造時の濃度は 10.0 mg/mL である。
- プラセボ

本試験では setmelanotide 又はプラセボのいずれかを、QD で皮下投与した。

用量漸増は、二重盲検投与期及び非盲検投与期の最初の 2 週間に実施した（表 2.7.6.19-1）。被験者には治験薬を毎朝 QD で皮下投与した。

表 2.7.6.19-1　用量漸増スケジュール

Study Week	Patients ≥16 years of age	Patients <16 years of age
1	2.0 mg or placebo	1.0 mg or placebo
2	2.0 mg or placebo	2.0 mg or placebo
3-14	3.0 mg or placebo	3.0 mg or placebo
15	2.0 mg	1.0 mg
16	2.0 mg	2.0 mg
17-66	3.0 mg	3.0 mg

投与期間

Setmelanotide の最大投与予定期間は 66 週間であった。

評価項目

有効性

- 主要有効性評価項目：
  - 12 歳以上（ベースライン時）の患者に setmelanotide を約 52 週間投与したときの、ベースラインから 10%以上の体重減少を達成した被験者（レスポンダー）の割合
- 重要な副次有効性評価項目（3 項目）：
  - 12 歳以上（ベースライン時）の患者に setmelanotide を約 52 週間投与したときの、ベースラインからの体重の平均変化率
  - 12 歳以上（ベースライン時）の患者に setmelanotide を約 52 週間投与したときの、空腹感スコア（週平均）のベースラインからの平均変化率
  - 12 歳以上（ベースライン時）の患者に setmelanotide を約 52 週間投与したときの、空腹感スコア（週平均）がベースラインから 25%以上改善した被験者の割合
- その他の副次有効性評価項目（2 項目）：
  - 12 歳以上（ベースライン時）の被験者での Week 14 のベースラインからの体重の平均変化率（プラセボとの比較）
  - 12 歳以上（ベースライン時）の被験者での Week 14 の空腹感スコア（週平均）のベースラインからの平均変化率（プラセボとの比較）

薬物動態

- Setmelanotide のトラフ濃度
- 薬物動態（PK）パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC_{last}、C_{last}、t_{last}）

安全性

安全性は、試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体診察、Columbia 自殺重症度評価尺度（C-SSRS）及び患者健康質問票-9（PHQ-9）の評価により判定した。

統計手法

解析対象集団

- **安全性解析対象集団**：setmelanotide 又はプラセボを 1 回以上投与された被験者。安全性解析は、実際に投与された治験薬に基づいて実施した。
- **Full Analysis Set（FAS）**：年齢にかかわらず、setmelanotide 又はプラセボを 1 回以上投与され、ベースラインデータを有する全被験者。FAS を有効性評価項目の解析の主要な解析対象集団とした。
- **Designated Use Set（DUS）**：FAS のうち、setmelanotide の投与開始から最初の 14 週間で 5 kg

以上の体重減少（又はベースライン体重が 100 kg 未満の場合は 5%以上の減少）を示した被験者は、以降の試験中の経過に関係なく対象とした。

DUS 解析では、以下の被験者を DUS サブグループに含めた。

- ○ 二重盲検投与期に setmelanotide 群に無作為化され、Week 15 の来院時点でベースラインから 5 kg 以上の体重減少（又はベースライン体重が 100 kg 未満の場合は少なくとも 5%の減少）を達成した被験者。
- ○ 二重盲検投与期にプラセボ群に無作為化され、Week 15（非盲検投与期での setmelanotide の初回投与直前）から Week 29（非盲検投与期での setmelanotide の投与 14 週間後）までの間に、5 kg 以上の体重減少（又はベースライン体重が 100 kg 未満の場合は 5%以上の減少）を達成した被験者。

- **Placebo-Controlled Analysis Set（PCS）**：setmelanotide 又はプラセボを 1 回以上投与され、ベースラインデータを有する全被験者。本集団は、14 週間の二重盲検投与期に限定して定義した。PCS（Placebo-Controlled Set）での解析は、無作為化された投与群に基づいて実施した。
- **Per-Protocol Set at End of Period 1（PP at EOP1）**：PCS のうち、解析から除外される治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者。
- **Per-Protocol Set at End of Period 2（PP at EOP2）**：FAS のうち、解析から除外される治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者。
- **Completers Set（CS）**：PP at EOP1 のうち、setmelanotide 又はプラセボの投与を継続し、14 週間の二重盲検投与期を完了した被験者。
- **PK 解析対象集団**：setmelanotide を 1 回以上投与され、非コンパートメント解析パラメータの評価に十分な数の血漿中濃度データを有する全被験者。

有効性解析

主要解析：主要有効性評価項目の解析は、12 歳以上（同意取得時）の FAS の主要コホート被験者で実施した。主要な統計学的仮説は、12 歳以上の患者に setmelanotide を約 52 週間投与したとき、FAS で体重がベースラインから 10%以上減少する割合が、ヒストリカルコントロールの 10%を上回るとした。検証された帰無仮説は、約 52 週間投与された被験者の体重がベースラインから 10%以上減少する割合が、ヒストリカルコントロールの 10%以下になるとした。Visit 時に体重を 3 回測定して平均体重を算出し、解析に使用した。それぞれの 100 個の補完データセットについて二項比例が計算され、結果は Rubin の規則を用いて帰無仮説に対する全体的な推定値に結びつけられ、対応する信頼区間及び p 値を算出した。希少な疾患のため被験者数が少ないことから、片側 0.025 の有意水準を選択した。さらに、感度分析が実施され、二重盲検投与期の終了時（14 週間の投与後）でのプラセボに対する setmelanotide の有効性も評価した。

重要な副次評価項目：重要な副次効果評価項目は、次の事前に規定された階層順序で解析した。

1. 約 52 週間の投与後、FAS での体重のベースラインから平均変化率を解析した。

2. 約 52 週間の投与後、FAS での空腹感スコアの 3 つの評価［最大（空腹感が最も強い）／最低（空腹感が最も弱い）、朝及び平均］でのベースラインからの平均変化率（週平均）を解析した。
3. 約 52 週間の投与後、FAS での空腹感スコア（週平均）がベースラインから 25%以上改善（低下）した割合を、主要有効性評価項目と同様に解析した。

その他の副次評価項目：この解析は、100 個の補完データセットそれぞれに対する二標本 t 検定に基づいた。100 個の補完データセットの結果は、Rubin の規則を用いて統合され、p 値及び対応する信頼区間を算出した。これは、片側 0.025 の有意水準で評価した。

薬物動態解析

Setmelanotide の血漿中濃度－時間データをノンコンパートメント法により解析した。濃度－時間データを、被験者、年齢群、来院時期、投与量、前回投与量、名目時間及び実際の投与時間に対して一覧化した。Visit 6、Visit 7、Visit 9 の 8 時間プロファイルを有する被験者の濃度－時間データを対象とした。PK 解析では、実際の採血時間を使用した。

安全性解析

すべての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 23.0 を用いて、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化し、投与群別に表形式及びデータ一覧で表示した。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の有害事象共通用語規準（CTCAE）を用いて評価した。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。

2.7.6.19.2 試験結果の概略

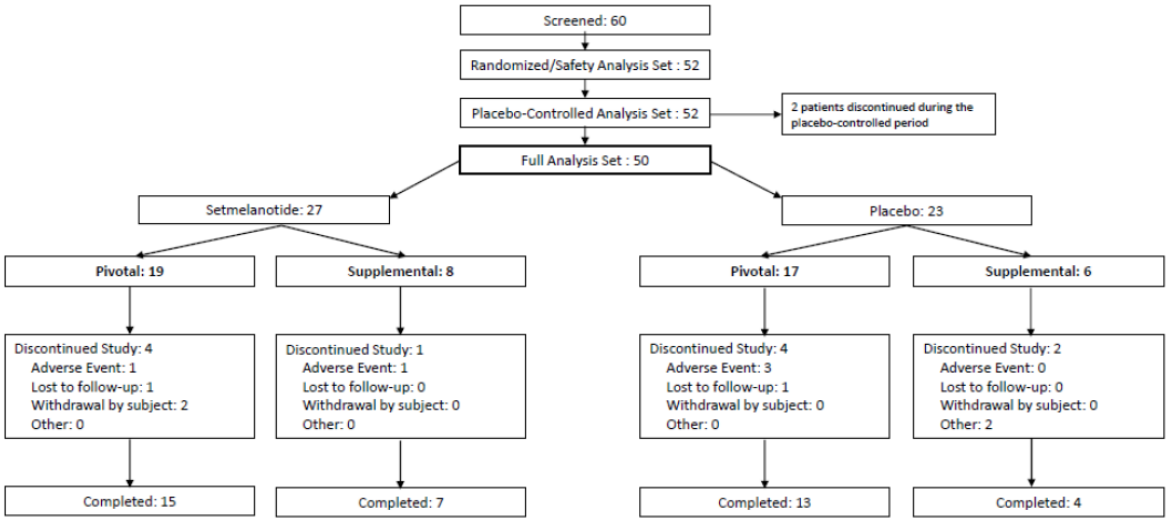
2.7.6.19.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.19-2 に示す。

全体で 52 例を組み入れ、そのうち 38 例は主要コホート、14 例は補足コホートであった。主要コホートの 2 例（最初にプラセボ群と setmelanotide 群に無作為化された被験者が各 1 例）が二重盲検投与期中に試験を中止し、実薬投与ベースライン評価を完了しなかった。

したがって、これら 2 例は 14 週間の二重盲検投与期の PCS（52 例）には含まれるが、52 週間の解析での FAS（50 例）には含まれない。

図 2.7.6.19-2　被験者の内訳（Week 52 まで）（FAS）



Abbreviations: ATB = active treatment baseline; FAS = full analysis set.
Note: Pivotal patients who completed Week 66 were considered to have completed the study. Under Version 3.0 of the protocol, supplemental patients were permitted to enroll in a separate long-term extension study (RM-493-022) upon completion of the Week 24 (Visit 8) visit at the earliest, thus, supplemental patients who completed Week 24 (or later) were considered to have completed the study.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Figure 2

2.7.6.19.2.2　解析したデータセット

本試験の解析対象集団を表 2.7.6.19-2 に示す。

主要コホートでプラセボ群に無作為化された 2 例は、非盲検投与期の開始前に試験を中止したため、FAS には含まれていない。

表 2.7.6.19-2　解析対象集団

Study Populations	Statistic	Setmelanotide		Placebo	
		Pivotal N = 19	Supplemental N = 8	Pivotal N = 19	Supplemental N = 6
Safety Analysis Set	n (%)	19 (100.0)	8 (100.0)	19 (100.0)	6 (100.0)
Full Analysis Set	n (%)	19 (100.0)	8 (100.0)	17 (89.5)	6 (100.0)
Designated Use Set	n (%)	4 (21.1)	3 (37.5)	7 (36.8)	1 (16.7)
Placebo-controlled Analysis Set	n (%)	19 (100.0)	8 (100.0)	19 (100.0)	6 (100.0)
Per-Protocol Set at End of Period 1 (Randomized Placebo Controlled)	n (%)	19 (100.0)	8 (100.0)	19 (100.0)	6 (100.0)
Per-Protocol Set at End of Period 2 (Open Label Setmelanotide)	n (%)	19 (100.0)	8 (100.0)	17 (89.5)	6 (100.0)
Completers Set	n (%)	18 (94.7)	8 (100.0)	18 (94.7)	6 (100.0)

Note: Percentages are based on the number of patients randomized.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.1.1.1

2.7.6.19.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

人口統計学特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.19-3 に示す。

試験集団の平均年齢は試験始時に約 20 歳であった。安全性解析対象集団及び 12 歳以上の FAS では、男性よりも女性がわずかに多かった。大多数の被験者は白人及び非ヒスパニック系／非ラテン系であり、大多数（44/52 例、85%）がバルデー・ビードル症候群で、アルストレーム症候群は 8/52 例（15%）であった。安全性解析対象集団の約 42%及び 12 歳以上の FAS の 44%が認知障害を有するとみなされたが、これはバルデー・ビードル症候群の患者で一般的な症状であった。両集団の平均 BMI は 40 kg/m^2 以上であったため、大多数の患者は重度（クラス III）肥満に対する米国疾病予防管理センターの基準を満たしていた。

表 2.7.6.19-3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

Parameter	Statistic	Safety Analysis Set N = 52		Full Analysis Set Patients ≥12 N = 39	
		Pivotal N = 38	Supplemental N = 14	Pivotal N = 31	Supplemental N = 8
Age at PCPB (years)	N	38	14	31	8
	Mean (SD)	19.8 (10.20)	18.6 (13.21)	21.6 (10.32)	27.3 (11.17)
Age Group					
<12 years old	n (%)	5 (13.2)	6 (42.9)	-	-
<17 years old	n (%)	19 (50.0)	7 (50.0)	14 (45.2)	1 (12.5)
Sex					
Female	n (%)	23 (60.5)	8 (57.1)	17 (54.8)	4 (50.0)
Male	n (%)	15 (39.5)	6 (42.9)	14 (45.2)	4 (50.0)
Race					
Asian	n (%)	1 (2.6)	1 (7.1)	0	0
Black or African American	n (%)	3 (7.9)	1 (7.1)	2 (6.5)	0
Other	n (%)	3 (7.9)	5 (35.7)	3 (9.7)	5 (62.5)
White	n (%)	31 (81.6)	7 (50.0)	26 (83.9)	3 (37.5)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	n (%)	1 (2.6)	0	1 (3.2)	0
Not Hispanic or Latino	n (%)	37 (97.4)	7 (50.0)	30 (96.8)	1 (12.5)
Not Reported	n (%)	0	4 (28.6)	0	4 (50.0)
Unknown	n (%)	0	3 (21.4)	0	3 (37.5)
Clinically Defined Subgroup					
AS	n (%)	6 (15.8)	2 (14.3)	3 (9.7)	1 (12.5)
BBS	n (%)	32 (84.2)	12 (85.7)	28 (90.3)	7 (87.5)
Cognitively Impaired					
No	n (%)	19 (50.0)	11 (78.6)	16 (51.6)	6 (75.0)
Yes	n (%)	19 (50.0)	3 (21.4)	15 (48.4)	2 (25.0)
Height (cm)					
PCPB	N	38	14	31	8
	Mean (SD)	162.31 (10.785)	151.40 (19.048)	164.52 (9.609)	164.87 (11.870)
ATB	N	36	14	31	8
	Mean (SD)	162.63 (10.885)	151.90 (18.606)	164.71 (9.446)	164.93 (11.890)

Parameter	Statistic	Safety Analysis Set N = 52		Full Analysis Set Patients ≥12 N = 39	
		Pivotal N = 38	Supplemental N = 14	Pivotal N = 31	Supplemental N = 8
Weight (kg)					
PCPB	N	38	14	31	8
	Mean (SD)	111.67 (30.413)	97.25 (43.540)	117.20 (29.206)	127.23 (32.303)
	Min, Max	49.3, 191.8	46.4, 168.4	68.1, 191.8	72.5, 168.4
ATB	N	36	14	31	8
	Mean (SD)	112.00 (30.997)	97.86 (42.896)	117.03 (29.363)	127.14 (32.222)
	Min, Max	49.3, 191.8	46.4, 168.4	68.1, 191.8	72.5, 168.4
BMI (kg/m^2) [1]					
PCPB	N	38	14	31	8
	Mean (SD)	42.25 (11.028)	40.51 (11.670)	43.46 (11.428)	46.67 (11.165)
	Min, Max	24.4, 83.0	24.6, 66.1	24.4, 83.0	31.8, 66.1
ATB	N	36	14	31	8
	Mean (SD)	42.18 (11.144)	40.61 (11.584)	43.28 (11.434)	46.60 (11.107)
	Min, Max	24.4, 83.0	25.0, 65.8	24.4, 83.0	31.8, 65.8

Abbreviations: ATB = active treatment baseline; PCPB = placebo-controlled period baseline; SD = standard deviation.
[1] BMI = Body Mass Index: calculated as weight (kg) / [height (m)]^2.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.1.2.1 (Safety Analysis Set); Table 14.1.2.2 (Full Analysis Set ≥12 years of age)

2.7.6.19.2.4 治験薬の曝露状況

二重盲検投与期

二重盲検投与期での setmelanotide の曝露状況を表 2.7.6.19-4 に示す。Setmelanotide の投与期間及び総曝露量の中央値は 14 週間及び 258 mg であった。プラセボの投与回数は、setmelanotide の投与回数と同程度であった。

表 2.7.6.19-4 二重盲検投与期での治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter / Statistic	Setmelanotide (N = 27)	Placebo (N = 25)	Total (N = 52)
Number of doses administered			
n	26	25	51
Mean (SD)	89.12 (15.259)	87.96 (22.233)	88.55 (18.815)
Median	93.00	96.00	96.00
Min, Max	39.0, 104.0	7.0, 104.0	7.0, 104.0
95% CI	82.95, 95.28	78.78, 97.14	83.26, 93.84
Total Dose Received (mg)			
n	26	25	51
Mean (SD)	250.08 (44.211)	246.50 (65.386)	248.32 (55.071)
Median	258.00	267.00	267.00
Min, Max	102.0, 297.0	12.0, 293.0	12.0, 297.0
95% CI	232.22, 267.93	219.51, 273.49	232.83, 263.81
Treatment Duration (weeks)			
n	26	25	51
Mean (SD)	14.38 (0.852)	13.36 (3.040)	13.88 (2.251)
Median	14.00	14.00	14.00
Min, Max	13.0, 17.0	2.0, 15.0	2.0, 17.0
95% CI	14.04, 14.73	12.11, 14.61	13.25, 14.52

Abbreviations: CI = confidence interval; Max = maximum; Min = minimum; SAS = Safety Analysis Set; SD = standard deviation.

Note: One patient only received 1 confirmed administration of study drug prior to treatment discontinuation but the dose was not collected. Since the analysis relies upon patients with both confirmed administration and dose, this patient is not considered in this table.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.1.4.1

全試験期間

全試験期間中の setmelanotide の曝露状況を表 2.7.6.19-5 に示す。Setmelanotide の投与期間及び総曝露量の中央値は 53 週間及び 991 mg であった。

表 2.7.6.19-5 全試験期間中の setmelanotide の曝露状況（FAS）

Parameter / Statistic	Setmelanotide (N = 50)
Number of doses administered	
n	49
Mean (SD)	289.88 (137.536)
Median	337.00
Min, Max	8.0, 465.0
95% CI	250.37, 329.38
Total Dose Received (mg)	
n	49
Mean (SD)	840.13 (409.315)
Median	991.00
Min, Max	16.0, 1365.0
95% CI	722.56, 957.70
Treatment Duration (weeks)	
n	49
Mean (SD)	45.41 (20.623)
Median	53.00
Min, Max	2.0, 69.0
95% CI	39.48, 51.33

Abbreviations: CI = confidence interval; FAS = Full Analysis Set; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Note: One patient only received 1 confirmed administration of study drug prior to treatment discontinuation but the dose was not collected. Since the analysis relies upon patients with both confirmed administration and dose, this patient is not considered in this table.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.1.4.2

2.7.6.19.2.5 有効性の結果

主要コホートの被験者を最初に組み入れた。補足コホートの被験者は、バルデー・ビードル症候群の 32 例の主要コホート被験者及びアルストレーム症候群の 6 例の主要コホート被験者の組入れ後に組み入れた。主要コホートの setmelanotide の投与期間が長いため、有効性解析は主に主要コホートの被験者集団で実施した。

2.7.6.19.2.5.1 主要評価項目

主要コホートでの、体重が実薬投与ベースラインから 10%以上減少した 12 歳以上の被験者の推定割合（32.3%）は、ヒストリカルコントロールの 10%と比較して統計的に有意に高く（p = 0.0006）、主要有効性評価項目を達成した（表 2.7.6.19-6）。

表 2.7.6.19-6 Setmelanotide 投与 52 週間後に体重が実薬投与ベースラインから 10%以上減少した 12 歳以上の主要コホートの被験者の割合（FAS）

Group	Statistic [1]	Result [2]
Pivotal (N = 31)	Estimated %	32.3
	(95% CI)	(16.7, 51.4)
	p-value	0.0006

Abbreviations: ATB = active treatment baseline; CI = confidence interval; FAS = full analysis set.
Note: If missing measurements after ~52 weeks due to the nature of the study design, a multiple imputation model is used to impute the measurements for patients with less than ~52 weeks of setmelanotide treatment to a timepoint that approximates 52 weeks of setmelanotide treatment. If missing measurement after ~52 weeks due to any other reason, the patient is considered a failure.
[1] Estimated %, 95% CI and p-value are based on Rubin's Rule. P-value is one-sided and compared with alpha = 0.025.
[2] Six (6) patients (19.35%) had missing measurements at 52 weeks due to study discontinuation and were considered a failure.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.2.1.1.1

さらに以下の感度分析の結果は、実薬投与ベースラインからの体重変化量及び変化率のいずれでも統計学的に有意であった（表 2.7.6.19-7）。

- PP at EOP2 での解析（p = 0.0006）
- CS での解析（p = 0.0006）
- Non-Replacement での解析（p = 0.0015）
- 二重盲検投与期のベースライン（実薬投与ベースラインではなく）を用いた再解析データ（p = 0.0006）

表 2.7.6.19-7 Setmelanotide 投与 52 週間後に実薬投与ベースラインから体重が 10%以上減少した 12 歳以上の被験者の割合：感度分析（DUS）

Group	Statistic [1]	Result
Per-Protocol Set at End of Period 2 [2]	Estimated %	32.3
	(95% CI)	(16.7, 51.4)
	p-value	0.0006
Non-Replacement Analysis [3]	Estimated %	36.9
	(95% CI)	(19.2, 54.7)
	p-value	0.0015
Completers Analysis [4]	Estimated %	32.3
	(95% CI)	(16.7, 51.4)
	p-value	0.0006
Reanalysis of Data Using the PCPB [5]	Estimated %	32.3
	(95% CI)	(16.7, 51.4)
	p-value	0.0006

Abbreviations: ATB= active treatment baseline; CI = confidence interval; PCPB=placebo-controlled period baseline.
[1] Estimated %, 95% CI and p-value are based on Rubin's Rule. P-value is one-sided.
[2] If missing measurements after ~52 weeks due to the nature of the study design, a multiple imputation model is used to impute the measurements for patients with less than ~52 weeks of setmelanotide treatment to a timepoint that approximates 52 weeks of setmelanotide treatment. If missing measurement after ~52 weeks due to any other reason, the patient is considered a failure.
[3] If missing measurements after ~52 weeks, a multiple imputation model is used to impute the measurements for patients with less than ~52 weeks of setmelanotide treatment to a timepoint that approximates 52 weeks of setmelanotide treatment.
[4] If missing measurements after ~52 weeks due to the nature of the study design, a multiple imputation model is used to impute the measurements for patients with less than ~52 weeks of setmelanotide treatment to a timepoint that approximates 52 weeks of setmelanotide treatment. If missing measurement after ~52 weeks due to any other reason, the patient is considered a failure. If patient started with Placebo and does not have qualifying 52 week measurement, patient is excluded from this analysis.

[5] For this analysis baseline is defined as the last available measurement prior to the first dose of setmelanotide or placebo; 6 patients (19.35%) had missing measurements at 52 weeks due to study discontinuation and were considered a failure.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.2.1.1.2 (Per Protocol Analysis Set); Table 14.2.1.1.4 (Non-Replacement Analysis); Table 14.2.1.1.5 (Completers Analysis); Table 14.2.1.1.1e (Reanalysis using PCPB)

2.7.6.19.2.5.2 重要な副次評価項目

Setmelanotide 投与 52 週間後の体重の平均変化率

Setmelanotide の約 52 週間の投与により、実薬投与ベースラインからの体重の平均変化率及び平均変化量のいずれでも、基準値（0%）と比較して有意に減少した（表 2.7.6.19-8）。

表 2.7.6.19-8 Setmelanotide 投与 52 週間後の主要コホートの被験者（12 歳以上）の実薬投与ベースラインからの体重（kg）の変化量及び変化率（FAS）

Group/Parameter	Statistic [1]	Result [2]
Pivotal		
Change After 52 weeks	n	31
	Mean (SD)	-5.90 (9.293)
	Median	-4.37
	Min, Max	-27.0, 13.8
	95% CI	-9.31, -2.49
	p-value	0.0007
Percent Change After 52 weeks	n	31
	Mean (SD)	-5.21 (7.895)
	Median	-3.57
	Min, Max	-20.5, 13.9
	95% CI	-8.10, -2.31
	p-value	0.0005

Abbreviations: ATB = active treatment baseline; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
Note: If missing measurements after ~52 weeks due to the nature of the study design, a multiple imputation model is used to impute the measurements for patients with less than ~52 weeks of setmelanotide treatment to a timepoint that approximates 52 weeks of setmelanotide treatment. If missing measurement after ~52 weeks due to any other reason, the patient is considered a failure.
[1] 95% CI and p-value are based on Rubin's Rule. p-value is one-sided and compared with alpha = 0.025
[2] Six (6) patients (19.35%) had missing measurements at 52 weeks due to study discontinuation and were considered as percent change = 0.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.2.2.1.1.1

Setmelanotide 投与約 52 週間後の空腹感スコアの変化率（週平均）

Setmelanotide の約 52 週間の投与により、空腹感スコアの実薬投与ベースラインから変化量及び変化率（週平均）を、24 時間の最高／最低スコア、24 時間の平均スコア、朝のスコアを用いて解析した結果、いずれの場合も基準値（0%）と比較して有意に減少した（表 2.7.6.19-9）。

表 2.7.6.19-9 主要コホートの被験者（12 歳以上）での実薬投与ベースラインからの空腹感スコアの変化量及び変化率（週平均）（FAS）

Group/Parameter	Statistic [1]	Average Hunger over 24 Hours	Most/Worst Hunger over 24 Hours	Morning Hunger
Pivotal				
Weekly Average Change	n	16	16	16
	Mean (SD)	-2.17 (2.060)	-2.26 (1.955)	-2.36 (2.433)
	Median	-2.00	-1.90	-1.83
	Min, Max	-6.7, 0.0	-6.7, 0.0	-7.3, 0.8
	95% CI	-3.27, -1.08	-3.30, -1.22	-3.66, -1.06
	p-value	0.0004	0.0002	0.0007
Weekly Average Percent Change [2]	n	16	16	16
	Mean (SD)	-32.58 (27.539)	-30.91 (24.733)	-36.69 (36.888)
	Median	-33.90	-27.50	-32.97
	Min, Max	-77.0, 0.0	-77.0, 0.0	-100.0, 33.3
	95% CI	-47.26, -17.91	-44.09, -17.73	-56.35, -17.04
	p-value	0.0001	<0.0001	0.0006

Abbreviations: ATB= active treatment baseline; CI = confidence interval; FAS = full analysis set; max = maximum; min = minimum; SD = standard deviation.
Note: Based on qualifying patients within FAS, i.e., patients ≥12 years with no cognitive impairment.
Note: If missing measurements after ~52 weeks due to the nature of the study design, a multiple imputation model is used to impute the measurements for patients with less than ~52 weeks of setmelanotide treatment to a timepoint that approximates 52 weeks of setmelanotide treatment. If missing measurement after ~52 weeks due to any other reason, the patient is considered a failure.
[1] 95% CI and p-value are based on Rubin's Rule. p-value is one-sided and compared with alpha=0.025.
[2] Three (3) patients (18.75%) had missing measurements at 52 weeks due to study discontinuation and were considered as percent change = 0.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.2.2.2.1.1

Setmelanotide 投与約 52 週間後の空腹感スコア（週平均）が 25%以上改善した被験者の割合

空腹感スコア（週平均）を、24 時間の最高／最低スコア、24 時間の平均スコア、朝のスコアを用いて解析した結果、いずれの場合も 25%以上の改善を達成した主要コホートの被験者（12 歳以上）の推定割合（62.5%）は、ヒストリカルコントロール（10%）より統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.19-10）。

表 2.7.6.19-10 Setmelanotide 投与 52 週間後の空腹感スコア（週平均）が実薬投与ベースラインから 25%以上改善した主要コホートの被験者（12 歳以上）の割合（FAS）

Group	Statistic [1]	Average Hunger over 24 Hours	Most/Worst Hunger over 24 Hours	Morning Hunger
Pivotal [2]				
	Estimated %	62.5	62.5	62.5
	(95% CI)	(35.4, 84.8)	(35.4, 84.8)	(35.4, 84.8)
	p-value	<0.0001	<0.0001	<0.0001

Abbreviations: ATB = active treatment baseline; CI =. Confidence interval; FAS = full analysis set.
Note: Based on qualifying patients within FAS, i.e., patients ≥12 years with no cognitive impairment.
Note: If missing measurements after ~52 weeks due to the nature of the study design, a multiple imputation model is used to impute the measurements for patients with less than ~52 weeks of setmelanotide treatment to a timepoint that approximates 52 weeks of setmelanotide treatment. If missing measurement after ~52 weeks due to any other reason, the patient is considered a failure.
[1] Estimated %, 95% CI and p-value are based on Rubin's Rule; p-value is one-sided and compared with alpha = 0.025.
[2] Three (3) patients (18.75%) had missing measurements at 52 weeks due to study discontinuation and were considered a

failure.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.2.2.3.1.1

2.7.6.19.2.5.3 その他の副次評価項目

本試験の 14 週間の二重盲検投与期に、主要コホートの被験者（12 歳以上）に setmelanotide を投与したとき、以下の結果が得られた。

- Setmelanotide 群ではプラセボ群と比較して、体重の減少（平均変化量及び平均変化率）が認められた。この差は主要コホートの被験者（12 歳以上）では統計学的に有意ではなかったが、全被験者（主要コホート及び補足コホートの被験者）を含めて解析した結果、統計学的に有意な差が認められた。
- 認知障害のない主要コホートの被験者（12 歳以上）の空腹感スコア（週平均）を、24 時間の最高／最低スコア、24 時間の平均スコア、朝のスコアを用いて解析した結果、プラセボ群と比較して setmelanotide 群では顕著に減少した。また、すべての主要コホートの 12 歳以上の被験者を用いた解析でも、一貫した結果が得られた。

12 歳未満の少数の被験者では、setmelanotide の 14 週間の投与により、プラセボ群の被験者と比較して平均体重、BMI 及び BMI Z スコアを有意に減少させた。この結果は 52 週間の投与後の結果と一貫していた。

2.7.6.19.2.6 薬物動態の結果

トラフ濃度データは、2.0 mg QD 又は 3.0 mg QD で setmelanotide を複数回投与した後に得られた。トラフの setmelanotide 濃度は主要及び補足コホートの被験者から得られ、以下を含む。

- 10 例の小児（12 歳未満：1 回の Visit あたり 1～10 例）
- 16 例の青少年（12 歳から 18 歳：1 回の Visit あたり 4～14 例）
- 23 例の成人（18 歳超：1 回の Visit あたり 4～21 例）

成人では、2.0 mg の setmelanotide 投与後のトラフ平均濃度は、Vsit 3、6 及び 7（Week 3、15 及び 17）で 3.35 ± 1.44 ng/mL（8 例）、2.90 ng/mL（2 例、個々の値：0.00 及び 5.79 ng/mL）、及び 3.86 ± 2.31 ng/mL（21 例）であった。3.0 mg の setmelanotide 投与後のトラフ平均濃度は、2.95 ng/mL［2 例、個々の値：0.00 及び 5.89 ng/mL；Visit 3（Week 3）］から 10.5 ± 12.3 ng/mL［4 例、Visit 10（Week 35）］の範囲であった。

青少年では、2.0 mg の setmelanotide 投与後のトラフ平均濃度は、Visit 3 及び 7（Week 3 及び 17）で 5.56 ± 4.51 ng/mL（8 例）、及び 5.11 ± 3.92 ng/mL（12 例）であった。3.0 mg の setmelanotide 投与後のトラフ平均濃度は、2.22 ng/mL［1 例、Visit 7（Week 17）］から 17.5 ± 18.6 ng/mL［12 例、Vist 13（Week 53）］の範囲であった。

小児では、2.0 mg の setmelanotide 投与後のトラフ平均濃度は、Visit 3、6、7 及び 15（Week 3、15、17 及び 66）で 3.12 ± 2.83 ng/mL（4 例）、4.06 ng/mL（1 例）、7.94 ± 7.22 ng/mL（8 例）、及び 5.22 ng/mL（1 例）であった。3.0 mg の setmelanotide 投与後のトラフ平均濃度

は、4.35 ± 2.46 ng/mL［3 例、Visit 13（Week 53）］から 33.0 ng/mL［1 例、Viait 7（Week 17）］の範囲であった。

8 時間の PK プロファイルは、主要コホートから Visit 6（Week 15）及び Visit 7（Week 17）で 6 例、Visit 9（Week 29）で 4 例から得られた。8 時間の PK サンプリングに参加した被験者は以下であった。

- バルデー・ビードル症候群の小児 1 例（12 歳未満）
- バルデー・ビードル症候群の青少年 3 例（12 歳から 18 歳）
- バルデー・ビードル症候群の成人 2 例（18 歳超）

Setmelanotide の C_{max} 及び AUC_{last} は、いずれの Visit でも小児（1 例）が青少年及び成人と比較して最も高かった。小児での高い曝露は、体重が 100 kg 未満では 2.0 から 3.0 mg の固定用量であったため、1 kg あたりの投与量が高いためと考えられた。

一般に、C_{max} は 8 時間の PK サンプリング間隔の終わり又はその近くで観察され、最大濃度に達するまでの時間の中央値は、年齢群、用量水準及び Visit によって 5.00 から 7.90 時間の範囲であった。

1 例の成人被験者では曝露が予想よりもはるかに低く、その理由は不明であった。この被験者では、試験全体、並びに Visit 6 及び 8（Week 15 及び 23）の 0～8 時間の PK サンプルで、他の被験者と比較して一貫してトラフ濃度が低かった。トラフ濃度及び PK 曝露量が低いにもかかわらず、この被験者は二重盲検投与期終了後に、setmelanotide 3.0 mg QD 投与に切り替えられた後、臨床的に有意な体重減少が認められた。

2.7.6.19.2.7 安全性の結果

2.7.6.19.2.7.1 有害事象

有害事象の発現状況

安全性解析対象集団での有害事象の発現状況を表 2.7.6.19-11 に示す。二重盲検投与期では、ほとんどの被験者（96.2%）に 1 件以上の有害事象が発現し、全試験期間では全被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。全体として、有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。全試験期間では 3 件の重篤な有害事象が発現し、そのうち 1 件は治験責任医師によって治療薬と関連ありと判断された。

表 2.7.6.19-11　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Patients with at least 1:	Double-Blind Placebo-Controlled Period			Full Study		
	Setmelanotide (N = 27) n (%)	Placebo (N = 25) n (%)	Total (N = 52) n (%)	Setmelanotide→ Setmelanotide (N = 27) n (%)	Placebo→ Setmelanotide (N = 25) n (%)	Total (N = 52) n (%)
TEAE	26 (96.3)	24 (96.0)	50 (96.2)	27 (100.0)	25 (100.0)	52 (100.0)
Treatment-Emergent Related Adverse Event [1]	24 (88.9)	22 (88.0)	46 (88.5)	27 (100.0)	24 (96.0)	51 (98.1)
Serious TEAE	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)
Serious Related TEAE	0	1 (4.0)	1 (1.9)	0	1 (4.0)	1 (1.9)
TEAE Leading to Death	0	0	0	0	0	0
TEAE Leading to Study Drug Withdrawal [2]	2 (7.4)	3 (12.0)	5 (9.6)	2 (7.4)	4 (16.0)	6 (11.5)
Related TEAE Leading to Study Drug Withdrawal	–	–	–	2 (7.4)	3 (12.0)	5 (9.6)
Severe TEAE	–	–	–	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)

Abbreviations: SAS = Safety Analysis Set; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Full Study includes data from the double-blind, placebo-controlled period.
[1] Related indicates the adverse event was noted as possibly or probably related to the study drug.
[2] Study drug permanently withdrawn.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.3.1.1.1, Table 14.3.1.1.2, Table 14.3.1.5.5 ad hoc

比較的よくみられた有害事象

二重盲検投与期

安全性解析対象集団でよくみられた有害事象（発現割合 5%以上）を、二重盲検投与期の投与群別に表 2.7.6.19-12 に示す。ほとんどの被験者（50 例、96.2%）［setmelanotide 群：26 例（96.3%）、プラセボ群：24 例（96.0%）］で、二重盲検投与期に 1 件以上の有害事象が発現した。最もよくみられた有害事象（発現割合 15%以上）は、注射部位紅斑（23 例、44.2%）、注射部位そう痒感（17 例、32.7%）、注射部位内出血（15 例、28.8%）、注射部位疼痛（11 例、21.2%）及び注射部位硬結（10 例、19.2%）を含む注射部位の反応、並びに皮膚色素過剰（17 例、32.7%）及び悪心（13 例、25.0%）であった。

注射部位の反応の発現割合は setmelanotide 群とプラセボ群で同程度であり、これらが製剤中の有効成分によるものではないことを示した。悪心の発現割合も両群で同程度であったが、嘔吐はプラセボ群よりも setmelanotide 群でより多く発現した［setmelanotide 群：7 例（25.9%）、プラセボ群：0 例）］。皮膚色素過剰は setmelanotide の作用機序に基づく既知の事象であり、setmelanotide 群でのみで発現した。

表 2.7.6.19-12　SOC 及び PT 別のよくみられた有害事象（発現割合 5%以上）（二重盲検投与期）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Setmelanotide (N = 27) n (%)	Placebo (N = 25) n (%)	Total (N = 52) n (%)
Patients with at Least One TEAE	26 (96.3)	24 (96.0)	50 (96.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (63.0)	20 (80.0)	37 (71.2)
注射部位紅斑	12 (44.4)	11 (44.0)	23 (44.2)
注射部位そう痒感	8 (29.6)	9 (36.0)	17 (32.7)
注射部位内出血	6 (22.2)	9 (36.0)	15 (28.8)
注射部位疼痛	3 (11.1)	8 (32.0)	11 (21.2)
注射部位硬結	6 (22.2)	4 (16.0)	10 (19.2)
注射部位出血	3 (11.1)	2 (8.0)	5 (9.6)
疲労	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)
注射部位浮腫	2 (7.4)	1 (4.0)	3 (5.8)
注射部位反応	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)
皮膚および皮下組織障害	20 (74.1)	4 (16.0)	24 (46.2)
皮膚色素過剰	17 (63.0)	0	17 (32.7)
胃腸障害	12 (44.4)	8 (32.0)	20 (38.5)
悪心	7 (25.9)	6 (24.0)	13 (25.0)
嘔吐	7 (25.9)	0	7 (13.5)
下痢	2 (7.4)	1 (4.0)	3 (5.8)
感染症および寄生虫症	7 (25.9)	10 (40.0)	17 (32.7)
上咽頭炎	2 (7.4)	1 (4.0)	3 (5.8)
神経系障害	6 (22.2)	7 (28.0)	13 (25.0)
頭痛	1 (3.7)	6 (24.0)	7 (13.5)
浮動性めまい	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)

System Organ Class/ Preferred Term	Setmelanotide (N = 27) n (%)	Placebo (N = 25) n (%)	Total (N = 52) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (14.8)	4 (16.0)	8 (15.4)
鼻閉	3 (11.1)	0	3 (5.8)
臨床検査	6 (22.2)	0	6 (11.5)
高比重リポ蛋白減少	4 (14.8)	0	4 (7.7)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS = Safety Analysis Set; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0.
For each preferred term, a patient was counted once if the patient reported 1 or more events in that category.
Denominator for percentages based on number of patients in the SAS for each group.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.3.1.2.1

全試験期間

全試験期間中によくみられた有害事象（発現割合 5%以上）を表 2.7.6.19-13 に示す。全試験期間中に全例（52 例、100%）に 1 件以上の有害事象が発現した。最もよくみられた有害事象（発現割合 15%以上）は、注射部位紅斑（26 例、50.0%）、注射部位そう痒感（20 例、38.5%）、注射部位内出血（18 例、34.6%）、注射部位硬結及び注射部位疼痛（各 14 例、26.9%）を含む注射部位の反応、並びに皮膚色素過剰（33 例、63.5%）、悪心（19 例、36.5%）、嘔吐（14 例、26.9%）、頭痛（12 例、23.1%）及び下痢（10 例、19.2%）であった。

表 2.7.6.19-13　SOC 及び PT 別のよくみられた有害事象（発現割合 5%以上）（全試験期間）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term	Setmelanotide→ Setmelanotide (N = 27) n (%)	Placebo→ Setmelanotide (N = 25) n (%)	Total (N = 52) n (%)
Patients with at Least One TEAE	27 (100.0)	25 (100.0)	52 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (70.4)	20 (80.0)	39 (75.0)
注射部位紅斑	13 (48.1)	13 (52.0)	26 (50.0)
注射部位そう痒感	10 (37.0)	10 (40.0)	20 (38.5)
注射部位内出血	7 (25.9)	11 (44.0)	18 (34.6)
注射部位硬結	6 (22.2)	8 (32.0)	14 (26.9)
注射部位疼痛	4 (14.8)	10 (40.0)	14 (26.9)
疲労	1 (3.7)	5 (20.0)	6 (11.5)
注射部位出血	4 (14.8)	2 (8.0)	6 (11.5)
注射部位浮腫	4 (14.8)	2 (8.0)	6 (11.5)
注射部位反応	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)
皮膚および皮下組織障害	24 (88.9)	15 (60.0)	39 (75.0)
皮膚色素過剰	21 (77.8)	12 (48.0)	33 (63.5)
ざ瘡	2 (7.4)	1 (4.0)	3 (5.8)
アトピー性皮膚炎	3 (11.1)	0	3 (5.8)
皮膚乾燥	0	3 (12.0)	3 (5.8)
皮膚線条	3 (11.1)	0	3 (5.8)
胃腸障害	17 (63.0)	19 (76.0)	36 (69.2)
悪心	9 (33.3)	10 (40.0)	19 (36.5)
嘔吐	7 (25.9)	7 (28.0)	14 (26.9)
下痢	5 (18.5)	5 (20.0)	10 (19.2)

System Organ Class/ Preferred Term	Setmelanotide→ Setmelanotide (N = 27) n (%)	Placebo→ Setmelanotide (N = 25) n (%)	Total (N = 52) n (%)
腹痛	1 (3.7)	3 (12.0)	4 (7.7)
上腹部痛	2 (7.4)	2 (8.0)	4 (7.7)
感染症および寄生虫症	10 (37.0)	16 (64.0)	26 (50.0)
上咽頭炎	2 (7.4)	2 (8.0)	4 (7.7)
尿路感染	2 (7.4)	2 (8.0)	4 (7.7)
耳感染	2 (7.4)	1 (4.0)	3 (5.8)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)
上気道感染	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)
神経系障害	7 (25.9)	9 (36.0)	16 (30.8)
頭痛	4 (14.8)	8 (32.0)	12 (23.1)
浮動性めまい	2 (7.4)	2 (8.0)	4 (7.7)
筋骨格系および結合組織障害	7 (25.9)	8 (32.0)	15 (28.8)
背部痛	1 (3.7)	4 (16.0)	5 (9.6)
関節痛	2 (7.4)	1 (4.0)	3 (5.8)
代謝および栄養障害	7 (25.9)	6 (24.0)	13 (25.0)
脂質異常症	2 (7.4)	1 (4.0)	3 (5.8)
耐糖能障害	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (25.9)	6 (24.0)	13 (25.0)
咳嗽	2 (7.4)	3 (12.0)	5 (9.6)
鼻閉	3 (11.1)	0	3 (5.8)
鼻漏	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)
生殖系および乳房障害	6 (22.2)	6 (24.0)	12 (23.1)
自発陰茎勃起	3 (11.1)	2 (8.0)	5 (9.6)
月経過多	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (5.8)
臨床検査	7 (25.9)	3 (12.0)	10 (19.2)
高比重リポ蛋白減少	4 (14.8)	0	4 (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）	4 (14.8)	4 (16.0)	8 (15.4)
メラノサイト性母斑	3 (11.1)	3 (12.0)	6 (11.5)
精神障害	5 (18.5)	3 (12.0)	8 (15.4)
攻撃性	2 (7.4)	1 (4.0)	3 (5.8)

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS = Safety Analysis Set; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Notes: Adverse events are coded using MedDRA version 23.0.
For each preferred term, a patient was counted once if the patient reported 1 or more events in that category.
Denominator for percentages based on number of patients in SAS for each group.
Source: m5.3.5.4.6, CSR, Table 14.3.1.2.2

治験薬と関連のある有害事象

全試験期間中に、51 例（98.1%）の被験者に治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上発現した。最もよくみられた治験薬と関連がある有害事象は、注射部位紅斑（25 例、48.1%）、注射部位そう痒感（18 例、34.6%）、注射部位内出血（17 例、32.7%）、注射部位疼痛（14 例、26.9%）及び注射部位硬結（13 例、25.0%）を含む注射部位の反応、並びに皮膚の色素沈着過剰（33 例、63.5%）、悪心（13 例、25.0%）及び嘔吐（8 例、15.4%）であり、有害事象の場合と同様であった。

悪心及び嘔吐の多くは、setmelanotide の投与開始後早期に発現した。治験薬と関連のある有害

事象の多くは軽度又は中等度であり、そのうち悪心や嘔吐の多くは軽度で、重度の事象は認められなかった。

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

全試験期間中に 3 例（5.8%）に 5 件の重篤な有害事象が発現した。二重盲検投与期では、3 例（5.8%）に重篤な有害事象が発現し、そのうち 2 例はプラセボ群であった。1 件の重篤な有害事象（プラセボ群でのアナフィラキシー反応）は治験責任医師により治験薬と関連があると判定された。Setmelanotide 群で認められた 1 件の重篤な有害事象（貧血）は、婦人科出血によるものと報告され、経口避妊薬の開始による可能性が高いと治験責任医師により判定された。もう 1 例は、二重盲検投与期後にプラセボ群で発現した完全視力喪失（失明）であった。失明と治験薬との関連は否定された。当該被験者では非盲検投与期の setmelanotide 投与中に 2 件の自殺念慮（報告された用語では自殺思考［非行動］）が発現した。この被験者にはうつ病の既往歴がなく、治験責任医師により本事象は治験薬と関連がある可能性は低く、基礎疾患によるものと判定された。

その他の重要な有害事象

二重盲検投与期

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、setmelanotide 群よりプラセボ群でわずかに高かった（setmelanotide 群：7.4%、プラセボ群：12.0%）。二重盲検投与期での治験薬の投与中止に至った悪心の発現割合は、両群で同程度であった（setmelanotide 群：3.7%、プラセボ群：4.0%）。また、治験薬の投与中止に至った嘔吐が、setmelanotide 群の 1 例（3.7%）で発現した。

全試験期間

よくみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は悪心及び嘔吐であり、いずれも全体で 3 例（5.8%）に発現した。

2.7.6.19.2.7.2　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

臨床検査値の結果

臨床検査評価について臨床的に意味のある変化は認められなかった。

バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連するその他の観察

二重盲検投与期（Week 14）終了時までの収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は小さく、両群で同程度であった。同様に平均血圧も試験了まで全体としてわずかに低下した。高血圧が 2 例で発現したが、いずれも重度ではなく、治験薬と関連がないと判定された。Setmelanotide 群の 1 例で、Week 15（Visit 6）に臨床的に意味のある異常な心電図所見が認めら

れ、中等度の徐脈として報告され、治験責任医師により治験薬と関連があると判定された。Setmelanotide の投与は、C-SSRS 及び PHQ-9 で測定した自殺傾向及びうつ症状の増加とは関連していなかった。

2.7.6.19.2.8 抗薬物抗体の結果

48 例のうち 1 例の検体が低力価の抗 setmelanotide 抗体陽性であったが、この被験者では抗薬物抗体は安全性及び有効性に影響を及ぼしていなかった。

2.7.6.19.3 結論

結論として、setmelanotide の投与はバルデー・ビードル症候群又はアルストレーム症候群を有する被験者の体重及び空腹感を有意に減少させ、その忍容性は良好であり、安全性プロファイルは予測可能であり、管理可能であった。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.20 RM-493-033 試験（m5.3.5.4.7）

2.7.6.20.1 試験方法の概略

治験の標題

希少な遺伝性肥満の小児患者（2 歳以上 6 歳未満）を対象とした setmelanotide の第 3 相、多施設共同、1 年間、非盲検試験

治験実施施設

米国、イギリス、スペイン及びオーストラリアの 6 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：2022 年 3 月 8 日

最後の被験者の最終来院日：2023 年 9 月 18 日

開発のフェーズ

第 3 相

目的

- **主要目的**：プロオピオメラノコルチン（POMC）、プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン 1 型（PCSK1）若しくはレプチン受容体（LEPR）遺伝子の両アレル変異又はバルデー・ビードル症候群（BBS）のいずれかによる遺伝性肥満を有する 2 歳以上 6 歳未満の小児被験者を対象に体重関連パラメーターに対する setmelanotide の効果を評価する。
- **副次目的**：POMC、PCSK1 若しくは LEPR 遺伝子の両アレル変異、又は BBS のいずれかによる遺伝性肥満を有する 2 歳以上 6 歳未満の小児被験者を対象に、追加の体重関連パラメーター並びに安全性及び忍容性に対する setmelanotide の効果を評価する。

治験方法

本試験は、POMC、PCSK1 又は LEPR 遺伝子（まとめて PPL と呼称）の両アレル変異及びバルデー・ビードル症候群の希少な遺伝性肥満を有する 2 歳以上 6 歳未満の小児被験者に setmelanotide を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価するための第 3 相、多施設共同、非盲検試験であった。

本試験には最大 8 週間のスクリーニング期間を設け、その後 52 週間の投与期間中に被験者には setmelanotide を 1 日 1 回（QD）皮下注射した。投与完了後は、試験終了時来院を完了するか、投与による継続的な有益性が見込まれる場合は、他の方法（市販薬として利用、長期継続試験への参加等）によって setmelanotide の入手が可能となるまで、ブリッジ期間への参加が認

められた。

すべての被験者は 1 日あたり setmelanotide 0.5 mg の用量から投与を開始した。2 週間ごとの来院時（Week 2、4 及び 6）に、忍容性が認められた場合、setmelanotide を 0.5 mg ずつ増量した。各来院時の増量は、被験者の忍容性や更なる体重減少の必要性に基づいて決定した。本試験の 1 日最大用量は、被験者の体重が 20 kg 未満、20 kg 以上 30 kg 未満、30 kg 以上 40 kg 未満及び 40 kg 以上の場合に、それぞれ 0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg 及び 2.0 mg とした。安全性及び忍容性が認められ、十分な体重減少が得られた場合には、治験責任医師の裁量により、最終維持用量に到達する前に任意の時点で増量を中断することができた。忍容性に懸念が生じた場合や被験者の体重が 15 kg 未満に減少した場合には、setmelanotide の用量を 0.25 mg QD 投与まで減量することができた。

被験者数（計画時）

小児被験者を約 10～15 例（POMC、PCSK1 又は LEPR 遺伝子の両アレル変異を有する被験者：約 5 例、バルデー・ビードル症候群を有する被験者：約 5 例）

診断及び主要な組入れ基準

2 歳以上 6 歳未満、年齢及び性別に対する体格指数（BMI）が 97 パーセンタイル以上、並びに体重が 15 kg 以上であり、現在又は過去に過食症状の既往があり、以下のいずれかに起因する肥満を有する患者を本試験に適格とした。

- POMC、PCSK1 又は LEPR の欠損：米国臨床遺伝・ゲノム学会の基準に基づき、病原性、病原性が疑われる、又は臨床的意義不明の変異と判断される両アレル変異が遺伝子検査により確認されている
- バルデー・ビードル症候群：以下の両方により定義する
  (1) the Beales Criteria, 1999 (Beales 1999)
  (2) BBS 遺伝子のホモ接合性又は複合ヘテロ接合性の機能喪失型変異の遺伝学的確認

被験薬、用量及び投与方法

- 治験薬：setmelanotide（10 mg/mL、注入用無菌溶液）
- 用量：0.5～2.0 mg/日（0.5 mg/日に不耐又は体重が 15 kg 未満に減少した場合は、0.25 mg QD に減量可能）
- 投与方法：皮下注射

投与期間

Setmelanotide の総投与期間：52 週間

試験への総参加期間：最長 64 週間（スクリーニング期間及び試験終了時来院を含む）

評価項目

有効性

- 主要評価項目
  - Setmelanotide に対する反応を示した被験者の割合（Week 52 の BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下と定義）
  - Week 52 の BMI のベースラインからの平均変化率
- 副次評価項目
  - 以下の評価項目における Week 52 のベースラインからの変化量又は変化率
    - 年齢及び性別ごとの BMI Z スコアの絶対値の平均変化量
    - 年齢及び性別ごとの BMI の 95 パーセンタイルに対する割合の平均変化量
    - バイタルサイン及び臨床検査値の平均変化量
    - 骨年齢の平均変化率
    - Ages & Stages Questionnaires, Third Edition（ASQ®-3）の平均変化量

薬物動態

- Setmelanotide について次の薬物動態（PK）パラメーターを算出：$AUC_{0\text{-}t}$、C_{last}、t_{last}、C_{max}、t_{max} 及び C_{trough}（Week 8 から Week 52 の投与終了時まで）

安全性

- 治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合及び重症度
- バイタルサイン
- 臨床検査値
- Setmelanotide 投与後の空腹時血糖、ヘモグロビン A1c（HbA1c）、脂質プロファイル［総コレステロール、高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール、トリグリセリド］等の代謝パラメーターのベースラインからの変化量

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 setmelanotide の投与を受けた被験者。本解析集団はすべての有効性解析及び安全性解析に用いた。
- PK 濃度解析対象集団：いずれかの用量で setmelanotide 投与を受け、定量可能な PK 濃度データを 1 つ以上有するすべての被験者。被験者は実際に受けた投与に基づき解析した。本解析集団はすべての PK 濃度データの集計に用いた。
- PK パラメーター解析対象集団：PK 濃度解析対象集団のうち、少なくとも 1 種類の PK パラメーターを正確に算出するのに十分な濃度データを有するすべての被験者（PK 専門家の裁量で判断）。さらに、治験実施計画書からの逸脱や PK に影響を及ぼすと判断される有害事象が認められた場合、本集団に含めるか否かは PK 専門家の裁量で判断した。本解析集団は

すべての PK パラメーターの集計及び解析に用いた。

有効性

2 つの主要評価項目は、レスポンダー（Week 52 の BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下）の定義を満たした被験者の割合及び Week 52 の BMI のベースラインからの平均変化率とした。

BMI Z スコアとは、年齢及び性別に対して BMI を評価するために用いる統計指標であり、個々の BMI 値を同年齢・同性の基準集団の BMI 値と比較するものである。本試験は国際共同治験であったため、BMI Z スコアの算出には世界保健機関 Child Growth Standards 2007 を用いた。各来院時にベースラインから BMI Z スコアが 0.2 以上低下した被験者を特定する指標変数を作成し、これによりレスポンダーの定義を満たした被験者の割合の解析が可能となった。レスポンダーの割合と対応する Clopper-Pearson 法に基づく両側 95%信頼区間は来院ごとに報告した。

BMI のベースラインからの平均変化率の解析は、時系列で BMI のベースラインからの変化率を要約統計量を用いて要約した。

副次評価項目についても基本的に要約統計量を用いて要約した。

薬物動態

Setmelanotide の PK パラメーターは、PK パラメーター解析対象集団に含まれる被験者から得られた血漿中濃度データを用いて標準的なノンコンパートメント解析法により算出した。被験者ごとの PK パラメーターの算出（Week 1 のみ）には実際の採血時間を用い、投与群ごとに統合したデータ（Week 1、8 及び 44）には採血予定時間を用いた。

安全性

報告されたすべての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 26.1 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。有害事象は全体、治験薬と関連のある有害事象、及び米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（CTCAE）分類に基づく最大重症度別に要約した。

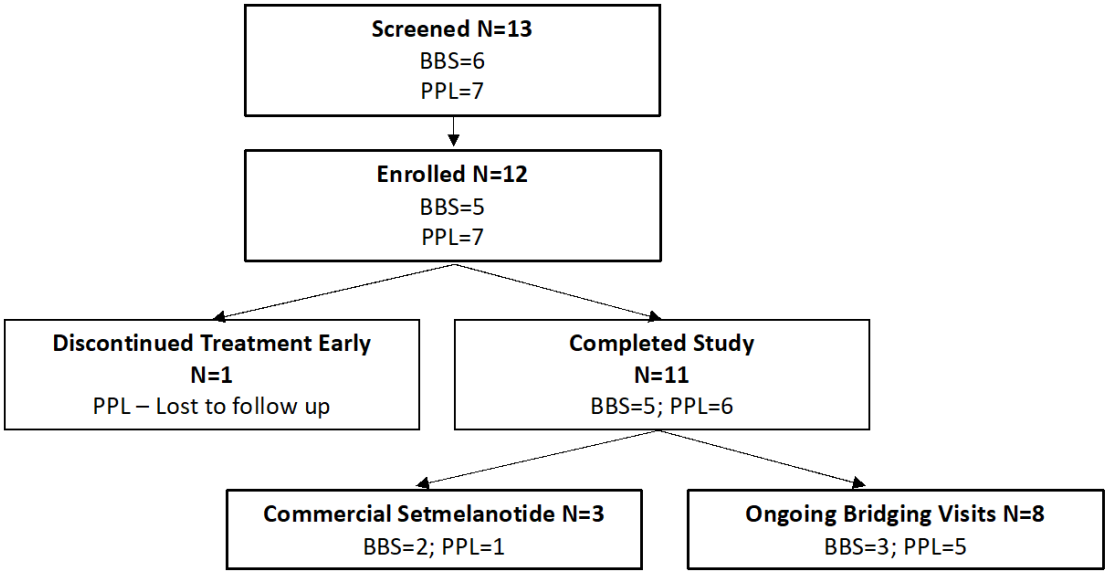
2.7.6.20.2 試験結果の概略

2.7.6.20.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.20-1 に示す。

本試験には、BBS 群 5 例及び PPL 群 7 例（POMC 3 例及び LEPR 4 例）の計 12 例を組み入れた。このうち 11 例が 52 週間の投与を完了した。1 例は投与を早期に中止し（Week 7）、その後は追跡不能であった。

図 2.7.6.20-1　被験者の内訳



Abbreviations: BBS = Bardet Biedl Syndrome; PPL = pro-opiomelanocortin (POMC), proprotein convertase subtilisin/kexin Type 1 (PCSK1), and leptin receptor (LEPR).
Note: One screened patient was not enrolled because their BMI was not ≥ 97th percentile (inclusion criterion 3) (Listing 16.2.2.1).
Note: Bridging visits provide uninterrupted treatment until setmelanotide is available via another route.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Table 14.1.1

2.7.6.20.2.2　解析したデータセット

本試験に組み入れた 12 例全例を安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.20.2.3　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 2.7.6.20-1 に示す。

本試験の被験者は、全体で男性が 58.3%及び女性が 41.7%であり、平均年齢は 3.6 歳（範囲：2～5 歳）であった。被験者の多くは白人（58.3%）で、非ヒスパニック系／非ラテン系（75.0%）であった。診断別では PPL（58.3%）が多数を占め、残りは BBS（41.7%）であった。被験者はいずれも BMI が 97 パーセンタイル以上の組入れ基準を満たしており、組入れ時点で肥満と判定されていた。全体の BMI の平均値は 29.918 kg/m^2 であった。

性別、人種、体重、BMI、BMI Z スコア及び腹囲等の一部のパラメーターには群間差が認められた。体重関連のパラメーターで群間差があるのは、6 歳以上を対象とした PPL（RM-493-012 試験及び RM-493-015 試験）及び BBS（RM-493-023 試験）の先行試験の結果から予想されていた。それ以外の差は、各群の被験者数が少ないことに起因する可能性が高いと考えられた。

表 2.7.6.20-1　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）

Parameter Categories	Statistic	Obesity Due to:		Total (N = 12)
		Biallelic Variants of *POMC, PCSK1*, or *LEPR* Genes (N = 7)	BBS (N = 5)	
Age at Baseline (years)	n	7	5	12
	Mean (SD)	3.4 (0.53)	3.8 (1.30)	3.6 (0.90)
	Median	3.0	4.0	3.5
	Min, Max	3, 4	2, 5	2, 5
Gender				
Male	n (%)	5 (71.4%)	2 (40.0%)	7 (58.3%)
Female	n (%)	2 (28.6%)	3 (60.0%)	5 (41.7%)
Race				
Asian	n (%)	0	1 (20.0%)	1 (8.3%)
White	n (%)	3 (42.9%)	4 (80.0%)	7 (58.3%)
Other	n (%)	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
Not Reported or Unknown	n (%)	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
Ethnicity				
Not Hispanic or Latino	n (%)	4 (57.1%)	5 (100%)	9 (75.0%)
Hispanic or Latino	n (%)	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)
Not Reported or Unknown	n (%)	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
Weight at Baseline (kg)	n	7	5	12
	Mean (SD)	44.933 (12.0142)	28.300 (13.0434)	38.003 (14.6272)
	Median	43.000	21.900	38.483
	Min, Max	33.50, 69.57	17.80, 49.20	17.80, 69.57
Height at Baseline (cm)	n	7	5	12
	Mean (SD)	114.210 (9.3718)	106.740 (17.1072)	111.097 (13.0047)
	Median	113.533	106.500	111.467
	Min, Max	103.53, 130.10	88.00, 130.17	88.00, 130.17
BMI at Baseline (kg/m^2)	n	7	5	12
	Mean (SD)	34.347 (7.0673)	23.716 (3.5184)	29.918 (7.8559)
	Median	32.196	22.986	28.670
	Min, Max	25.99, 42.54	19.31, 29.04	19.31, 42.54
BMI Z-score at Baseline	n	7	5	12
	Mean (SD)	10.749 (3.8400)	4.233 (1.0742)	8.034 (4.4408)
	Median	9.314	4.361	7.092
	Min, Max	6.87, 17.21	2.64, 5.44	2.64, 17.21
Waist Circumference at Baseline (cm)	n	7	5	12
	Mean (SD)	89.014 (14.3713)	66.213 (13.2926)	79.514 (17.7413)
	Median	87.600	59.033	79.500
	Min, Max	74.00, 116.00	57.00, 88.23	57.00, 116.00

Abbreviations: BBS = Bardet-Biedl Syndrome; BMI = body mass index; LEPR = leptin receptor; Max = maximum; Min = minimum; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin Type 1; POMC = pro-opiomelanocortin; SD = standard deviation.
Note: Percentages are out of the number of subjects in the safety population within a column.
Note: Subjects that selected more than one race are counted once for each selected race. Totals may add up to over total number of subjects in study.
Note: Baseline is defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug.
Note: Weight and height were measured in triplicate. All were aggregated within the Baseline visit window for the analysis. BMI and BMI Z-score were calculated based on the aggregated values.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Table 14.1.2

2.7.6.20.2.4 曝露状況

Setmelanotide の曝露状況を表 2.7.6.20-2 に要約する。

全体での setmelanotide の総曝露量の平均値は 340.396 mg、投与期間の平均値は 48.798 週間であった。PPL 群では 1 例が Week 7 で投与を中止し、その後追跡不能となったため、投与期間の平均値はやや短かった。

表 2.7.6.20-2 治験薬の曝露（安全性解析対象集団）

	Obesity Due to		
	Variants in POMC, PCSK1, or LEPR genes (N = 7)	**BBS (N = 5)**	**Total (N = 12)**
Treatment duration (weeks), n	7	5	12
Mean (SD)	46.429 (17.3640)	52.114 (0.2556)	48.798 (13.1551)
Median	52.143	52.286	52.214
Min, Max	7.14, 54.86	51.71, 52.29	7.14, 54.86
Total exposure (mg), n	7	5	12
Mean (SD)	340.107 (227.7323)	340.800 (213.6670)	340.396 (211.8721)
Median	322.750	349.000	335.875
Min, Max	24.50, 636.00	114.50, 595.00	24.50, 636.00

Abbreviations: BBS = Bardet-Biedl Syndrome; LEPR = leptin receptor; Max = maximum; Min = minimum; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin Type 1; POMC = pro-opiomelanocortin, SD = standard deviation.
Note 1: Subjects may have experienced more than one reason for study dose interruption. Totals may sum to over total number of subjects.
Note 2: Treatment Duration = ((date of last study injection – date of first study injection) + 1) / 7.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Table 14.3.13

2.7.6.20.2.5 有効性の結果

2 歳以上 6 歳未満の PPL 又は BBS の小児に対して、52 週間 setmelanotide を投与したところ、有効性の主要評価項目を含む体重関連パラメーター全般で安定して一貫した改善が認められ、空腹感の軽減も認められた。

2.7.6.20.2.5.1 有効性の主要評価項目

「レスポンダー」の定義（Week 52 に BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下）を満たした被験者の割合

Week 52 の BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下したレスポンダーの割合を表 2.7.6.20-3 に示す。

安全性解析対象集団では、Week 52 のレスポンダーの割合は、全体集団で 83.3%、PPL 群で 85.7%及び BBS 群で 80.0%であった。これは臨床的に意味のある変化と考えられた。なお、Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いて欠測値を補完して解析した場合も、一貫した結果が得られた。

表 2.7.6.20-3 Week 52 に BMI Z スコアがベースラインから 0.2 以上低下した被験者の割合（観察データ）（安全性解析対象集団）

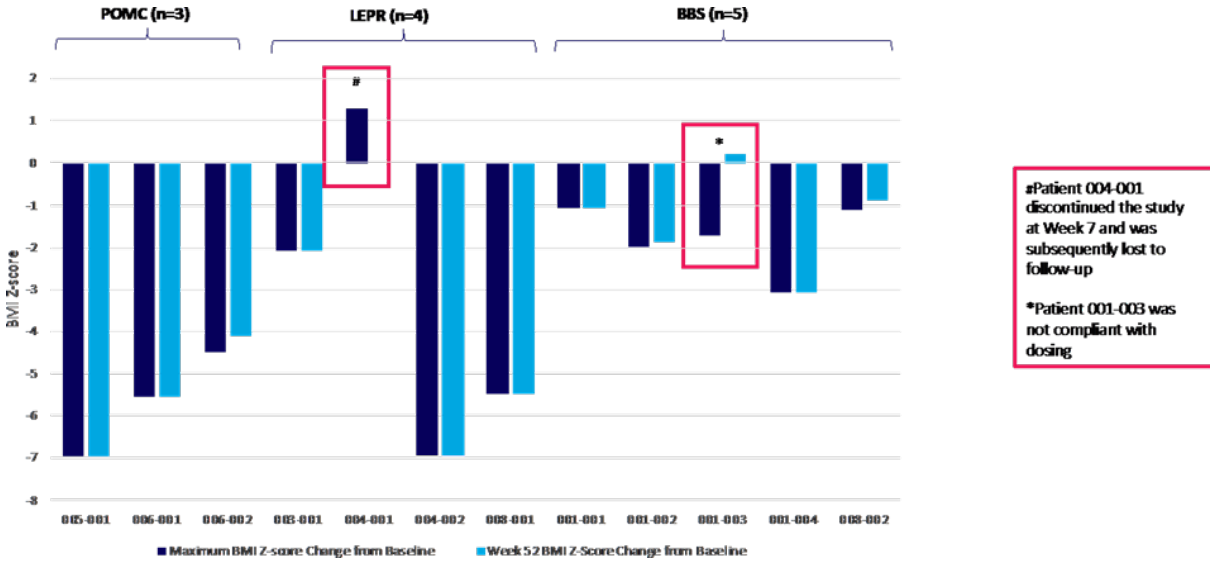
Time Point	Obesity Due to		Total (N = 12)
	Variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes (N =7)	BBS (N =5)	
Week 52, n/m (%)	6/7 (85.7)	4/5 (80.0)	10/12 (83.3)
95% CI[a]	54.1, 100	28.4, 99.5	58.7, 99.8

Abbreviations: BBS = Bardet-Biedl Syndrome; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LEPR = leptin receptor; m = number of subjects with data; n = number of subjects who achieve a BMI Z-score reduction from baseline of ≥ 0.2; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin Type 1; POMC = pro-opiomelanocortin.
Note: Baseline was defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug.
Note: Heights and weights were collected in triplicate at each visit. These were aggregated into one averaged value per visit prior to calculating the subject's BMI and BMI Z-score. BMI Z-scores are based on the World Health Organization's Child Growth Standards 2007.
[a] Two-sided 95% CI was calculated using the Clopper-Pearson Method.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Table 14.2.1.1

12 例全例での Week 52 の BMI Z スコアのベースラインからの変化量を図 2.7.6.20-2 に示す。

Z スコアのベースラインからの最大変化量が Week 52（最終評価時）ではなかった被験者は、最大の低下量が得られたいずれかの時点での結果を示した。

図 2.7.6.20-2 Week 52 の BMI Z スコアのベースラインからの変化量（安全性解析対象集団）



For subjects who did not achieve their greatest reduction from baseline in BMI Z-score at Week 52 the maximum reduction in Z-score at any time is presented.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Figure 2

Week 52 の BMI のベースラインからの平均変化率

Week 52 の BMI のベースラインからの平均変化率を表 2.7.6.20-4 及び平均変化率のベースラインからの推移を図 2.7.6.20-3 に示す。

安全性解析対象集団での Week 52 の BMI のベースラインからの平均変化率は、全体で

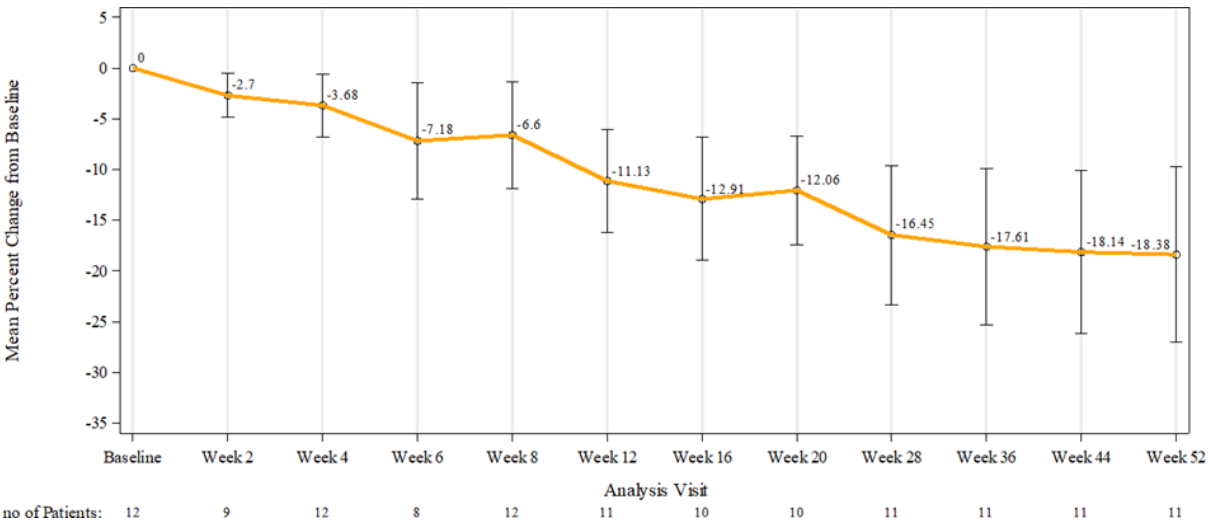
−18.380%、PPL 群で−25.597%及び BBS 群で−9.719%であり、臨床的に意味のある低下が認められた。LOCF を用いて本評価項目の解析を繰り返したときの Week 52 の BMI のベースラインから平均変化率は、全体で−16.082%、PPL 群で−20.627%及び BBS 群で−9.719%であった。

表 2.7.6.20-4 Week 52 の BMI のベースラインからの平均変化率（観察データ）
（安全性解析対象集団）

	Obesity Due to		
Time Point	**Variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes (N =7)**	**BBS (N = 5)**	**Total (N = 12)**
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	34.347 (7.0673)	23.716 (3.5184)	29.918 (7.8559)
Median	32.196	22.986	28.670
Min, Max	25.99, 42.54	19.31, 29.04	19.31, 42.54
Change from baseline at Week 52, n	6	5	11
Mean (SD)	-8.250 (3.2392)	-2.363 (2.1579)	-5.574 (4.0697)
Median	-9.237	-2.191	-4.940
Min, Max	-11.16, -2.65	-4.94, 0.58	-11.16, 0.58
Percent change from baseline at Week 52, n	6	5	11
Mean (SD)	-25.597 (11.4911)	-9.719 (8.8383)	-18.380 (12.8851)
95% CI	(-37.66, -13.54)	(-20.69, 1.26)	(-27.04, -9.72)
Median	-23.237	-8.978	-21.624
Min, Max	-39.28, -8.24	-21.62, 2.54	-39.28, 2.54

Abbreviations: BBS = Bardet-Biedl Syndrome; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LEPR = leptin receptor; Max = maximum; Min = minimum; PCSK1 = proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 1; POMC = pro-opiomelanocortin; SD = standard deviation.
Note: Baseline was defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug.
Note: Heights and weights were collected in triplicates at each visit. These were aggregated into one averaged value per visit prior to calculating the subject's BMI.
Note: Two-sided 95% CI is calculated with Student's t-distribution.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Table 14.2.2.1

図 2.7.6.20-3 Week 52 までの BMI のベースラインからの平均変化率の推移
（観察データ）（安全性解析対象集団）



Abbreviations: BMI = body mass index.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Figure 14.2.2.1.2

2.7.6.20.2.5.2 有効性の副次評価項目

Week 52 の BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量

Week 52 の BMI Z スコア（絶対値）のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.20-5 及び平均変化量のベースラインからの推移を図 2.7.6.20-4 に示す。

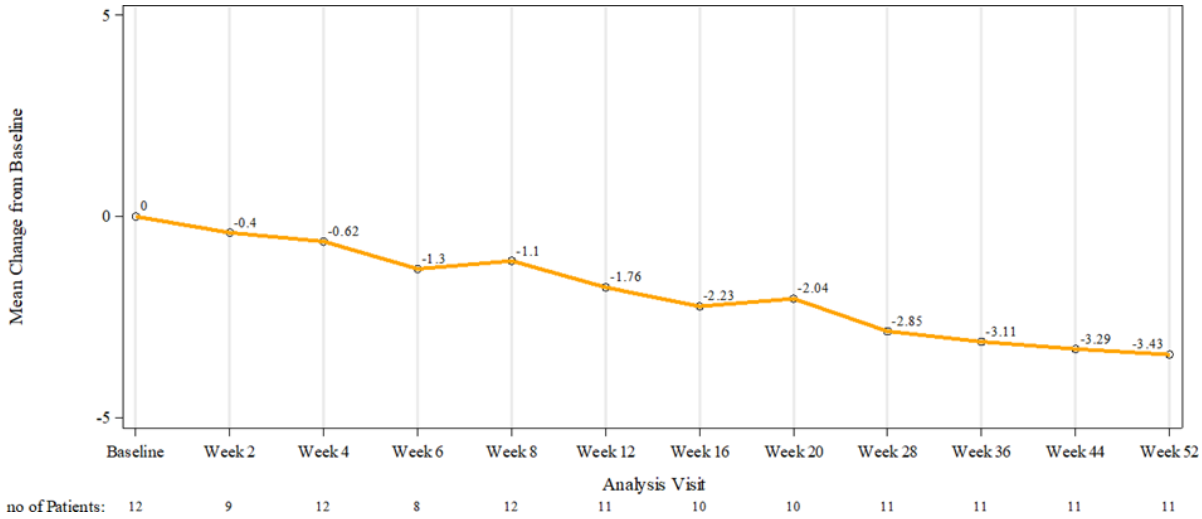
Week 52 の BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量は、全体で−3.433、PPL 群で−5.185 及び BBS 群で−1.331 であり、臨床的に意味のある低下が認められた。

表 2.7.6.20-5 Week 52 の BMI Z スコア（絶対値）のベースラインからの平均変化量
（観察データ）（安全性解析対象集団）

Time Point	Obesity Due to: Variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes (N = 7)	Obesity Due to: BBS (N = 5)	Total (N = 12)
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	10.749 (3.8400)	4.233 (1.0742)	8.034 (4.4408)
Median	9.314	4.361	7.092
Min, Max	6.87, 17.21	2.64, 5.44	2.64, 17.21
Change from baseline at Week 52, n	6	5	11
Mean (SD)	-5.185 (1.8585)	-1.331 (1.2295)	-3.433 (2.5265)
Median	-5.518	-1.066	-3.081
Min, Max	-6.97, -2.07	-3.08, 0.22	-6.97, 0.22

Abbreviations: BBS = Bardet-Biedl Syndrome; BMI = body mass index; LEPR = leptin receptor; Max = maximum; Min = minimum; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin Type 1; POMC = pro-opiomelanocortin; SD = standard deviation.
Note: Heights and weights were collected in triplicates at each visit. These were aggregated into one averaged value per visit prior to calculating the subject's BMI and BMI Z-score. BMI Z-scores are based on the World Health Organization's Child Growth Standards 2007.
Note: Baseline is defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Table 14.2.5.1

図 2.7.6.20-4 Week 52 までの BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量の推移（観察データ）（安全性解析対象集団）



Abbreviations: BMI = body mass index.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Figure 14.2.5.1.1

Week 52 の BMI の 95 パーセンタイルに対する割合のベースラインからの平均変化量

Week 52 の BMI の 95 パーセンタイルに対する割合のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.20-6 及び平均変化量のベースラインからの推移を図 2.7.6.20-5 に示す。

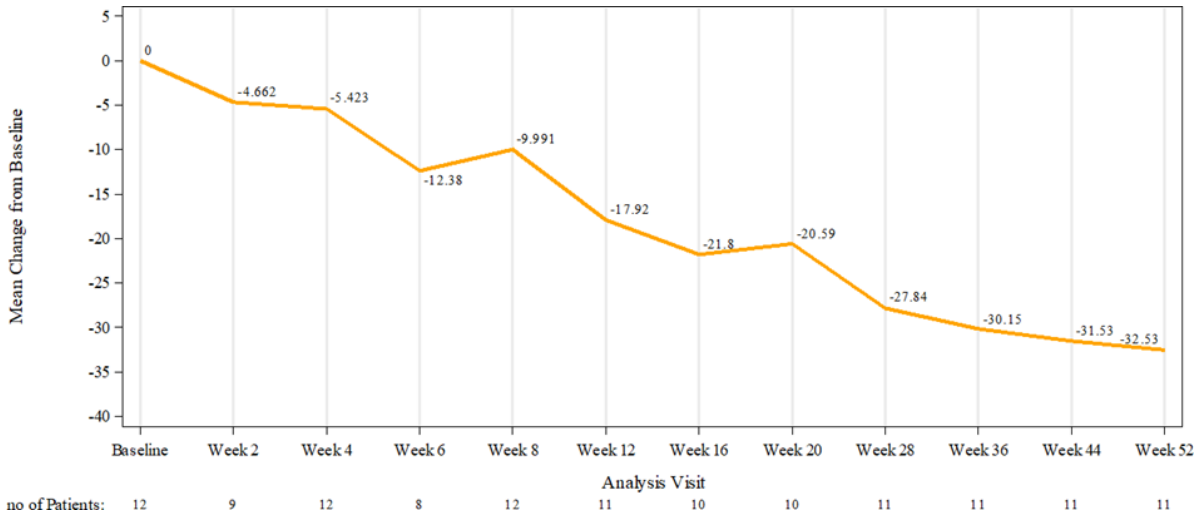
Week 52 の BMI の 95 パーセンタイルに対する割合のベースラインからの平均変化量は、全体で−32.534、PPL 群で−47.595 及び BBS 群で−14.462 であった。

表 2.7.6.20-6 Week 52 の BMI の 95 パーセンタイルに対する割合のベースラインからの平均変化量（観察データ）（安全性解析対象集団）

Time Point	Obesity Due to: Variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes (N = 7)	Obesity Due to: BBS (N = 5)	Total (N = 12)
Baseline, n	7	5	12
Mean (SD)	191.112 (38.6046)	128.760 (16.7080)	165.132 (44.1049)
Median	179.942	127.152	156.638
Min, Max	145.48, 237.20	108.32, 154.64	108.32, 237.20
Change from baseline at Week 52, n	6	5	11
Mean (SD)	-47.595 (17.3280)	-14.462 (13.8571)	-32.534 (22.9420)
Median	-53.012	-16.627	-26.754
Min, Max	-63.30, -18.63	-26.75, 6.64	-63.30, 6.64

Abbreviations: BBS = Bardet-Biedl Syndrome; BMI = body mass index; LEPR = leptin receptor; Max = maximum; Min = minimum; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin Type 1; POMC = pro-opiomelanocortin; SD = standard deviation.
Note: Weights were collected in triplicates at each visit. These were aggregated into one averaged value per visit.
Note: Baseline was defined as the most recent measurement prior to the first administration of study drug.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Table 14.2.3.1

図 2.7.6.20-5 Week 52 までの BMI の 95 パーセンタイルに対する割合のベースラインからの平均変化量の推移（観察データ）（安全性解析対象集団）



Abbreviations: BMI = body mass index.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Figure 14.2.3.1.1

介護者の負担

介護者の負担を全体的に評価する Zarit Burden Interview において、両群の介護者にもベースラインからの改善が認められた。

2.7.6.20.2.6 薬物動態の結果

小児被験者から投与後の PK 検体を Week 1、8 及び 44 に採取し、更に必要に応じてトラフ濃度測定のための追加採血を Week 12、16、20、28 及び 36 に行った。データから、投与期間を通じてほとんどの被験者で setmelanotide への十分な曝露が得られていることが示された。0.5 mg 初回投与後の C_{max} の平均値は 17.5 ng/mL で、t_{max} の中央値は 4.18 時間であった。概して、投与量が増加すると C_{max} も上昇し、Week 44 の setmelanotide 2 mg 投与後の C_{max} は 57.9 ng/mL であった。

2.7.6.20.2.7 安全性の結果

2.7.6.20.2.7.1 有害事象

有害事象の発現状況

有害事象の発現状況を表 2.7.6.20-7 に示す。

試験期間を通して、すべての被験者（100%）に少なくとも 1 件の有害事象及び治験薬と関連のある有害事象が認められた。死亡、その他の重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.20-7 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	Obesity Due to		
	Variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes (N = 7) n (%)	**BBS (N = 5) n (%)**	**Total (N = 12) n (%)**
At least one TEAE	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
At least one TEAE related to study drug	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
At least one TEAE leading to drug discontinuation	0	0	0
At least one TEAE leading to study discontinuation	0	0	0
At least one serious TEAE	0	0	0
At least one serious TEAE related to study drug	0	0	0
AE resulting in death on study	0	0	0

Abbreviations: BBS = Bardet-Biedl Syndrome; LEPR = leptin receptor ; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin Type 1; POMC = pro-opiomelanocortin; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Percentages are calculated using the number of subjects within each group.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Table 14.3.1

比較的よくみられた有害事象

比較的よくみられた有害事象（全体で 2 例以上に発現）を表 2.7.6.20-8 に示す。

全体として、比較的よくみられた有害事象（被験者の 25%超に発現）は、皮膚色素過剰［9 例（75.0%）］、嘔吐［7 例（58.3%）］、上咽頭炎［5 例（41.7%）］、並びにメラノサイト性母斑、上気道感染、注射部位内出血、注射部位そう痒感、発熱及び転倒［各 4 例（33.3%）］であった。

表 2.7.6.20-8 SOC 及び PT 別のよくみられた有害事象（全体で 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団）

	Obesity Due to		
System Organ Class Preferred Term	**Variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes (N = 7) n (%)**	**BBS (N = 5) n (%)**	**Total (N = 12) n (%)**
Subjects with at least 1 TEAE	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
感染症および寄生虫症	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
上咽頭炎	2 (28.6%)	3 (60.0%)	5 (41.7%)
上気道感染	4 (57.1%)	0	4 (33.3%)
COVID-19	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
インフルエンザ	0	2 (40.0%)	2 (16.7%)
中耳炎	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
レンサ球菌性咽頭炎	1 (14.3%)	1 (20.0%)	2 (16.7%)
皮膚カンジダ	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	7 (100%)	5 (100%)	12 (100%)
皮膚色素過剰	5 (71.4%)	4 (80.0%)	9 (75.0%)
皮膚炎	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (85.7%)	5 (100%)	11 (91.7%)
注射部位内出血	1 (14.3%)	3 (60.0%)	4 (33.3%)
注射部位そう痒感	1 (14.3%)	3 (60.0%)	4 (33.3%)
発熱	2 (28.6%)	2 (40.0%)	4 (33.3%)
注射部位変色	2 (28.6%)	1 (20.0%)	3 (25.0%)

System Organ Class Preferred Term	Obesity Due to		
	Variants in *POMC*, *PCSK1*, or *LEPR* genes (N = 7) n (%)	BBS (N = 5) n (%)	Total (N = 12) n (%)
疲労	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
注射部位紅斑	0	2 (40.0%)	2 (16.7%)
胃腸障害	5 (71.4%)	3 (60.0%)	8 (66.7%)
嘔吐	4 (57.1%)	3 (60.0%)	7 (58.3%)
腹痛	1 (14.3%)	1 (20.0%)	2 (16.7%)
下痢	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
傷害、中毒および処置合併症	6 (85.7%)	2 (40.0%)	8 (66.7%)
転倒	4 (57.1%)	0	4 (33.3%)
皮膚擦過傷	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (57.1%)	2 (40.0%)	6 (50.0%)
咳嗽	1 (14.3%)	2 (40.0%)	3 (25.0%)
鼻漏	2 (28.6%)	0	2 (16.7%)
代謝および栄養障害	3 (42.9%)	2 (40.0%)	5 (41.7%)
食欲障害	1 (14.3%)	1 (20.0%)	2 (16.7%)
多飲症	1 (14.3%)	1 (20.0%)	2 (16.7%)
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）	3 (42.9%)	1 (20.0%)	4 (33.3%)
メラノサイト性母斑	3 (42.9%)	1 (20.0%) [a]	4 (33.3%)
耳および迷路障害	1 (14.3%)	1 (20.0%)	2 (16.7%)
耳痛	1 (14.3%)	1 (20.0%)	2 (16.7%)

Abbreviations: BBS = Bardet-Biedl Syndrome; COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; CSR = clinical study report; LEPR = leptin receptor; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PCSK1 = proprotein convertase subtilisin/kexin Type 1; POMC = pro-opiomelanocortin; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Adverse events were coded using MedDRA version 26.1
Note: Subjects are counted once for each system organ class and once for each preferred term.
Note: Percentages are calculated using the number of subjects within each group.
[a] In the Interim CSR, the n for this TEAE was 2. The AE for 1 subject was subsequently recoded from a TEAE of neoplasms benign, malignant and unspecified (SOC), melanocytic naevus (PT) to a TEAE of skin and subcutaneous tissue disorders (SOC), skin hyperpigmentation (PT). This change was made for consistency with the way other similar verbatim terms (increased darkening of moles) had been coded.
Source: m5.3.5.4.7, CSR, Table 14.3.2.1

治験薬と関連のある有害事象

すべての被験者（100%）に、治験責任医師によって治験薬と関連ありと判断された有害事象が 1 件以上認められた。主な治験薬と関連のある有害事象（被験者の 25%以上に発現）は、皮膚色素過剰（9 例、75.0%）、メラノサイト性母斑、注射部位内出血及び注射部位そう痒感（各 4 例、33.3%）、並びに注射部位変色及び嘔吐（各 3 例、25.0%）であった。

重症度別の有害事象

本試験で認められた有害事象の大半は軽度であった。中等度の有害事象は、PPL 群の 5 例に計 20 件認められ、そのうち 11 件が治験薬と関連のある有害事象と判断された。BBS 群では中等度の有害事象は認められなかった。重度の有害事象は認められなかった。

死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験では、死亡及びその他の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。

2.7.6.20.2.7.2 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、心電図、血圧、心拍数又はその他のバイタルサインに対する setmelanotide の影響は認められなかった。

2.7.6.20.3 結論

2 歳以上 6 歳未満の PPL 又は BBS 患者に、強力なメラノコルチン 4 型受容体アゴニストである setmelanotide を 52 週間投与した結果、BMI Z スコア、BMI、BMI の 95 パーセンタイルに対する割合、空腹感及び腹囲に意味のある減少が認められた。さらに、setmelanotide の安全性プロファイルは良好で、既知の setmelanotide の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性上の所見は認められなかった。これらの知見と一致して、PPL 又は BBS 患者の介護者においても、Zarit Burden Interview でベースラインからの意味のある改善が認められた。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.21 RM-493-034 試験（m5.3.5.4.8）

2.7.6.21.1 試験方法の概略

治験の標題

メラノコルチン 4 型受容体経路に関与する特定の遺伝子に変異を有する患者を対象とした setmelanotide の 2 ステージ（非盲検ステージの後に無作為化、二重盲検、プラセボ対照ステージ）第 2 相試験

治験実施施設

米国、スペイン、ドイツ、ギリシャ、イギリス、イスラエル、オランダ、カナダの 33 施設で実施し、31 施設で被験者を組み入れた。

公表文献（引用文献）

該当せず

治験期間

最初の被験者の投与開始日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
最後の被験者の投与終了時来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
最後の被験者の最終ブリッジング来院日：2024 年 9 月 30 日

開発のフェーズ

第 2 相

目的

- 主要目的：メラノコルチン 4 型受容体（MC4R）経路に関与する特定の遺伝子に変異を有する肥満患者に setmelanotide を投与したときの、非盲検投与終了時に臨床的に意味のある体重減少が得られた被験者（レスポンダー）の割合を評価する。
- 副次目的：MC4R 経路に関与する特定の遺伝子に変異を有する肥満患者に setmelanotide を投与したときの非盲検投与終了時の体重関連パラメーター及び空腹感の変化を評価する。
- 安全性の目的：MC4R 経路に関与する特定の遺伝子に変異を有する肥満患者に setmelanotide を投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

治験方法

本試験は、MC4R 経路に関与する特定の遺伝子に変異を有する肥満患者を対象とした 2 ステージ（16 週間の非盲検ステージの後、24 週間の無作為化、二重盲検、プラセボ対照ステージ）からなる第 2 相試験である。

本試験は、スクリーニング期間及び 2 つの投与期間（ステージ 1 及びステージ 2）で構成される。スクリーニング期間中に本試験への適格性を評価し、患者に電子日誌を配布した。電子日誌は、注射の毎日の遵守状況（登録後）及び空腹感スコアの評価（スクリーニング期間中から

開始）を記録するために使用した。

ステージ 1（非盲検ステージ）

本試験のステージ 1 は、登録来院（Day 1）から開始した。登録来院では、被験者の身長及び体重を記録し、これをベースラインの身長及び体重として使用した。また、試験スタッフのモニタリングのもと、被験者又は介護者が setmelanotide の初回皮下注射を実施した。ステージ 1 の期間中、被験者又は介護者は setmelanotide を 16 週間、1 日 1 回（QD）投与した。本期間中、被験者は、治験実施施設との対面及び信頼性のある遠隔医療プラットフォームを用いたバーチャルの両方の診察を受けた。

ステージ 2 へ進むための条件は以下のとおりであった。

- 18 歳以上の被験者は、ステージ 1 終了時にベースラインと比べて体格指数（BMI）が 3%以上減少していること
- 18 歳未満の被験者は、ステージ 1 終了時にベースラインと比べて BMI が 3%以上減少、又は BMI Z スコアが 0.05 以上減少していること

ステージ 1 の 16 週間を完了し、Day 112 来院（Week 16）の時点で BMI 又は（18 歳未満の被験者の場合は）BMI Z スコアがベースラインから規定の変化を達成しなかった場合、ステージ 2 移行来院の代わりに、投与終了（EOT）来院を実施した。これらの被験者は setmelanotide の投与を終了し、進行中の重篤な有害事象が発現した場合は消失するまで、4 週間ごとにバーチャル来院による経過観察を続けた。

ステージ 2（無作為化、二重盲検、プラセボ対照ステージ）

ステージ 2 への移行に適格であった被験者は、更に 24 週間、試験に継続して参加した。本試験のステージ 2 は、ステージ 2 移行来院から開始した。本来院では被験者の身長及び体重を記録した。また、本来院ですべての適格な被験者を、引き続き setmelanotide を毎日投与する群、又はそれに一致するプラセボを投与する群のいずれかに 2：1 の割合で無作為に割り付け、治験薬を投与した。

さらに、無作為割付けは、変異が認められた遺伝子を以下のとおり分類して層別化した。

- HTR2C、SEMA3G、KSR2、PLXNA4、MAGEL2、PHIP、TBX3、SIM1、MRAP2、TRPC5、及び「その他」。

投与終了時／試験終了時

EOT 来院は、ステージ 1 のみで試験を完了する被験者は Day 112 に、ステージ 2 を完了した被験者は Day 280（setmelanotide 又はプラセボの投与最終日）に、いずれもクリニックで対面にて実施した。最終の試験終了時（EOS）評価は、EOT 来院から 4 週間後に電話で実施した。地域の規定により必要な場合や、身体検査による被験者の安全性確認が必要と判断された場合、フォローアップ期間がより長期となった場合には、EOS 来院は対面で行うか、又は最長 Week 48 まで延期して実施することがあった。ステージ 2 終了時には、長期継続投与試験への参加を被験者に提案した。

Setmelanotide 投与への切替え

割り付けられた投与群にかかわらず、来院中、ステージ 2 登録時点から BMI が 5%以上増加した被験者には、非盲検で setmelanotide 投与を受ける機会が提供された。当初（治験実施計画書初版）では、この基準を満たした被験者で setmelanotide の非盲検投与に切り替えた被験者は、RM-493-034 試験を中断することなく、すべての来院及び評価を継続した。治験実施計画書 Amendment 1（第 2 版）以降は、別の長期継続投与試験に移行することで非盲検投与の機会が提供されることとなった。長期継続投与試験に参加できない期間は、参加可能となるまでブリッジング来院を介して投与を行った。

被験者数（計画時）

ステージ 1 に約 200 例、ステージ 2 に約 100 例

診断及び主要な組入れ基準

本試験の主な組入れ基準は、6～65 歳で、肥満に寄与する既知の MC4R 経路に関与する遺伝子に変異を有することが確認され、肥満の定義を満たすことであった。肥満の定義は、18 歳以上の被験者は BMI が 40 kg/m^2 以上であること、6 歳以上 18 歳未満の被験者は米国疾病予防管理センターの基準に基づき、BMI が年齢及び性別に対して 97 パーセンタイル以上であることとした。

被験薬、用量及び投与方法

- Setmelanotide：注射用無菌溶液（10 mg/mL）
- プラセボ（溶媒）：注射用無菌溶液

本試験では、setmelanotide 又はプラセボのいずれかの治験薬を皮下に QD 投与した。

Setmelanotide の用量は以下のとおりであった。

- **12 歳以上の被験者：**setmelanotide 2 mg QD で約 2 週間投与し、その後 setmelanotide 3 mg QD に増量し、試験期間中継続した。

注：setmelanotide の開始用量に忍容性がない場合は 1 mg QD に減量した。12 歳以上の被験者の最低目標用量は 1.0 mg QD であったが、メディカルモニターと相談の上、忍容性がない場合は 0.5 mg QD まで減量可能であった。

- **6 歳以上 12 歳未満の被験者：**setmelanotide 1 mg QD で約 1 週間投与した後、2 mg QD に増量して約 1 週間投与し、その後 setmelanotide 3 mg QD に増量し、試験期間中継続した。

注：setmelanotide の開始用量に忍容性がない場合は 0.5 mg QD に減量した。6 歳以上 12 歳未満の被験者の最低目標用量は 0.5 mg QD であった。

投与期間

治験薬の総投与期間は最大 40 週間（非盲検下で 16 週間の setmelanotide 投与後、二重盲検下で 24 週間のプラセボ又は setmelanotide 投与）であった。スクリーニング期間及び EOS 来院を含め、試験への総参加期間は最大 52 週間であった。

評価項目

本試験の主要な目的は「シグナル探索」であり、そのため主要及び副次有効性評価項目はステージ 1（非盲検下で 16 週間の setmelanotide 投与）終了時に設定した。

主要有効性評価項目

- ステージ 1 終了時に setmelanotide に対して臨床的に意味のある反応（下記定義）を示した変異が認められた遺伝子別の被験者の割合
  - BMI がベースラインから 5%以上減少

副次有効性評価項目

- すべての被験者及び 18 歳以上の被験者での、ステージ 1 終了時の BMI のベースラインからの平均変化量及び平均変化率（遺伝子コホート別）
- 18 歳以上の被験者での、ステージ 1 終了時の体重のベースラインからの平均変化量及び平均変化率（遺伝子コホート別）
- 18 歳未満の被験者での、ステージ 1 終了時の BMI Z スコアのベースラインからの平均変化量（遺伝子コホート別）
- 12 歳以上の被験者での、ステージ 1 終了時の 1 日最大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率（遺伝子コホート別）
- 12 歳以上の被験者での、ステージ 1 終了時までの 1 日最大空腹スコア（週間平均値）がベースラインから 2 点以上減少（改善）した被験者の割合（遺伝子コホート別）

安全性評価項目

安全性及び忍容性は、有害事象の発現割合及び重症度、バイタルサインの変化、並びに臨床検査値の変化によって、ステージ 1 及びステージ 2 の終了時に評価した。

統計手法

解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
- ステージ 2 安全性解析対象集団：安全性解析対象集団のうち、ステージ 2 に登録され、ステージ 2 で治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
- Full Analysis Set（FAS）：ステージ 2 移行時に無作為化され、プラセボ又は setmelanotide の投与を 1 回以上受けた、ベースラインの体重データを有するすべての被験者。FAS で実施する解析は、無作為化された投与群に基づいて行った。

有効性

解析のために、被験者を 5 つの遺伝子コホート（SEMA3 経路、PHIP、SIM1、MAGEL2、その他）のいずれかに分類し、5 つすべての遺伝子コホート全体についても解析を実施した。SEMA3 経路に含まれる遺伝子は、NRP1、NRP2、PLXNA1、PLXNA2、PLXNA3、PLXNA4、SEMA3A、SEMA3B、SEMA3C、SEMA3D、SEMA3E、SEMA3F 及び SEMA3G であった。「その他」コホートに含まれる遺伝子は、TRPC5、MRAP2、HTR2C、KSR2、TBX3、LEP、ISL1、DNMT3A、MECP2、MC3R、CPE、RPGRIP1L、CREBBP 及び TUB であった。

主要有効性評価項目は、遺伝子コホートごとの被験者のうち、ステージ 1 終了時点で setmelanotide によって臨床的に意味のある反応（BMI がベースラインから 5%以上減少）を示した被験者（レスポンダー）の割合であった。主要有効性評価項目には、正確な 95%信頼区間を示した。

副次及び探索的評価項目については、連続変数には要約統計量、カテゴリ変数には被験者数及び割合を用いた。連続変数の解析は、特記しない限り、遺伝子コホート別及び来院別に示した。

安全性

有害事象及び重篤な有害事象は被験者数及び割合を要約した。すべての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 26.0 を用いてコード化し、MedDRA の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に要約した。

2.7.6.21.2 試験結果の概略

2.7.6.21.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳（遺伝子コホート全体）を表 2.7.6.21-1 に示す。

ステージ 1 には、遺伝子コホート全体で 164 例が組み入れられ、治験薬の投与を受けた。そのうち 100 例がステージ 1 を完了した。ステージ 1 で投与及び試験を中止した理由で最も多かったのは有害事象であった。

遺伝子コホート全体で 49 例がステージ 2 に移行した。そのうち、プラセボ群に 17 例、setmelanotide 群に 32 例が無作為に割り付けられた。投与を早期中止した被験者の割合は、setmelanotide 群（9.4%）と比較してプラセボ群（41.2%）で高かった。ただし、早期に投与を中止したと記録されたプラセボ群の 7 例中 4 例及び setmelanotide 群の 3 例中 1 例は、早期にブリッジング来院を開始したことが理由であった。

表 2.7.6.21-1　被験者の内訳（遺伝子コホート全体）
［スクリーニング集団（ステージ 1）、FAS（ステージ 2）］

	Stage 1	Stage 2		
	Setmelanotide (N = 164) n (%)	Placebo (N = 17) n (%)	Setmelanotide (N = 32) n (%)	All Patients (N = 49) n (%)
Screened	218	–	–	–
Screen Failed	54	–	–	–
Safety Analysis Set	164 (100.0)	–	–	–
Completed Stage 1	100 (61.0)	–	–	–
Enrolled into Stage 2 (FAS)	49 (29.9)	17 (100.0) [a]	32 (100.0)	49 (100.0)
Completed Stage 2 Treatment	–	10 (58.8) [a]	29 (90.6)	39 (79.6)
Discontinued Treatment [b]	64 (39.0)	7 (41.2)	3 (9.4)	10 (20.4)
Adverse event	39 (23.8)	1 (5.9)	0	1 (2.0)
Withdrawal of consent	12 (7.3)	1 (5.9)	0	1 (2.0)
Lost to follow-up	1 (0.6)	0	0	0
Subject Non-Compliance/Protocol Violation(s)	1 (0.6)	0	0	0
Reason = missing	11 (6.7) [c]	5 (29.4) [d]	3 (9.4) [e]	8 (16.3)
Enrolled into Stage 2 (FAS)	–	17 (100.0) [a]	32 (100.0)	49 (100.0)
Ongoing with Bridging Visit(s)	–	12 (70.6)	20 (62.5)	32 (65.3)
Completed Study	–	2 (11.8)	10 (31.3)	12 (24.5)
Discontinued Study [b]	64 (39.0)	3 (17.6)	2 (6.3)	5 (10.2)
Adverse event	41 (25.0)	1 (5.9)	0	1 (2.0)
Withdrawal of consent	15 (9.1)	2 (11.8)	2 (6.3)	4 (8.2)
Subject Non-Compliance/Protocol Violation(s)	3 (1.8)	0	0	0
Reason = missing	5 (3.0) [f]	0	0	0
Rescued during Stage 2	–	3 (17.6) [a]	0	3 (6.1)

Abbreviations: eCRF = electronic case report form; EOT = end of treatment; FAS = full analysis set.
[a] Three patients in the placebo arm (029-002, 054-009, 008-002) were rescued (ie, received open-label setmelanotide) during Stage 2 (at Week 33, ~Week 25, and Week 24, respectively) and completed all visits through the EOT Visit at Week 40 in Stage 2; these patients are classified as placebo in the FAS for all efficacy analyses, despite having received setmelanotide during part of Stage 2 and are classified as setmelanotide in the Safety Analysis Set Enrolled in Stage 2 for safety analyses.
[b] Note that the numbers of patients withdrawing from treatment and withdrawing from the study may not add up across each reason, because some patients did not have a reason for discontinuation (of treatment and/or the study) listed on the eCRF; see footnotes c, d, e, and g below.
[c] Of the 11 patients who discontinued treatment during Stage 1 without a reason, their reasons for discontinuing the study were: adverse event (n = 4), withdrawal of consent (n = 4), subject noncompliance/protocol violation (n = 2), and lost to follow-up (n = 1).
[d] Of the 5 patients in the placebo arm who discontinued treatment during Stage 2 without a reason, their reasons for discontinuing the study were: withdrawal of consent (n = 1) and ongoing in study via bridging visits (n = 4).
[e] Of the 3 patients in the setmelanotide arm who discontinued treatment during Stage 2 without a reason, their reasons for discontinuing the study were: withdrawal of consent (n = 2) and ongoing in study via bridging visits (n = 1).
[f] Of the 5 patients who discontinued the study during Stage 1 without a reason, the reasons for discontinuing treatment were listed for 4 patients as: adverse event (n = 2), withdrawal of consent (n = 1), and lost to follow-up (n = 1).
Source: m5.3.5.4.8, CSR, Table 14.1.1, Table 14.1.1.1

2.7.6.21.2.2　解析したデータセット

ステージ 1 に組み入れられた 164 例全例が setmelanotide を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。

ステージ 2 では 49 例が無作為化され、治験薬（setmelanotide 又はプラセボ）を 1 回以上投与された。これら 49 例全例がステージ 2 安全性解析対象集団及び FAS に含まれた。FAS では、プ

ラセボ群（17 例）又は setmelanotide 群（32 例）に無作為化された被験者を対象とし、ステージ 2 のすべての有効性解析に用いた。ただし、プラセボ群に無作為化された 3 例はステージ 2 期間中に救済治療として setmelanotide 投与を受けたため、ステージ 2 の安全性解析対象集団では setmelanotide 群として解析された。すなわち、ステージ 2 安全性解析集団の内訳は、プラセボ群が 14 例、setmelanotide 群が 35 例となった。

2.7.6.21.2.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ステージ 1 の遺伝子コホート別の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 2.7.6.21-2 に示す。

全般的に、ステージ 1 の安全性解析対象集団では、遺伝学的コホート間で人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は類似していた。各コホートの年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 26.6 歳（16.59 歳）から 32.4 歳（19.01 歳）の範囲であり、18 歳以上 65 歳以下、また女性及び白人が過半数を占めていた。すべての被験者が、組入れ基準に合致する肥満の定義を満たしていた。各コホートの BMI の平均値（SD）は 40.8 kg/m^2（10.02 kg/m^2）から 47.7 kg/m^2（9.73 kg/m^2）の範囲であり、腹囲の平均値（SD）は 119.7 cm（25.44 cm）から 128.5 cm（23.47 cm）の範囲であった。

表 2.7.6.21-2 ステージ 1 の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性（遺伝子コホート別）（安全性解析対象集団）

	SEMA3 Path (N = 90)	**PHIP (N = 16)**	**SIM1 (N = 20)**	**MAGEL2 (N = 10)**	**Other (N = 28)**	**Total (N = 164)**
Age (years)						
n	90	16	20	10	28	164
Mean (SD)	31.1 (17.69)	26.6 (16.59)	28.5 (13.45)	32.4 (19.01)	29.8 (16.87)	30.2 (16.94)
Min, Max	6, 65	7, 58	12, 62	8, 56	7, 63	6, 65
Age Group (years), n (%)						
6 to <12	13 (14.4)	4 (25.0)	0	2 (20.0)	4 (14.3)	23 (14.0)
12 to <18	18 (20.0)	2 (12.5)	7 (35.0)	1 (10.0)	4 (14.3)	32 (19.5)
18 to ≤65	59 (65.6)	10 (62.5)	13 (65.0)	7 (70.0)	20 (71.4)	109 (66.5)
Sex, n (%)						
Male	30 (33.3)	8 (50.0)	5 (25.0)	2 (20.0)	9 (32.1)	54 (32.9)
Female	60 (66.7)	8 (50.0)	15 (75.0)	8 (80.0)	19 (67.9)	110 (67.1)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	17 (18.9)	4 (25.0)	4 (20.0)	4 (40.0)	9 (32.1)	38 (23.2)
Not Hispanic or Latino	73 (81.1)	12 (75.0)	15 (75.0)	6 (60.0)	18 (64.3)	124 (75.6)
Not Reported	0	0	1 (5.0)	0	1 (3.6)	2 (1.2)
Race, n (%)						
Black or African American	10 (11.1)	0	3 (15.0)	1 (10.0)	2 (7.1)	16 (9.8)
American Indian or Alaska Native	2 (2.2)	0	0	0	0	2 (1.2)
Asian	1 (1.1)	0	1 (5.0)	0	0	2 (1.2)
White	69 (76.7)	13 (81.3)	15 (75.0)	7 (70.0)	24 (85.7)	128 (78.0)

	SEMA3 Path (N = 90)	PHIP (N = 16)	SIM1 (N = 20)	MAGEL2 (N = 10)	Other (N = 28)	Total (N = 164)
Other	4 (4.4)	1 (6.3)	0	0	1 (3.6)	6 (3.7)
Not Reported	3 (3.3)	1 (6.3)	1 (5.0)	2 (20.0)	0	7 (4.3)
Baseline BMI (kg/m^2)						
n	90	16	20	10	28	164
Mean (SD)	45.5 (8.76)	40.8 (10.02)	47.7 (9.73)	42.1 (8.26)	46.8 (11.39)	45.3 (9.55)
Min, Max	27.9, 74.1	24.9, 60.1	28.5, 69.9	26.3, 56.2	25.4, 74.5	24.9, 74.5
Baseline Waist Circumference (cm)						
n	90	16	20	10	28	164
Mean (SD)	127.5 (20.23)	119.7 (25.44)	128.5 (23.47)	125.9 (26.81)	127.8 (23.71)	126.8 (22.04)
Min, Max	91.0, 177.0	81.5, 181.5	83.0, 175.4	70.0, 170.0	79.0, 182.3	70.0, 182.3

Abbreviations: BMI = body mass index; cm = centimeters; max = maximum; min = minimum; path = pathway; SD = standard deviation.
Source: m5.3.5.4.8, CSR, Table 14.1.2

2.7.6.21.2.4 曝露状況

すべての遺伝子コホートで、ステージ 1 に setmelanotide の曝露を受けたのは 164 例であった。曝露期間の平均値（SD）は 86.0 日（38.14 日）で、範囲は 1～140 日であった。

ステージ 2 では、すべての遺伝子コホートで治験薬（プラセボ又は setmelanotide）を投与されたのは 49 例であった（表 2.7.6.21-3）。曝露期間はプラセボ群と比較して setmelanotide 群で長い傾向があった。これはステージ 2 の内訳とも一致しており、プラセボ群では setmelanotide 群よりも投与を中止した被験者が多かったことによる。

表 2.7.6.21-3 ステージ 2 の治験薬曝露（すべての遺伝子コホート）
（ステージ 2 安全性解析対象集団）

	Placebo (N = 14)	Setmelanotide (N = 35)	All Patients (N = 49)
Treatment duration (days), n	14	35	49
Mean (SD)	115.0 (63.57)	150.9 (41.60)	140.6 (50.87)
Median	138.5	167.0	166.0
Min, Max	9, 177	35, 197	9, 197

Abbreviations: Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.
Note: Duration of Study Treatment (Days) = Date of last administration, before bridging visit if any – Date of first administration on or after randomization/rescued + 1
Note: Patients 029-002, 054-009, and 008-002 in the placebo group were rescued with setmelanotide open-label treatment during Stage 2. They are classified to the setmelanotide group in “Safety Analysis Set Enrolled in Stage 2”.
Source: m5.3.5.4.8, CSR, Table 14.3.5.1

2.7.6.21.2.5 有効性の結果

2.7.6.21.2.5.1 主要評価項目

全体として、すべての遺伝子コホートで、主要有効性評価項目である「Week 16（ステージ 1 終了時）で BMI がベースラインから 5%以上減少」した被験者は 49 例（29.9%）であった（表 2.7.6.21-4）。レスポンダーの割合が最も高かった遺伝子コホートは PHIP コホートであり、56.3%［95%信頼区間（CI）：29.9～80.2］であった。

その他のレスポンダーの割合が良好であった主な遺伝子には、PLXNA3（66.7%）、SEMA3A（66.7%）、SEMA3E（50.0%）、及び SEMA3F（50.0%）があった。ただし、個々の遺伝子の対象例数が少ないことに注意が必要である。

表 2.7.6.21-4　ベースラインから Week 16（ステージ 1 終了時）までに BMI が 5%以上減少した被験者の割合（遺伝学コホート別及びレスポンダーの割合が 30%以上の特定遺伝子別）（安全性解析対象集団）

Genetic Cohort Gene[a]	Responders		Non-responders[b]
	n (%)	95% CI	n (%)
Overall (N = 164)	49 (29.9)	23.0, 37.5	115 (70.1)
SEMA3 Pathway (N = 90)	28 (31.1)	21.8, 41.7	62 (68.9)
PLXNA2 (N = 9)	3 (33.3)	7.5, 70.1	6 (66.7)
PLXNA3 (N = 3)	2 (66.7)	9.4, 99.2	1 (33.3)
SEMA3A (N = 3)	2 (66.7)	9.4, 99.2	1 (33.3)
SEMA3B (N = 3)	1 (33.3)	0.8, 90.6	2 (66.7)
SEMA3E (N = 6)	3 (50.0)	11.8, 88.2	3 (50.0)
SEMA3F (N = 4)	2 (50.0)	6.8, 93.2	2 (50.0)
SEMA3G (N = 24)	8 (33.3)	15.6, 55.3	16 (66.7)
PHIP (N = 16)	9 (56.3)	29.9, 80.2	7 (43.8)
SIM1 (N = 20)	5 (25.0)	8.7, 49.1	15 (75.0)
MAGEL2 (N = 10)	3 (30.0)	6.7, 65.2	7 (70.0)
Other	Not Analyzed		
RPGRIP1L (N = 3)	1 (33.3)	0.8, 90.6	2 (66.7)
TBX3 (N = 5)	2 (40.0)	5.3, 85.3	3 (60.0)

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval.
[a] Data are shown for those individual genes where at least 30% of patients were responders.
[b] All patients in the Safety Analysis Set who do not have BMI at Week 16 within the pre-defined analysis window were considered as non-responders.
Note: Baseline is defined as the last available measurement taken prior to the start of treatment Stage 1 administration.
Source: m5.3.5.4.8, CSR, Table 14.2.1

2.7.6.21.2.5.2　副次評価項目

ステージ 1 終了時の BMI のベースラインからの平均変化量及び平均変化率（すべての被験者及び 18 歳以上の被験者、遺伝子コホート別）

ステージ 1 終了時（Week 16）の BMI のベースラインからの平均変化量及び平均変化率を、すべての被験者及び 18 歳以上の被験者について全体及び遺伝子コホート別に示した。臨床的に意味のある 5%以上の減少が得られた唯一の遺伝子コホートは PHIP コホート（−6.12%）であった。SEMA3 経路コホートでは、すべての被験者を解析した場合（−4.98%、58 例）、及び 18 歳以上の被験者のみを解析した場合（−4.96%、36 例）ともに、Week 16 までの平均 BMI 減少率は 5%に近い値となった。

ステージ 1 終了時の体重のベースラインからの平均変化量及び平均変化率（18 歳以上の被験者、遺伝子コホート別）

BMI に関するデータと同様に、PHIP コホートの 18 歳以上の被験者は、Week 16 の体重のベースラインからの平均変化率が−5.00%（7 例）であった。また、SEMA3 経路コホートでも平均体

重減少率はほぼ 5%に達した（−4.96%、36 例）。

ステージ 1 終了時の 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、遺伝子コホート別）

臨床的に意味のある改善（Z スコアの 0.2 以上の減少）が得られたのは PHIP コホートのみであった。SIM1 及び MAGEL2 コホートでは、臨床的に意味のある改善に近い結果が得られた。

ステージ 1 終了時の 1 日最大空腹スコア（週間平均値）のベースラインからの平均変化率（12 歳以上の被験者、遺伝子コホート別）

全体集団及び各遺伝子コホートで、1 日最大空腹スコア（週間平均値）のベースラインからの平均減少率は、−23.70%から−56.87%の範囲であった。

ステージ 1 終了時の 1 日最大空腹スコア（週間平均値）がベースラインから 2 点以上減少（改善）した被験者の割合（12 歳以上の被験者、遺伝子コホート別）

全体として、Week 16（ステージ 1 終了時）までに 1 日最大空腹スコアの週間平均値がベースラインから 2 点以上減少した被験者は、遺伝子コホート全体で 49 例（34.8%）であった。最もレスポンダーの割合が高かったのは MAGEL2 コホート及び PHIP コホートであり、それぞれ 62.5%及び 58.3%がレスポンダーの基準を満たした。

2.7.6.21.2.6 薬物動態の結果

薬物動態（PK）解析の目的は、年齢群（6 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上）ごとに、薬物動態の特徴（setmelanotide を様々な用量で 1 日 1 回皮下注射した際のトラフ濃度の経時的変化）を明らかにすることであった。ただし、対象例数が少なかった（一部の来院で観察例数が 3 例未満であった）ため、結果の解釈には注意が必要である。

3.0 mg 用量のみ、C_{trough} が経時的に増加する傾向がみられ、平均最高値（～20 ng/mL）は、年齢群に関係なく、ステージ 2 に参加した被験者で 300 日後に観察された。平均濃度―時間曲線に基づく解析から PK 曝露は用量とともに増加する傾向がみられたが、データのばらつきや対象例数の少なさから、用量比例性について結論を出すことはできなかった。曝露量と被験者の共変量の間には、3.0 mg 用量及び全用量の解析で有意な相関が認められ、体重が増加すると setmelanotide 濃度が減少する傾向がみられた。

2.7.6.21.2.7 安全性の結果

2.7.6.21.2.7.1 有害事象

以下の各項に示す結果は、EOT 時点でのデータベースロックに基づいている。ただし、最終的なデータベースロック（最後の被験者の最終ブリッジング来院後）では、4 例についての EOT 来院前の有害事象データが変更された。これらの変更の詳細は治験総括報告書（CSR）（m5.3.5.4.8、Table 20）に記載しており、本試験で観察された setmelanotide の全体的な安全性プ

ロファイルには影響を与えない。

有害事象の発現状況

ステージ 1 及びステージ 2 の有害事象の発現状況を表 2.7.6.21-5 に示す。

両ステージの大多数の被験者に 1 件以上の有害事象が認められた（ステージ 1：97.6%、ステージ 2：71.4%）。ステージ 2 では、有害事象の発現割合は、プラセボ群（71.4%）と setmelanotide 群（71.4%）で同じであった。全体の治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、ステージ 1 では 95.1%であり、ステージ 2 では setmelanotide 群（51.4%）のほうがプラセボ群（35.7%）よりも高かった。全体で、有害事象のために setmelanotide 投与を中止した被験者は、ステージ 1 で 28.0%であったが、ステージ 2 ではいなかった。重度又は重篤な有害事象の発現割合は、ステージ 1 ではそれぞれ 4.3%及び 3.7%と低く、ステージ 2 ではいずれも認められなかった。

表 2.7.6.21-5 ステージ別の有害事象の発現状況（すべての遺伝子コホート）
［安全性解析対象集団（ステージ 1）、ステージ 2 安全性解析対象集団］

	Stage 1	Stage 2		
	Setmelanotide (N = 164) n (%)	Placebo (N = 14) n (%)	Setmelanotide (N = 35) n (%)	All Patients (N = 49) n (%)
At least 1 TEAE[a]	160 (97.6)	10 (71.4)	25 (71.4)	35 (71.4)
At least 1 TEAE related to study drug	156 (95.1)	5 (35.7)	18 (51.4)	23 (46.9)
At least 1 serious TEAE	6 (3.7)	0	0	0
At least 1 serious TEAE related to study drug	3 (1.8)	0	0	0
At least 1 CTCAE Grade 3 or higher TEAE	7 (4.3)	0	0	0
At least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	46 (28.0)	0	0	0
At least 1 TEAE leading to study drug discontinuation related to study drug	41 (25.0)	0	0	0

Abbreviations: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE = treatment-emergent adverse event
[a] The number of patients with at least 1 TEAE in Stage 2 changed between the EOT database lock and the final database lock (refer to CSR, Section 12.2). The source summary table for Stage 2 (Table 14.3.1.1) is based on the EOT database lock; whereas, the numbers in the table above have been corrected based on the final database lock.
Note: A TEAE in Stage 1 is defined as any event that happens on or after the date of the first study treatment administration during Stage 1 and prior to the first study treatment administration of Stage 2 if the patient enrolls in Stage 2; a TEAE in Stage 2 is defined as any event that happens on or after the date of the first study treatment administration during Stage 2 and within 30 days of the last study treatment administration of Stage 2 or prior to the first bridging visit date, whichever occurs first.
Note: Any AE missing relationship was imputed as ‘related’, and any AE missing the CTCAE grade was imputed as ‘Grade 3 – Severe’.
Note: Three patients randomized to the placebo group were rescued with open-label setmelanotide during Stage 2. They were classified to the setmelanotide group in “Safety Analysis Set Enrolled in Stage 2”.
Source: m5.3.5.4.8, CSR, Table 14.3.1, Table 14.3.1.1

比較的よくみられた有害事象

ステージ 1 又はステージ 2 で 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.21-6 に示す。

ステージ 1 では、1 件以上の有害事象が認められた被験者の割合は 97.6%（160/164 例）であった。最も多く報告された有害事象は皮膚色素過剰（130 例、79.3%）であり、次いで悪心（75

例、45.7%)、注射部位紅斑（62 例、37.8%）であった。

ステージ 2 では、有害事象が認められた被験者の割合は、setmelanotide 群とプラセボ群で同じであった。Setmelanotide 群でプラセボ群よりも 2 例以上多く報告された有害事象は、皮膚色素過剰［プラセボ群：1 例（7.1%)、setmelanotide 群：7 例（20.0%)］、メラノサイト性母斑［プラセボ群：2 例（14.3%)、setmelanotide 群：7 例（20.0%)］、上咽頭炎［プラセボ群：1 例（7.1%)、setmelanotide 群：4 例（11.4%)］、悪心及び頭痛［setmelanotide 群：各 4 例（11.4%)］、嘔吐［setmelanotide 群：3 例（8.6%)］、並びに下痢［setmelanotide 群：2 例（5.7%)］であった。

表 2.7.6.21-6　ステージ 1 の 5%以上又はステージ 2 の 5%以上に発現した SOC 及び PT 別の有害事象（すべての遺伝子コホート）［安全性解析対象集団（ステージ 1)、ステージ 2 安全性解析対象集団］

System Organ Class Preferred Term	Stage 1	Stage 2		
	Setmelanotide (N = 164) n (%)	Placebo (N = 14) n (%)	Setmelanotide (N = 35) n (%)	All Patients (N = 49) n (%)
Patients with at least 1 TEAE	160 (97.6)	10 (71.4)	25 (71.4)	35 (71.4)
皮膚および皮下組織障害	135 (82.3)	4 (28.6)	13 (37.1)	17 (34.7)
皮膚色素過剰	130 (79.3)	1 (7.1)	7 (20.0)	8 (16.3)
そう痒症	11 (6.7)	0	0	0
発疹	10 (6.1)	0	0	0
皮膚変色	1 (0.6)	2 (14.3)	1 (2.9)	3 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	112 (68.3)	4 (28.6)	6 (17.1)	10 (20.4)
注射部位紅斑	62 (37.8)	2 (14.3)	1 (2.9)	3 (6.1)
注射部位そう痒感	49 (29.9)	0	1 (2.9)	1 (2.0)
注射部位硬結	47 (28.7)	2 (14.3)	1 (2.9)	3 (6.1)
注射部位疼痛	46 (28.0)	1 (7.1)	0	1 (2.0)
疲労	29 (17.7)	1 (7.1)	0	1 (2.0)
注射部位内出血	22 (13.4)	0	0	0
注射部位浮腫	20 (12.2)	0	1 (2.9)	1 (2.0)
注射部位変色	10 (6.1)	0	0	0
注射部位反応	9 (5.5)	0	1 (2.9)	1 (2.0)
胃腸障害	101 (61.6)	3 (21.4)	12 (34.3)	15 (30.6)
悪心	75 (45.7)	0	4 (11.4)	4 (8.2)
嘔吐	42 (25.6)	0	3 (8.6)	3 (6.1)
下痢	22 (13.4)	0	2 (5.7)	2 (4.1)
便秘	4 (2.4)	2 (14.3)	2 (5.7)	4 (8.2)
腹痛	13 (7.9)	2 (14.3)	2 (5.7)	4 (8.2)
口唇色素沈着	9 (5.5)	0	1 (2.9)	1 (2.0)
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）	53 (32.3)	2 (14.3)	8 (22.9)	10 (20.4)
メラノサイト性母斑	52 (31.7)	2 (14.3)	7 (20.0)	9 (18.4)
神経系障害	51 (31.1)	0	7 (20.0)	7 (14.3)
頭痛	43 (26.2)	0	4 (11.4)	4 (8.2)
感染症および寄生虫症	49 (29.9)	5 (35.7)	7 (20.0)	12 (24.5)
上咽頭炎	14 (8.5)	1 (7.1)	4 (11.4)	5 (10.2)
精神障害	41 (25.0)	0	0	0
リビドー亢進	15 (9.1)	0	0	0
性的興奮障害	11 (6.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	31 (18.9)	0	3 (8.6)	3 (6.1)

System Organ Class Preferred Term	Stage 1	Stage 2		
	Setmelanotide (N = 164) n (%)	Placebo (N = 14) n (%)	Setmelanotide (N = 35) n (%)	All Patients (N = 49) n (%)
外陰腟不快感	10 (6.1) [a]	0	0	0
自発陰茎勃起	6 (3.7) [b]	0	0	0
勃起増強	4 (2.4) [c]	0	1 (2.9) [d]	1 (2.0) [e]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (13.4)	0	2 (5.7)	2 (4.1)
咳嗽	13 (7.9)	0	0	0

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] Using the denominator of N = 110 females, the percentage of patients with vulvovaginal discomfort is 9.1%.
[b] Using the denominator of N = 54 males, the percentage of patients with spontaneous penile erection is 11.1%.
[c] Using the denominator of N = 54 males, the percentage of patients with erection increased is 7.4%.
[d] Using the denominator of N = 14 males, the percentage of patients with erection increased is 7.1%.
[e] Using the denominator of N = 22 males, the percentage of patients with erection increased is 4.5%.
Note: A TEAE in Stage 1 is defined as any event that happens on or after the date of the first study treatment administration during Stage 1 and prior to the first study treatment administration of Stage 2 if patient enrolls in Stage 2; a TEAE in Stage 2 is defined as any event that happens on or after the date of the first study treatment administration during Stage 2 and within 30 days of the last study treatment administration of Stage 2 or prior to the first bridging visit date, whichever occurs first.
Note: Three patients randomized to the placebo group were rescued with open-label setmelanotide during Stage 2. They were classified to the setmelanotide group in “Safety Analysis Set Enrolled in Stage 2”.
Source: m5.3.5.4.8, CSR, Table 14.3.1.2 and Table 14.3.1.2.1

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のうち多く認められた事象は、皮膚色素過剰、注射部位関連事象、悪心及び嘔吐、並びにメラノサイト性母斑であった。これは本試験の全体的な有害事象プロファイルと一致しており、注射部位関連事象を除いて、これらの治験薬と関連のある有害事象は setmelanotide 群でより多く認められた。注射部位関連事象については、プラセボ群でより多く認められた。

また、頭痛も setmelanotide 群でより多く報告され、治験薬と関連のある有害事象として一般的であった。性的興奮障害（例：リビドー亢進、自発陰茎勃起、勃起増強、性的興奮障害）も、setmelanotide 群でまれに報告された。

重症度別の有害事象

重症度が重度（グレード 3 以上）の有害事象は、ステージ 1 では発現割合が低く（7/164 例、4.3%）、ステージ 2 では認められなかった。重症度が重度の有害事象のうち、唯一 2 例以上に発現した事象はうつ病（2 例）であり、他のすべての事象は各 1 例の発現であった。

死亡

本試験では死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象

ステージ 1 では、重篤な有害事象は 6 例（3.7%）に 7 件認められた。ステージ 2 では重篤な有害事象は認められなかった。ブリッジング来院期間（ステージ 2 の EOT 後）に追加の重篤な有害事象が 1 件発生したが、本事象は治験責任医師により setmelanotide との関連はないと判断された。治験薬と関連のある重篤な有害事象には、うつ病（2 例）及び喘息（1 例）が含まれ

た。注目すべき点として、重篤なうつ病が発生した被験者のうち 1 例には既往歴としてうつ病があり、強い注射部位疼痛のため投与を中止した。もう 1 例にはうつ病の既往歴がなく、明確な誘因も確認されなかった。重篤な喘息は、Day 27 の setmelanotide の注射後約 10 分で発現し、その後 Day 33 に setmelanotide の投与を再開したところ、再び喘息の有害事象が発現し、setmelanotide の中止に至った。

その他の重要な有害事象

ステージ 1 では、有害事象により setmelanotide の投与を中止した被験者は 46 例（28.0%）であった。ステージ 2 では、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。Setmelanotide の投与中止に至った有害事象のうち、最も多く報告された事象は皮膚色素過剰（8.5%）であり、次いで悪心（6.1%）、及び疲労（5.5%）であった。

特に注目すべき事象

本試験の治験実施計画書では、特に注目すべき事象は定義していなかった。しかし、setmelanotide の既知の安全性プロファイルを踏まえ、試験期間中の特定の時点で、包括的な皮膚検査、注射部位の観察、及び性的興奮障害の評価を実施した。

注射部位評価

ステージ 1 の登録時来院では、評価されたすべての項目（紅斑、浮腫、硬結、痒み、痛み又は圧痛、その他）について、大多数の被験者に反応は認められなかった。一方で、軽度の紅斑が 18.9%、軽度の浮腫が 3.1%、軽度の硬結が 8.8%、軽度の痒みが 12.6%、軽度の痛み又は圧痛が 4.4%、軽度のその他の反応が 3.8%に認められた。また、中等度の紅斑が 1 例、中等度のその他の反応が登録時に 1 例に認められた。

ステージ 2 に登録された被験者についても、ベースライン（ステージ 1 登録時）データはステージ 1 の全体集団のデータと同様であった。

皮膚検査

ベースラインで臨床的に意味のある異常皮膚所見が認められた被験者は 8 例（4.9%）であったが、ステージ 1 で setmelanotide 投与を 16 週間行った後には 15 例（13.9%）に増加した。臨床的に意味のある所見が認められた部位は、ベースライン及び Week 16 で散在していた。

ステージ 2 に登録した被験者のうち、ベースライン（ステージ 1 の投与前）で臨床的に意味のある異常皮膚所見が認められたのは 1 例（setmelanotide 群、2.9%）であった。Week 40 では、臨床的に意味のある異常皮膚所見が認められた被験者は 2 例（いずれも setmelanotide 群、6.5%）であった。

性的興奮障害

男性の性機能の変化については、性欲の増加（ステージ 1 で 5 例）、勃起頻度の変化［ステージ 1 で 8 例、ステージ 2（setmelanotide 群）で 1 例］、性的興奮の変化［ステージ 1 で 2 例、ス

テージ 2（setmelanotide 群）で 1 例]、自然勃起（ステージ 1 で 1 例）及び勃起達成能力の低下（ステージ 1 で 1 例）が認められた。

女性の性機能の変化については、クリトリス感受性の変化（ステージ 1 で 9 例）、性欲の増加（ステージ 1 で 11 例）、性欲の低下（ステージ 1 で 5 例）、その他の性欲変化（ステージ 1 で 2 例）、性的興奮の変化［ステージ 1 で 12 例、ステージ 2（setmelanotide 群）で 1 例］、膣の充血（ステージ 1 で 2 例）、膣分泌物の変化（ステージ 1 で 1 例）及び膣の不快感（ステージ 1 で 1 例）が認められた。

2.7.6.21.2.7.2 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、心電図結果、血圧、心拍数、その他のバイタルサイン、又は自殺傾向若しくはうつ症状について、系統的な影響は認められなかった。ブリッジング来院からの安全性データのレビューでも、安全性に関する傾向又は兆候は特定されなかった。

2.7.6.21.3 結論

SEMA3 経路の特定遺伝子及び PHIP 遺伝子に変異を有する肥満被験者を対象に setmelanotide を投与したとき、最も強力かつ一貫した有効性の結果を示した。

全体として、MC4R 経路に関与する特定の遺伝子に変異を有する肥満被験者集団に setmelanotide を QD 投与したときの忍容性は良好であった。本試験で観察された安全性プロファイルは、これまで POMC、PCSK1、LEPR 欠損型肥満、バルデー・ビードル症候群、又は視床下部性肥満の被験者を対象とした setmelanotide の臨床試験で認められたものと一致しており、新たな安全性上の所見は本試験では認められなかった。

したがって、これらすべてのデータは、MC4R 経路の特定の遺伝子変異が原因と考えられ、他に治療選択肢のない肥満患者を対象とした setmelanotide の研究を継続することを支持する。

報告書の日付

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日