

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

グレリン様作用薬

**エドルミズ<sup>®</sup>錠50mg**

《ADLUMIZ<sup>®</sup>Tablets》

アナモレリン塩酸塩錠

### 【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。

### 【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。〕
- (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。〕
- (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ン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。〕
- (5) 次の薬剤を投与中の患者：クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビル、ポリコナゾール、リトナビル含有製剤、コビスタット含有製剤（「相互作用」の項参照）
- (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。〕（「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）
- (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

【製造販売】



小野薬品工業株式会社

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

®：登録商標

## はじめに

エドルミズは、有効成分としてアナモレリン塩酸塩を含有する経口低分子グレリン様作用薬です。

体重減少及び食欲不振を認めるがん悪液質の改善を目的に開発されました。

がん悪液質は、がん薬物療法への忍容性だけでなく、がん患者の生活の質（QOL）を低下させます。また、予後を悪化させる因子でもあることが示唆されています。

がん悪液質に対する治療介入の臨床的意義は、食欲を増進し、主に骨格筋や臓器組織から構成される除脂肪体重 [Lean Body Mass (LBM)] の減少（体重減少）を阻止することであり、有用な治療薬及び治療法が臨床現場で必要とされています。

ペプチドホルモンの一種で食欲を制御するグレリンは、成長ホルモン（GH）放出促進因子受容体タイプ1a（GHS-R<sub>1a</sub>）の内因性アゴニストです。グレリンは、GH分泌促進や食欲亢進作用に加え、体重増加、脂肪生成促進、糖代謝への関与、消化管運動調節、サイトカイン産生抑制等の生理作用を示すことが確認されています。グレリン様作用を有するアナモレリン塩酸塩は、GHS-R<sub>1a</sub>を介したGH分泌促進作用、食欲亢進作用が確認され、がん悪液質治療に対するメディカルニーズを満たす薬剤として期待されたことから、アナモレリン塩酸塩を有効成分とするエドルミズの開発が進められました。

エドルミズは、国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-04試験）、国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05試験）、海外第Ⅲ相試験（HT-ANAM-301/302試験）を経て、2021年1月に、がん悪液質<sup>注）</sup>に対して、本邦にて製造販売承認を取得しました。

注）非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌に限る

本冊子では本剤の使用に際しての注意事項を各項ごとに解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

## 目 次

効能・効果 .....	4
効能・効果に関連する使用上の注意.....	5
用法・用量 .....	6
用法・用量に関連する使用上の注意.....	8
警告.....	8
禁忌.....	9
使用上の注意.....	10
1. 慎重投与 .....	10
2. 重要な基本的注意.....	11
3. 相互作用 .....	12
4. 副作用.....	14
(1) 重大な副作用.....	16
(2) その他の副作用 .....	17
5. 高齢者への投与.....	18
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	18
7. 小児等への投与 .....	18
8. 適用上の注意 .....	18

## 〔効能・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

### 【解説】設定根拠

アナモレリン塩酸塩（以下、本剤）の効能・効果は国内外の臨床試験の結果を踏まえ、「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」と設定しました。以下に、効能・効果の設定根拠を示します。

国内第Ⅱ相試験2試験（ONO-7643-03試験及びONO-7643-04試験）では、本剤100 mgは非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者に対して、除脂肪体重（LBM）の減少を改善することが確認されました。同様に非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者を対象とした海外第Ⅲ相試験2試験（HT-ANAM-301試験及びHT-ANAM-302試験）でも、本剤100 mgの投与により、LBMの増加及び悪液質症状に特化した生活の質（QOL）の改善が確認され、2つの国内第Ⅱ相試験の結果と一貫するものでした。国内外のガイドラインでは、がん悪液質の治療目的として、LBMの維持・増加に加え、食欲不振を含むがん悪液質症状の緩和が推奨されています。国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05試験）では、対象がん腫を国内でがん悪液質患者数が多い大腸癌、胃癌及び膵癌としましたが、LBMの維持・増加が認められ、非小細胞肺癌以外のがん腫での悪液質に対する本剤100 mgの有効性が確認されました。従って、本剤100 mgは、非小細胞肺癌、大腸癌、胃癌及び膵癌に伴うがん悪液質患者において有用であると考えられます。

以上より、国内外のいずれの臨床試験においても一貫して、本剤の薬理作用に基づくと考えられるLBM及び体重の増加が確認されており、本剤はがん悪液質の治療薬になり得ると判断し、効能・効果を「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」と設定しました。

## 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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。
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。
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0.5 mg/dL 超、ヘモグロビン値12 g/dL 未満又はアルブミン値3.2 g/dL未満のいずれか1つ以上
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。
5. 「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。

### 【解説】 設定根拠

適正使用の観点から、本剤の投与が必要な患者を明確にするために設定しました。

## 〔用法・用量〕

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

### 【解説】 設定根拠

国内第Ⅰ相試験（ONO-7643-02試験）において、食事開始前1時間に本剤50 mgを投与した際のアナモレリンの最高血漿中濃度（Cmax）及び投与0から無限大時間までの血漿中濃度曲線下面積（AUCinf）は、空腹時と比較してそれぞれ1.09及び0.80倍であり、臨床上問題となる影響は認められませんでした。一方、食事終了後2時間に本剤を投与した際のアナモレリンのCmax及びAUCinf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ました（表）。また、国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-03試験及びONO-7643-04試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05試験）では、本剤の用法を朝食前の服用としていましたが、本剤投与の対象となるがん悪液質患者では、疾患の進行に伴う全身状態の悪化により、定期的な食事摂取が困難になることが想定されます。このような対象において、本剤の用法を「朝食前」や「食前」等とした場合、服薬が食事の有無に左右されるため、服薬コンプライアンスの低下につながる可能性が考えられます。本剤は食事の影響を受けることから、空腹であることが必要最低限の服薬条件であるため、「朝食前」や「食前」等の食事に縛られるタイミングではなく、「空腹時」に設定しました。

**表 日本人健康成人男性に本剤 50 mg を各用法で単回投与したときの血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ（ONO-7643-02試験）**

投与量 (mg)	投与条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
50	空腹時	211 (96)	1.0 (0.50-2.0)	648 (254)	8.2 (1.1)
	食事開始前1時間	225 (90)	1.5 (0.50-1.5)	521 (217)	9.5 (1.0)
	食事終了後2時間	72.7 (48.7)	1.0 (0.75-3.0)	316 (112)	10 (1)
	食事開始前1時間／ 空腹時 <sup>a)</sup> (95%CI) <sup>b)</sup>	1.09 (0.85-1.40)	p=1.0000 <sup>c)</sup>	0.80 (0.66-0.96)	1.16 (1.04-1.30)
	食事終了後2時間 ／空腹時 <sup>a)</sup> (95%CI) <sup>b)</sup>	0.31 (0.20-0.49)	p=0.4219 <sup>c)</sup>	0.49 (0.44-0.55)	1.22 (1.05-1.42)

n=7、Cmax、AUCinf、T<sub>1/2</sub>：平均値（標準偏差）、Tmax：中央値（範囲）、a)：比の幾何平均値、b)：95%信頼区間、c)：Wilcoxon 符号付順位検定（空腹時／食事開始前 1 時間又は食事終了後 2 時間）

健康成人を対象とした海外及び国内第 I 相試験（海外試験はRC-1291-101試験、RC-1291-104試験及びST-ANAM-110試験、国内試験はONO-7643-01試験及びONO-7643-02試験）では、最大150 mgの1日1回反復投与（7日間）までの本剤の忍容性が確認されました。しかし、健康成人を対象とした海外第 I 相試験（ST-ANAM-110試験）において、本剤150 mgを7日間経口投与した被験者の6名中2名に軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）〔ALT（GPT）〕増加が認められたこと、国内第 I 相反復投与試験（1日1回7日間経口投与）（ONO-7643-02試験）において本剤150 mgの用量で有害事象、特に肝機能パラメータ異常の発現率が増加したこと、及び100 mgを超える用量で血中の成長ホルモン（GH）の分泌促進作用に頭打ちがみられたことから、国内第 II 相試験（ONO-7643-03試験）における本剤の最高投与量を100 mg（1日1回投与）としました。また、海外第 II 相試験（RC-1291-203試験及びRC-1291-205試験）でプラセボに対してLBMの増加作用が認められた50 mg（1日1回投与）もONO-7643-03試験の用量に加えました。なお、海外第 I 相試験（RC-1291-104試験）の結果より、本剤25 mgの1日1回5日間経口投与において血清中IGF-1濃度上昇及び体重の増加が認められなかったことから、本剤の最小臨床有効用量は50 mgであると考えられました。

非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者を対象として国内第 II 相試験2試験（ONO-7643-03試験及びONO-7643-04試験）を実施し、本剤の用量は、ONO-7643-03試験では50 mg及び100 mg（1日1回経口投与）、ONO-7643-04試験では100 mg（1日1回経口投与）としました。ONO-7643-03試験では、LBMのベースラインからの12週間の平均変化量について、有意差は認められなかったものの、本剤50 mg群及び100 mg群はプラセボ群を数値的に上回り、100 mg群では50 mg群の増加を上回りました。副次的な解析集団であるFAS（最大解析集団）では、本剤50 mg群及び100 mg群でLBMの増加が認められ、その増加は用量依存的でした。

ONO-7643-04試験では、本剤100 mg群でプラセボ群に比べて有意なLBMの増加が認められました。また、いずれの試験でも、100 mg群ではプラセボ群に比べて有意な体重の増加が認められました。安全性においては、プラセボ群と比較して100 mg群で心機能及び血糖値上昇に関連した有害事象の発現率が高かったものの、重大なリスクと考えられる事象は認められませんでした。

さらに、非小細胞肺癌以外のがん腫でのがん悪液質に対する本剤の有効性及び安全性を確認する目的で実施した国内第 III 相試験（ONO-7643-05試験）において、主要評価項目である治験薬投与期間中にLBMの維持・増加が認められた被験者の割合は、63.3%（31/49名）〔95%CI（48.3, 76.6）〕であり、95%CIの下限は事前に設定した閾値有効率30.7%を上回りました。また、本剤投与による体重増加も確認されました。安全性については、これまでの国内外の臨床試験成績と同様に重大なリスクと考えられる事象は認められませんでした。

以上から、非小細胞肺癌以外のがん腫に伴うがん悪液質患者でも体重（特にLBM）減少の改善が確認され、本剤100 mgは、非小細胞肺癌、大腸癌、胃癌及び膵癌に伴うがん悪液質患者において有用であると考えられました。

以上の結果から、国内臨床試験で有効性及び安全性が確認された1日100 mgを推奨用量としました。

## 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。（「薬物動態」の項参照）
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。
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。（「臨床成績」の項参照）

### 【解説】設定根拠

食事の摂取によりアナモレリンの血漿中曝露量が低下するため、本剤の投与に際して、食事の影響を避けるため空腹時に服用し、服用後1時間は食事をしないこととしました。また、本剤の投与対象の重篤性を考慮し、早期に効果判定を行う必要があると考え、国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-04試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05試験）において、本剤は投与開始3週でLBMの増加が認められることから、効果判定を投与開始3週後に行い、本剤の投与継続の判断を考慮することとしました。さらに、国内臨床試験において12週間を超える投与経験はないことから、定期的に投与継続の必要性を検討することとしました。

### 【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。

### 【解説】設定根拠

本剤の使用に際しては、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があることから、がん悪液質の診断及び治療に十分な知識・経験を持つ医師が使用すべきと考え設定しました。なお、本剤投与開始に先立ち、患者又はその家族に対しては、副作用発現の可能性も含め、本剤の治療によるベネフィットとリスクについて十分に説明し、理解を得た上で投与を開始する必要があるために設定しました。



### 【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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (5) 次の薬剤を投与中の患者：クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、リトナビル含有製剤、コビシスタット含有製剤（「相互作用」の項参照）
- (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おそれがある。〕（「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）
- (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

### 【解説】 設定根拠

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があることから、薬剤の一般的な注意事項として記載しました。
- (2) ～ (4) 本剤はナトリウムチャネル阻害作用を有しており、うっ血性心不全、心筋梗塞、狭心症又は高度の刺激伝導系障害（完全房室ブロック等）のある患者では、重篤な副作用を起こすおそれがあることから、これらの患者を禁忌に設定しました。
- (5) 本剤は主にCYP3A4により代謝されます。強いCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールとの海外薬物相互作用試験（RC-1291-105試験）を実施した結果、本剤25 mgをケトコナゾールと併用投与したときの本剤のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>inf</sub>は、単剤投与時と比較してそれぞれ3.12及び3.22倍に上昇しました。本剤を強いCYP3A4の阻害剤と併用した場合、アナモレリンの血漿中曝露量が上昇するおそれがあるため、強いCYP3A4阻害剤との併用は推奨されません。従って、強いCYP3A4の阻害剤を投与中の患者を禁忌に設定しました。
- (6) アナモレリン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こと、また肝機能障害患者において肝固有クリアランスが低下する可能性を考慮すると、肝機能障害患者においてアナモレリンの血漿中曝露量が上昇する可能性は否定できません。また、肝機能障害患者に中程度のCYP3A4阻害作用を有する薬剤が併用された場合には、さらにアナモレリンの血漿中曝露量が上昇する可能性があり、刺激伝導系抑制があらわれるおそれがあります。以上より、中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh分類B及びC）のある患者を禁忌に設定しました。
- (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では本剤の有効性は期待できず、安全性の懸念も否定できないことから、これらの患者を禁忌に設定しました。

## 〔使用上の注意〕

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕
- (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。〕
- (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ン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。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
- (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。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
- (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。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
- (6) アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- (7) 軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）のある患者。軽度の肝機能障害のある患者が中程度の 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。〕（「相互作用」、「重大な副作用」、「薬物動態」の項参照）
- (8) 糖尿病患者〔血糖値を上昇させることがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）

### 【解説】設定根拠

- (1) ～ (5) 本剤がナトリウムチャンネル阻害作用を有することから、基礎心疾患のある患者、心筋梗塞又は狭心症の既往のある患者、刺激伝導系障害のある患者、QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者又は電解質異常のある患者では、重篤な副作用を起こすおそれがあり、慎重に投与するよう注意喚起するために設定しました。
- (6) 本剤がナトリウムチャンネル阻害作用を有することから、蓄積性の心毒性を有するアントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者では、重篤な副作用を起こすおそれがあり、慎重に投与するよう注意喚起するために設定しました。
- (7) アナモレリン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こと、また肝機能障害患者において肝固有クリアランスが低下する可能性を考慮すると、肝機能障害患者においてアナモレリンの血漿中曝露量が上昇する可能性は否定できません。以上より、軽度の肝機能障害（Child-Pugh分類A）のある患者への本剤の投与は慎重に行うことが推奨されます。
- (8) 本剤のグレリン様作用薬としての作用機序、並びに食欲亢進に伴う摂食量増加によって、国内外の臨床試験において、血糖上昇関連の副作用の発現が認められていることから、慎重に投与するよう注意喚起するために設定しました。

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤はナトリウムチャン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。（「重大な副作用」、「臨床成績」の項参照）
- (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。（「重大な副作用」の項参照）
- (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。（「重大な副作用」の項参照）

### 【解説】 設定根拠

- (1) 本剤のナトリウムチャンネル阻害作用により、本剤投与後に心電図異常が認められることがあり、十分に注意する必要があることから設定しました。また、これらは本剤の休薬又は投与中止により管理が可能と考えられることから、これらの注意喚起及び患者の安全性確保のために設定しました。なお、国内臨床試験において、本剤投与初期（投与開始日～投与14日目）における刺激伝導系抑制に関連する有害事象及び副作用の発現率が、他の時期と比較して高かったことから、投与初期は特に患者の状態を観察することを注意喚起しました。
- (2) 本剤のグレリン様作用薬としての作用機序、並びに食欲亢進に伴う摂食量増加によって、国内外の臨床試験において、血糖上昇関連の副作用の発現が認められていることから、これらの注意喚起及び患者の安全性確保のために設定しました。
- (3) 国内外の臨床試験において、肝障害に関連する副作用の発現が認められていることから、これらの注意喚起及び患者の安全性確保のために設定しました。

### 3. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。（「薬物動態」の項参照）

#### (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
<b>クラリスロマイシン</b> クラリシッド <b>インジナビル</b> クリキシバン <b>イトラコナゾール</b> イトリゾール <b>ネルフィナビル</b> ビラセプト <b>サキナビル</b> インビラーゼ <b>テラプレビル</b> テラビック <b>ポリコナゾール</b> ブイフェンド <b>リトナビル含有製剤</b> ノービア <b>コビシスタット含有製剤</b> スタリビルド	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。

#### 【解説】 設定根拠

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】の設定根拠（5）をご参照ください。

#### (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
<b>抗不整脈薬</b> 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。
<b>β遮断剤</b> 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。
<b>心毒性を有する抗悪性腫瘍剤</b> 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。
<b>QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤</b> イミプラミン、 ピモジド等	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。
<b>中程度のCYP3A4阻害剤</b> 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	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	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4

	おそれがある。	に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
<b>CYP3A4 誘導剤</b> 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	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。

## 【解説】 設定根拠

### ①抗不整脈薬（ピルシカイニド塩酸塩水和物等）

本剤がナトリウムチャンネル阻害作用を有することから、抗不整脈薬との併用により、催不整脈作用が増強される可能性があるため、本剤とこれらの薬剤との併用は慎重に行うことを注意喚起することとしました。

### ②β遮断剤（アテノロール等）

本剤がナトリウムチャンネル阻害作用を有することから、本剤をβ遮断剤と併用した場合、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ため、本剤とこれらの薬剤との併用は慎重に行うことを注意喚起することとしました。

### ③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）

本剤がナトリウムチャンネル阻害作用を有することから、心毒性を有する抗悪性腫瘍剤との併用により、心毒性が増強される可能性があるため、本剤とこれらの薬剤との併用は慎重に行うことを注意喚起することとしました。

### ④QT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、ピモジド等）

本剤がナトリウムチャンネル阻害作用を有することから、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤との併用により、重篤な副作用を起こすおそれがあるため、本剤とこれらの薬剤との併用は慎重に行うことを注意喚起することとしました。

### ⑤中程度のCYP3A4阻害剤

本剤は主にCYP3A4により代謝されます。そのため、本剤を中程度のCYP3A4の阻害剤と併用した場合、アナモレリンの血漿中曝露量が上昇するおそれがあるため、中程度のCYP3A4阻害剤との併用は慎重に行うことを注意喚起することとしました。

### ⑥グレープフルーツジュース

本剤は主にCYP3A4により代謝されます。そのため、本剤をグレープフルーツジュースと併用した場合、アナモレリンの血漿中曝露量が上昇するおそれがあるため、グレープフルーツジュースとの併用は慎重に行うことを注意喚起することとしました。

### ⑦CYP3A4誘導剤

本剤は主にCYP3A4により代謝されます。強いCYP3A4の誘導剤であるリファンピシンとの海外薬物相互作用試験（HT-ANAM-114試験）を実施した結果、本剤100 mgをリファンピシンと併用投与したときのアナモレリンのCmax及びAUCinfは、単剤投与時と比較してそれぞれ0.43及び0.32倍に低下しました。そのため、本剤をCYP3A4の誘導剤と併用した場合、アナモレリンの血漿中曝露量の低下に伴い、本剤の効果が減弱するおそれがあることから、CYP3A4を誘導する代表的な薬剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品を示し、本剤とこれらとの併用は慎重に行うことを注意喚起することとしました。

#### 4. 副作用

国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験（ONO-7643-03、04及び05試験）の安全性評価対象187例中、84例（44.9％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、 $\gamma$ -GTP増加12例（6.4％）、グリコヘモグロビン増加11例（5.9％）であった。（承認時）

【副作用発現頻度一覧】

安全性評価対象例数		187例	
副作用発現症例数 (%)		84例(44.9)	
副作用の種類	例数 (%)	副作用の種類	例数 (%)
<b>心臓障害</b>	<b>13(7.0)</b>	<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>	<b>3(1.6)</b>
第I度房室ブロック	7 (3.7)	筋痙縮	1 (0.5)
動悸	2 (1.1)	筋力低下	1 (0.5)
上室性期外収縮	1 (0.5)	脊柱管狭窄症	1 (0.5)
頻脈	3 (1.6)	<b>臨床検査</b>	<b>34(18.2)</b>
心室性期外収縮	1 (0.5)	ALT増加	2 (1.1)
<b>耳及び迷路障害</b>	<b>1(0.5)</b>	AST増加	2 (1.1)
突発難聴	1 (0.5)	血中ビリルビン増加	1 (0.5)
<b>内分泌障害</b>	<b>1(0.5)</b>	血中クロール減少	1 (0.5)
内分泌障害	1 (0.5)	血中コレステロール増加	1 (0.5)
<b>眼障害</b>	<b>3(1.6)</b>	血中ブドウ糖増加	7 (3.7)
眼充血	1 (0.5)	血中LDH増加	2 (1.1)
霧視	1 (0.5)	血中カリウム増加	1 (0.5)
眼球乾燥症	1 (0.5)	血圧低下	1 (0.5)
<b>胃腸障害</b>	<b>12(6.4)</b>	血圧上昇	1 (0.5)
腹部膨満	1 (0.5)	血中ナトリウム減少	1 (0.5)
腹痛	1 (0.5)	血中トリグリセリド増加	1 (0.5)
上腹部痛	1 (0.5)	心電図QRS群延長	4 (2.1)
齲歯	1 (0.5)	心電図ST部分下降	1 (0.5)
口唇炎	1 (0.5)	心電図T波振幅減少	1 (0.5)
下痢	2 (1.1)	γ-GTP増加	12 (6.4)
胃腸出血	1 (0.5)	尿中ブドウ糖陽性	5 (2.7)
悪心	3 (1.6)	グリコヘモグロビン増加	11 (5.9)
食道痛	1 (0.5)	尿中血陽性	1 (0.5)
口内炎	1 (0.5)	リンパ球数減少	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.5)	尿蛋白	1 (0.5)
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>	<b>15(8.0)</b>	心電図T波振幅増加	1 (0.5)
胸痛	1 (0.5)	心電図PR延長	2 (1.1)
無力症	1 (0.5)	血中ALP増加	2 (1.1)
顔面浮腫	1 (0.5)	<b>神経系障害</b>	<b>7(3.7)</b>
異常感	1 (0.5)	浮動性めまい	1 (0.5)
熱感	1 (0.5)	味覚異常	1 (0.5)
倦怠感	6 (3.2)	頭痛	3 (1.6)
浮腫	2 (1.1)	意識消失	1 (0.5)
末梢性浮腫	2 (1.1)	末梢性ニューロパチー	1 (0.5)
発熱	2 (1.1)	傾眠	1 (0.5)
口渇	1 (0.5)	<b>精神障害</b>	<b>2(1.1)</b>
<b>感染症及び寄生虫症</b>	<b>2(1.1)</b>	譫妄	1 (0.5)
上咽頭炎	1 (0.5)	不眠症	1 (0.5)
歯肉感染	1 (0.5)	<b>腎及び尿路障害</b>	<b>2(1.1)</b>
<b>代謝及び栄養障害</b>	<b>18(9.6)</b>	蛋白尿	2 (1.1)
糖尿病	6 (3.2)	<b>生殖系及び乳房障害</b>	<b>2(1.1)</b>
耐糖能障害	2 (1.1)	女性化乳房	1 (0.5)
高血糖	8 (4.3)	前立腺炎	1 (0.5)
高トリグリセリド血症	1 (0.5)	<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>	<b>2(1.1)</b>
2型糖尿病	2 (1.1)	呼吸困難	1 (0.5)
胸水	1 (0.5)	発疹	6 (3.2)
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>	<b>11(5.9)</b>	皮膚剥脱	1 (0.5)
冷汗	1 (0.5)	<b>血管障害</b>	<b>5(2.7)</b>
多汗症	3 (1.6)	高血圧	3 (1.6)
そう痒症	1 (0.5)	ほてり	2 (1.1)

国内第II相試験及び第III相試験 (ONO-7643-03、04及び05) において報告された副作用を集計 (MedDRA/J ver. 20.1)

## (1) 重大な副作用

### 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ので、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。

### 2) 高血糖 (4.3%)、糖尿病の悪化 (4.3%)

高血糖、糖尿病の悪化があらわれることがあるので、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。

### 3) 肝機能障害 (6.4%)

AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -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ので、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。

## 【解説】 設定根拠

国内で実施した第Ⅱ相試験 (ONO-7643-03試験及びONO-7643-04試験) 及び第Ⅲ相試験 (ONO-7643-05試験) の成績に基づき、特に注意を要する副作用を設定しました。



## (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、クロール減少、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、筋痙縮
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

### 【解説】設定根拠

国内で実施した第Ⅱ相試験（ONO-7643-03試験及びONO-7643-04試験）及び第Ⅲ相試験（ONO-7643-05試験）の発現頻度に基づいて記載しました。

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

### 【解説】 設定根拠

高齢者では一般的に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられ、医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから設定しました。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。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。〕
- (2) 授乳婦には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。〕

### 【解説】 設定根拠

- (1) 本剤の妊婦、産婦、授乳婦、胎児及び出生児に対する安全性が確立されていないことから設定しました。
- (2) 本剤の乳汁中への移行は検討しておらず、安全性が確立されていないことから設定しました。

## 7. 小児等への投与

小児等に対する臨床試験は実施していない。

### 【解説】 設定根拠

小児等に対する臨床試験は実施していないことから設定しました。

## 8. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。)

### 【解説】 設定根拠

包装形態がPTP包装であることから、平成8年3月27日付日薬連発第240号「PTPの誤飲対策について」に従い設定しました。

添付文書の掲載場所

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

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。

