

*2023年2月改訂（第2版）
2022年5月改訂

グレリン様作用薬
アナモレリン塩酸塩錠

日本標準商品分類番号 873999

貯 法：室温保存 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
有効期間：4年

エドルミズ錠50mg

ADLUMIZ® Tablets

承認番号	30300AMX00003000
販売開始	2021年4月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤はがん悪液質の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与すること。また、本剤投与開始に先立ち、患者又はその家族に本剤のベネフィット及びリスクを十分説明し、理解したことを確認した上で投与を開始すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

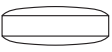
- 1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2 うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.3 心筋梗塞又は狭心症のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.4 高度の刺激伝導系障害（完全房室ブロック等）のある患者〔本剤はナトリウムチャネル阻害作用を有するため、刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。〕
- * 2.5 次の薬剤を投与中の患者：クラリスロマイシン、イトラコナゾール、ポリコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤、エンシトレルビル フマル酸〔10.1 参照〕
- 2.6 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）のある患者〔本剤の体内からの消失には主に肝臓が寄与しているため、血中濃度が上昇し、刺激伝導系抑制があらわれるおそれがある。〕〔11.1.1、16.7.2 参照〕
- 2.7 消化管閉塞等、消化管の器質的異常による食事の経口摂取が困難な患者〔5.4 参照〕

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1錠中 アナモレリン塩酸塩 50mg
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

剤 形	フィルムコーティング錠		
	表面	裏面	側面
外 形			
直径(mm)	約 14.1		
短径(mm)	約 6.6		
厚さ(mm)	約 5.2		
質量(mg)	約 364		
色 調	薄い黄色		

4. 効能又は効果

下記の悪性腫瘍におけるがん悪液質
非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

- 1 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌のがん悪液質患者に使用すること。

- 5.2 栄養療法等で効果不十分ながん悪液質の患者に使用すること。

- 5.3 6ヵ月以内に5%以上の体重減少と食欲不振があり、かつ以下の①～③のうち2つ以上を認める患者に使用すること。

①疲労又は倦怠感

②全身の筋力低下

③CRP 値 0.5mg/dL 超、ヘモグロビン値 12g/dL 未満又はアルブミン値 3.2g/dL 未満のいずれか1つ以上

- 5.4 食事の経口摂取が困難又は食事の消化吸収不良の患者には使用しないこと。〔2.7 参照〕

- 5.5 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた患者背景、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

（参考）

①疲労又は倦怠感、②全身の筋力低下については、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 日本語版 JCOG 訳を参考に評価を行い、Grade1 以上を症状の目安とする。なお、筋力低下については、握力や歩行速度、椅子立ち上がりなどの指標も参考に評価を行うこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはアナモレリン塩酸塩として 100mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 食事の影響を避けるため本剤は空腹時に服用し、本剤服用後 1 時間は食事をしないこと。〔16.2.2 参照〕
- 7.2 本剤投与により体重増加又は食欲改善が認められない場合、投与開始 3 週後を目途に原則中止すること。
- 7.3 12 週間を超える本剤の投与経験はなく、体重、問診により食欲を確認する等、定期的に投与継続の必要性を検討すること。〔17.1.1、17.1.2 参照〕

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤はナトリウムチャネル阻害作用を有するため刺激伝導系に抑制的に作用する。本剤投与により心電図異常（顕著な PR 間隔又は QRS 幅の延長、QT 間隔の延長等）があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は、心電図、脈拍、血圧、心胸比、電解質等を定期的に測定し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤投与初期には特に注意すること。〔9.1.3-9.1.5、11.1.1、17.1.1、17.1.2 参照〕
- 8.2 高血糖があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血糖値や尿糖の測定を行うこと。〔9.1.7、11.1.2 参照〕
- 8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。〔11.1.3 参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 基礎心疾患（弁膜症、心筋症等）のある患者
心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。

- 9.1.2 心筋梗塞又は狭心症の既往のある患者
心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。

9. 1. 3 刺激伝導系障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等）のある患者
本剤はナトリウムチャネル阻害作用を有するため、刺激伝導系に抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]
9. 1. 4 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者
QT 間隔延長が起こるおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]
9. 1. 5 電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）のある患者
刺激伝導系抑制があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]
9. 1. 6 アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
アントラサイクリン系薬剤には、蓄積性の心毒性があるため重篤な副作用を起こすおそれがある。
9. 1. 7 糖尿病患者
血糖値を上昇させることがある。[8.2、11.1.2 参照]
9. 3 肝機能障害患者
9. 3. 1 軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）のある患者
中程度の CYP3A4 阻害剤を併用する場合は、特に注意すること。本剤の体内からの消失には主に肝臓が寄与しているため、血中濃度が上昇し、刺激伝導系抑制があらわれるおそれがある。また、中程度の CYP3A4 阻害剤の併用により、本剤の代謝が阻害され、更に血中濃度が上昇するおそれがある。[10.2、11.1.1、16.7.2 参照]
9. 5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。マウスへのグレリンあるいはグレリンアナログの投与により胚発生の遅延、胎児体重の低値、妊娠率の低下、胎児数の減少が認められている¹²⁾。また、本剤の胎盤通過性は不明であるが、脂溶性が高いこと、弱塩基性であること等を考慮すると、胎盤を通過する可能性がある。
9. 6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明であるが、脂溶性が高いこと、弱塩基性であること等を考慮すると、乳汁中に移行する可能性がある。
9. 7 小児等
小児等に対する臨床試験は実施していない。
9. 8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。[16.4 参照]

10. 1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
* クラリスロマイシン クラリシッド イトラコナゾール イトリゾール ポリコナゾール ブイフェンド リトナビル含有製剤 ノービア コピシスタット含有製剤 スタリビルド エンシトレルビル フマル酸 ゾコーバ [2.5 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する強い阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

10. 2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗不整脈薬 ピルシカイニド塩酸塩水和物等	これらの薬剤の催不整脈作用が増強されるおそれがある。	本剤はナトリウムチャネル阻害作用を有するため、これらの薬剤との併用により、催不整脈作用が増強される可能性がある。
β遮断剤 アテノロール等	過度の心機能抑制作用があらわれることがある。	両剤の陰性変力作用と変伝導作用により相互に心機能抑制作用を増強するおそれがある。
心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	これらの薬剤の心毒性が増強されるおそれがある。	本剤はナトリウムチャネル阻害作用を有するため、これらの薬剤との併用により、心毒性が増強される可能性がある。
* QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン等	QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤の刺激伝導系抑制作用により、これらの薬剤の QT 間隔延長作用が増強するおそれがある。
中程度の CYP3A4 阻害剤 エリスロマイシン、 ジルチアゼム、 ホスアンプレナビル、 イマチニブ等 [9.3.1、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン、 リファンピシン、 フェニトイン、 セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 [16.7.1 参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 刺激伝導系抑制（10.7%）

心電図異常（顕著な PR 間隔又は QRS 幅の延長、QT 間隔の延長等）、房室ブロック、頻脈、徐脈、動悸、血圧低下、上室性期外収縮等があらわれることがある。[2.6、8.1、9.1.3-9.1.5、9.3.1 参照]

11. 1. 2 高血糖（4.3%）、糖尿病の悪化（4.3%）

口渇、頻尿等の症状の発現に注意し、必要に応じてインスリン、経口血糖降下薬の投与や本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.7 参照]

11. 1. 3 肝機能障害 (6.4%)

AST、ALT、ALP、 γ -GTP、血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]

11. 2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害			リンパ球減少
耳及び迷路障害			突発性難聴
内分泌障害			ACTH増加
眼障害			眼充血、霧視、眼球乾燥症
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛	齲歯、胃腸出血、口内炎、嘔吐、腹部膨満、口唇炎、食道痛
全身障害		倦怠感、浮腫、発熱	無力症、胸痛、顔面浮腫、口渇、異常感、熱感
感染症			歯肉炎、咽頭炎
代謝及び栄養障害		耐糖能障害、尿中ブドウ糖陽性	高トリグリセリド血症、コレステロール減少、コレステロール増加、カリウム増加、ナトリウム減少、トリグリセリド増加
筋骨格系及び結合組織障害			筋力低下、脊柱管狭窄症、筋痙攣
精神・神経系障害		頭痛	意識消失、譫妄、浮動性めまい、味覚異常、末梢性ニューロパチー、傾眠、不眠症
腎及び尿路障害		尿蛋白	尿中血陽性
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			呼吸困難、胸水
皮膚及び皮下組織障害		発疹、多汗症	そう痒症、冷汗、皮膚剥脱
血管障害		高血圧、ほてり	血圧上昇
その他	グリコヘモグロビン増加	血中ブドウ糖増加、LDH増加	女性化乳房、前立腺炎

14. 適用上の注意

14. 1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

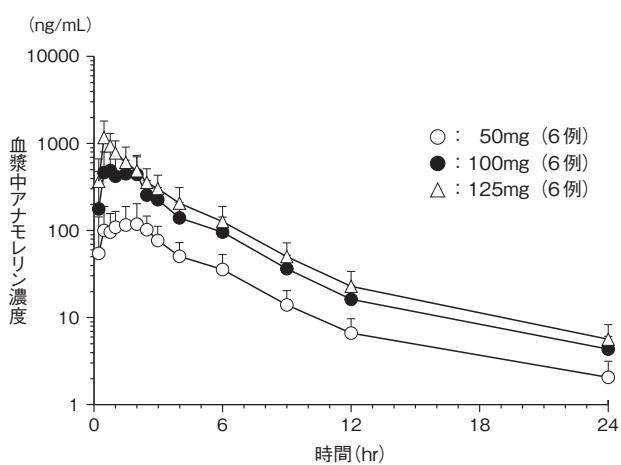
16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 単回投与

日本人健康成人（6例）に本剤50~125mg^注を空腹時に単回経口投与したときのアナモレリンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。なお、本剤50~125mg^注の範囲で用量比以上の曝露の増加が認められた³⁾。

本剤を空腹時に単回経口投与したときのアナモレリンの血漿中濃度推移図



本剤を空腹時に単回経口投与したときのアナモレリンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
50 (6例)	176 ± 63	1.8 (0.50, 2.5)	639 ± 263	9.2 ± 1.0
100 (6例)	707 ± 307	0.75 (0.50, 2.0)	1970 ± 890	8.8 ± 0.9
125 (6例)	1230 ± 590	0.50 (0.25, 0.75)	2900 ± 1200	8.2 ± 0.7

平均値 ± 標準偏差、Tmaxは中央値（最小値、最大値）

16. 1. 2 反復投与

日本人健康成人（6例）に本剤50~150mg^注を1日1回空腹時に反復経口投与したときの投与7日目におけるアナモレリンの薬物動態パラメータを以下に示す。血漿中アナモレリン濃度は投与7日目以内に定常状態に達した。なお、本剤50~150mg^注の範囲で用量比以上の曝露の増加が認められた⁴⁾。

本剤を1日1回空腹時に反復経口投与したときのアナモレリンの血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
50 (6例)	158 ± 53	2.0 (0.50, 4.0)	574 ± 132	9.4 ± 0.7
100 (6例)	629 ± 203	0.88 (0.50, 1.5)	1880 ± 430	9.4 ± 0.6
125 (6例)	835 ± 362	0.75 (0.50, 1.0)	2320 ± 780	9.2 ± 0.4
150 (6例)	891 ± 216	0.88 (0.75, 4.0)	2940 ± 1170	9.6 ± 1.8

平均値 ± 標準偏差、Tmaxは中央値（最小値、最大値）

16. 1. 3 がん悪液質患者における血漿中濃度

(1) 国内臨床試験（ONO-7643-04 試験）

日本人非小細胞肺癌のがん悪液質患者83例に、本剤100mgを1日1回空腹時に12週間経口投与したときのアナモレリンの血漿中濃度を以下に示す⁵⁾。

本剤を1日1回空腹時に反復経口投与したときのアナモレリンの血漿中濃度 (ng/mL)

投与量 (mg)	投与開始日	投与期1週、3週又は6週 ^{a)}			
	投与1時間後	投与前	投与1時間後	投与4~6時間後	
100	83例	76例	76例	76例	
	1130 ± 990	26.1 ± 25.2	1120 ± 922	385 ± 324	

平均値 ± 標準偏差

a) 被験者は投与期1週、3週又は6週のいずれかの日に治験薬投与前、投与1時間後、投与4~6時間後に採血することとされた。

(2) 国内臨床試験 (ONO-7643-05 試験)

日本人大腸癌、胃癌又は膵癌のがん悪液質患者49例に、本剤100mgを1日1回空腹時に12週間経口投与したときのアナモレリンの血漿中濃度を以下に示す⁶⁾。

本剤を1日1回空腹時に反復経口投与したときのアナモレリンの血漿中濃度 (ng/mL)

投与量 (mg)	投与開始日	投与期1週、3週又は6週 ^{a)}		
	投与 1時間後	投与前	投与 1時間後	投与 4～6時間後
100	49例	44例	44例	43例
	761±703	20.5±18.4	711±559	287±248

平均値±標準偏差

a) 被験者は投与期1週、3週又は6週のいずれかの日に治験薬投与前、投与1時間後、投与4～6時間後に採血することとされた。

16. 2 吸収

16. 2. 1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人 (8例) に本剤100mgを単回経口投与又は本剤10mg^{注)}を単回静脈内投与したとき、アナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティは37.0%であった⁷⁾ (外国人データ)。

16. 2. 2 食事の影響

日本人健康成人 (7例) に本剤50mg^{注)}を空腹時、食事開始前1時間又は食事終了後2時間に単回経口投与した。食事開始前1時間に投与したときのアナモレリンのCmax及びAUC_{0-∞}は、空腹時と比較してそれぞれ1.09及び0.80倍であり、臨床上的問題となる影響は認められなかった。一方、食事終了後2時間に投与したときのアナモレリンのCmax及びAUC_{0-∞}は、空腹時と比較してそれぞれ0.31及び0.49倍に低下し、食事の影響が認められた⁴⁾。[7.1 参照]

16. 3 分布

本剤のヒト血漿中蛋白結合率は97.3～98.3%、主結合蛋白はα1-酸性糖蛋白 (AGP) であった (*in vitro*)⁸⁾。

16. 4 代謝

本剤の主代謝酵素はCYP3A4であった (*in vitro*)⁹⁾。[10. 参照]

16. 5 排泄

健康成人 (8例) に¹⁴C-アナモレリン塩酸塩25mgを単回経口投与したとき、投与放射能の92～93%が糞中に、残り7～8%が尿中に排泄された。尿中には投与放射能の1%が未変化体として排泄された¹⁰⁾。本剤の体内からの消失には主に肝臓が寄与していると考えられる (外国人データ)。

16. 6 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 腎機能障害患者

日本人及び外国人のがん悪液質患者における母集団薬物動態 (PPK) 解析 [腎機能正常者^{*1} (159例)、腎機能障害患者^{*1} (軽度169例、中等度71例、重度5例)] の結果、eGFRはアナモレリンのCL/Fに影響を及ぼす共変量ではなかった¹¹⁾。

^{*1} eGFRによる分類 (正常: eGFR≥90mL/min/1.73m²、軽度: 60≤eGFR<90mL/min/1.73m²、中等度: 30≤eGFR<60mL/min/1.73m²、重度: eGFR<30mL/min/1.73m²)

16. 7 薬物相互作用

16. 7. 1 リファンピシン

健康成人 (16例) にリファンピシン (強いCYP3A4の誘導剤) 600mgを1日1回7日間反復経口投与時に本剤100mgを併用経口投与したとき、単剤投与時と比較してアナモレリンのCmax及びAUC_{0-∞}はそれぞれ0.43及び0.32倍に低下した¹²⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

16. 7. 2 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション

生理学的薬物動態モデルを用いて推定された肝機能障害の重症度別の肝機能障害及び中程度のCYP3A4阻害剤併用による血漿中アナモレリンの曝露量の上昇倍率をもとに、代表的な背景を有するがん悪液質患者^{*}が肝機能障害を有しかつ中程度のCYP3A4阻害剤を併用したときの曝露量を予測した。

中等度以上の肝機能障害患者のCmax及びAUC_{tau}は、これまで経験したCmax及びAUC_{tau}の範囲 (それぞれ3,670ng/mL及び14,100ng・h/mL、いずれもベイズ推定に基づく予測値) を超える可能性があることが示された。[2.6、10.2、9.3.1 参照]

※: PPK解析において、体重及びAGP濃度が共変量となったことから、体重が38.6kg (PPK解析に供した集団における体重の5%値) 及びAGP濃度が242mg/dL (AGP濃度の95%値) の背景を有するがん悪液質患者の定常状態時のCmax及びAUC_{tau}の予測値 (それぞれ2,300ng/mL及び6,820ng・h/mL) を、代表的な背景を有する患者の曝露量とした。

肝機能障害を有するがん悪液質患者における中程度のCYP阻害剤の非併用及び併用時の曝露量の予測値

肝機能障害	中程度のCYP3A4阻害剤	定常状態時のCmaxの予測値 (ng/mL)	定常状態時のAUC _{tau} の予測値 (ng・h/mL)
軽度	非併用	2300	8870
	併用	3220	13600
中等度	非併用	3680	15700
	併用	4600	21800
重度	非併用	4140	20500
	併用	4830	26600

16. 7. 3 その他

(1) *In vitro* 試験成績

- ・本剤はCYP3A4を阻害し、CYP3A4を誘導した^{13,14)}。
- ・本剤はP-gp及びOATP1B3の基質である¹⁵⁾。
- ・本剤はMATE1を阻害した¹⁵⁾。

(2) ケトコナゾール

健康成人 (12例) にケトコナゾール (強いCYP3A4の阻害剤) 200mgを12時間間隔で3回経口投与時に本剤25mg^{注)}を併用経口投与したとき、単剤投与時と比較してアナモレリンのCmax及びAUC_{0-∞}はそれぞれ3.12及び3.22倍に上昇した¹⁶⁾ (外国人データ)。

(3) ミダゾラム (経口製剤、国内未承認)

健康成人 (8例) に本剤75mg^{注)}を1日1回6日間反復経口投与時にCYP3A4の基質であるミダゾラム (単剤投与時: 6mg、本剤との併用時: 3mg) を併用経口投与したとき、単剤投与時と比較してミダゾラムの投与量で補正したCmax及びAUC_{0-∞}はそれぞれ1.28及び0.98倍であった¹⁷⁾ (外国人データ)。

(4) パロキシセチン

健康成人 (16例) にパロキシセチン (強いCYP2D6の阻害剤) 20mgを1日1回11日間反復経口投与時に本剤100mgを併用経口投与したとき、単剤投与時と比較してアナモレリンのCmax及びAUC_{0-∞}はそれぞれ1.28及び0.87倍であり、パロキシセチンの臨床上的問題となる影響は認められなかった¹²⁾ (外国人データ)。

(5) パントプラゾール

健康成人 (12例) にパントプラゾール40mgを2回静脈内投与時に本剤25mg^{注)}を併用経口投与したとき、単剤投与時と比較してアナモレリンのCmax及びAUC_{0-∞}はそれぞれ1.21及び1.06倍であり、パントプラゾール併用による胃内pH上昇はアナモレリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった¹⁸⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアナモレリン塩酸塩として100mgを1日1回、空腹時に経口投与する。」である。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国内臨床試験 (ONO-7643-04 試験)

日本人非小細胞肺癌^{注1)} のがん悪液質患者^{注2)} 173例 (本剤83例、プラセボ90例) を対象に、本剤100mg又はプラセボを1日1回空腹時に12週間経口投与した。主要評価項目である除脂肪体重 (LBM) のベースラインからの12週間の

平均変化量は以下のとおりであり、本剤のプラセボに対する有意差が示された ($p < 0.0001$)¹⁹⁾。また、安全性評価対象となった83例中34例 (41.0%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は、第一度房室ブロック5例 (6.0%)、発疹5例 (6.0%) であった。

注1) 化学放射線療法の適応となるIII期又は根治照射不能なIII/IV期又は術後再発、かつPerformance Statusが2以下の患者

注2) 6ヵ月以内に5%以上の体重減少と食欲不振が認められ、かつ以下の4項目のうち2つ以上を満たす患者

①疲労又は倦怠感、②全身筋力低下、③上腕筋囲 (cm) < 10パーセントイル、④CRP値0.5mg/dL超、Hb値12g/dL未満、アルブミン値3.2g/dL未満のいずれか

	プラセボ群 (90例)	本剤100mg群 (82例)
ベースラインのLBM値(kg) (平均値±標準偏差)	37.06 ± 6.34	38.77 ± 7.04
ベースラインからの12週間の平均変化量(kg) (最小二乗平均値±標準誤差)	-0.17 ± 0.17 ^{b)}	1.38 ± 0.18 ^{c)}
プラセボ群との群間差 ^{a)} (kg) [95%信頼区間]	-	1.56 ^{c)} [1.11, 2.00]
p値 ^{d)}	-	<0.0001

a) 投与群、時点 (週) 及び体重減少の程度 (5%以上10%以下、10%超) を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析

b) ベースライン及び治験薬投与後の値がない7例を除いた83例のデータ

c) ベースライン及び治験薬投与後の値がない9例を除いた73例のデータ

d) 有意水準両側5%

なお、心機能に関する中止基準、休薬基準及び注意喚起基準は以下のとおりであり、本剤投与群で中止基準に該当したのは1.2% (1/83例、理由⑦)、休薬基準に該当したのは3.6% (3/83例、理由②が2例及び④が1例) 及び注意喚起基準に該当したのは16.9% (14/83例、理由①が6例、②が2例及び③が6例) であった。[7.3、8.1 参照]

(心機能に関する中止基準)

以下のいずれかの基準に該当した患者

- ①狭心症又は心筋梗塞を発症した患者
- ②第Ⅱ度又はⅢ度の房室ブロックが認められた患者
- ③心拍数40回/分未満の洞性徐脈、洞房ブロック、洞不全症候群が認められた患者
- ④完全左脚ブロック、高度な軸偏位を伴う完全右脚ブロック、重度の心室期外収縮 (多源性、2連発以上又はR on T現象) が認められた患者
- ⑤うっ血性心不全が認められた患者、又は心機能の低下が認められた患者
- ⑥前ショック状態など高度の血圧低下が認められた患者
- ⑦CTCAE v4.0JのGrade 3以上かつコントロール不良の胸水貯留、若しくは心嚢液貯留が認められた患者
- ⑧心機能に関する休薬基準に該当して休薬し、投与再開時に再度休薬基準に該当した患者

(心機能に関する休薬基準)

以下のいずれかの基準に該当した患者

- ①PR間隔が280msを超え、投与開始日の投与前値と比較して25%以上延長した場合
- ②QRS幅が120msを超え、投与開始日の投与前値と比較して25%以上延長した場合
- ③院内測定収縮期血圧あるいは自己測定収縮期血圧がそれぞれのベースライン値から20%以上低下し、強いめまいや動悸などの症状を自覚した場合
- ④不整脈に伴うと考えられる強いめまいや動悸などの症状を自覚した場合

(心機能に関する注意喚起基準)

以下のいずれかの基準に該当した患者

- ①PR間隔が200msを超え、投与開始日の投与前値と比較して25%以上延長した場合

②QRS幅が100msを超え、投与開始日の投与前値と比較して25%以上延長した場合

③QTcB若しくはQTcFが480ms以上となった場合

(心電図等の測定頻度)

心電図等の測定頻度は以下のとおりである。

①心電図、脈拍、血圧：本剤の投与開始前、投与開始1週及び投与開始3週毎

②電解質：本剤の投与開始前及び投与開始3週毎

17. 1. 2 国内臨床試験 (ONO-7643-05 試験)

日本人大腸癌、胃癌又は膵癌^{注3)} のがん悪液質患者^{注4)} 49例を対象に、本剤100mgを1日1回空腹時に12週間経口投与した。主要評価項目である除脂肪体重のベースラインからの変化量が一度も0kg未満にならなかった被験者の割合 [95%信頼区間] は、63.3% (31/49例) [48.3%、76.6%] であった⁶⁾。また、安全性評価対象となった49例中21例 (42.9%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) が認められた。主な副作用は、 γ -GTP増加4例 (8.2%)、心電図QRS群延長3例 (6.1%)、高血糖3例 (6.1%) であった。

注3) 根治切除不能、根治照射不能な進行癌又は術後再発、かつPerformance Statusが2以下 (膵癌においてはPerformance Statusが1以下) の患者

注4) 6ヵ月以内に5%以上の体重減少と食欲不振が認められ、かつ以下の4項目のうち2つ以上を満たす患者

①疲労又は倦怠感、②全身筋力低下、③上腕筋囲 (cm) < 10パーセントイル、④CRP値0.5mg/dL超、Hb値12g/dL未満、アルブミン値3.2g/dL未満のいずれか

なお、心機能に関する中止基準、休薬基準及び注意喚起基準は「国内臨床試験 (ONO-7643-04 試験)」と同様であり、本剤投与群で中止基準に該当した症例はおらず、休薬基準に該当したのは6.1% (3/49例、理由①及び②が1例、②が2例) 及び注意喚起基準に該当したのは12.2% (6/49例、理由①が3例、②及び③が1例、③が2例) であった。また、心電図の測定頻度についても「国内臨床試験 (ONO-7643-04 試験)」と同様であった。[7.3、8.1 参照]

17. 3 その他

17. 3. 1 QT間隔に及ぼす影響

健康成人 (7例) に本剤400mg^{注)} を空腹時に単回経口投与したとき、1例でQRS幅延長が認められた。健康成人 (60例) に心電図の中央判定を行った結果、QTcF間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 ($\Delta \Delta$ QTcF) の最大値 (95%片側信頼区間の上限値) は、本剤100mg群で6.16 (7.73) ms及び本剤300mg群で7.38 (10.31) msであった²⁰⁾ (外国人データ)。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはアナモレリン塩酸塩として100mgを1日1回、空腹時に経口投与する。」である。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

本剤は、グレリン受容体であるGHS-R1a (成長ホルモン放出促進因子受容体タイプ1a) に対する作動作用を有する。本剤は、GHS-R1aの活性化を介して成長ホルモン (GH) の分泌を促進し食欲を亢進することで、体重を増加させる。

18. 2 薬理作用

18. 2. 1 本剤は、組換え型ヒトGHS-R1aに結合し、ラット下垂体細胞に作用してGHの分泌を促進した (*in vitro*)²¹⁾。

18. 2. 2 本剤は、ラットへの単回経口投与で血漿中GH濃度を増加させた²²⁾。

18. 2. 3 本剤は、ラットへの反復経口投与で摂餌量及び体重を増加させた²³⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アナモレリン塩酸塩 (Anamorelin Hydrochloride)

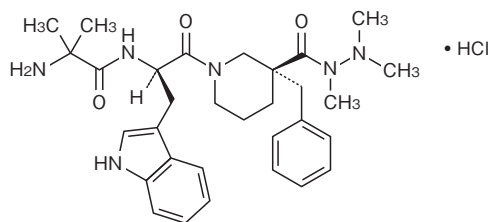
化学名：(3R)-3-Benzyl-N,N',N'-trimethyl-1-(2-methylalanyl-n-tryptophyl)piperidine-3-carbohydrazide monohydrochloride

分子式：C₃₁H₄₂N₆O₃・HCl

分子量：583.16

性 状：本品は白色～灰白色の固体であり、水、メタノール、エタノール又は*N*-メチルピロリドンに溶けやすい。

化学構造式：



21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) Luque EM, et al. : Reproduction, 2014 ; 148 : 159-167
- 2) Puechagut PB, et al. : Reprod Fertil Dev., 2012 ; 24 : 451-460
- 3) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相 (ONO-7643-01) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.7.6.7)
- 4) 小野薬品工業：国内第Ⅰ相 (ONO-7643-02) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.7.6.8)
- 5) 小野薬品工業：国内第Ⅱ相 (ONO-7643-04) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.7.6.17)
- 6) 小野薬品工業：国内第Ⅲ相 (ONO-7643-05) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.7.6.24)
- 7) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (HT-ANAM-112) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.7.6.6)
- 8) 小野薬品工業：*In vitro* 血漿蛋白結合 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.6.4.4)
- 9) 小野薬品工業：*In vitro* 代謝 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD 2.6.4.5)
- 10) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (RC-1291-103) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD 2.7.6.4)
- 11) 小野薬品工業：アナモレリンの母集団薬物動態解析 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD 2.7.2.3)
- 12) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (HT-ANAM-114) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.7.6.14)
- 13) 小野薬品工業：CYP阻害作用 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.6.4.7)
- 14) 小野薬品工業：CYP誘導作用 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.6.4.7)
- 15) 小野薬品工業：トランスポーター基質及び阻害検討 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.6.4.7)
- 16) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (RC-1291-105) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.7.6.11)
- 17) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (RC-1291-104) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.7.6.10)
- 18) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (RC-1291-108) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.7.6.12)
- 19) Katakami N, et al. : Cancer, 2018 ; 124 : 606-616
- 20) 小野薬品工業：海外第Ⅰ相 (HT-ANAM-113) 試験成績 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.7.6.15)
- 21) 小野薬品工業：*In vitro* GHS-R_{1a}に対する作用 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2)

22) 小野薬品工業：*In vivo* GH分泌促進作用 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2)

23) 小野薬品工業：*In vivo* 摂餌量及び体重に対する作用 (社内資料；2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

小野薬品工業株式会社 くすり相談室
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号
電話 0120-626-190

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売

 **小野薬品工業株式会社**
大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

26. 2 提携



本剤は Helsinn Healthcare SA に許諾されたライセンスに従って小野薬品工業株式会社が製造販売する。