2023年2月改訂（第4版）

使用の制限あり
日本標準商品分類番号
873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

グレリン様作用薬
アナモレリン塩酸塩錠

エドルミズ®錠50mg

ADLUMIZ®Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中アナモレリン塩酸塩50mg含有
一般名	和名：アナモレリン塩酸塩（JAN） 洋名：Anamorelin Hydrochloride（JAN） anamorelin（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年1月22日 薬価基準収載年月日：2021年4月21日 販売開始年月日：2021年4月21日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売 ： **小野薬品工業株式会社**
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小野薬品工業株式会社　くすり相談室 TEL　0120-626-190　FAX　06-6263-5806 受付時間　9：00～17：00（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ URL　https://www.ono-oncology.jp/medical

本ＩＦは2023年2月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し,その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020年4月改訂）

目　　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 1
３．製品の製剤学的特性 2
４．適正使用に関して周知すべき特性 2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
６．ＲＭＰの概要 3

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 4
２．一般名 4
３．構造式又は示性式 4
４．分子式及び分子量 4
５．化学名（命名法）又は本質 4
６．慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 5
２．有効成分の各種条件下における安定性 6
３．有効成分の確認試験法、定量法 6

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 7
２．製剤の組成 7
３．添付溶解液の組成及び容量 7
４．力価 8
５．混入する可能性のある夾雑物 8
６．製剤の各種条件下における安定性 8
７．調製法及び溶解後の安定性 8
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
９．溶出性 8
10．容器・包装 9
11．別途提供される資材類 9
12．その他 9

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果 10
２．効能又は効果に関連する注意 10
３．用法及び用量 10
４．用法及び用量に関連する注意 11
５．臨床成績
(1) 臨床データパッケージ 12
(2) 臨床薬理試験 14

(3) 用量反応探索試験 15
(4) 検証的試験
1) 有効性検証試験 20
2) 安全性試験 32
(5) 患者・病態別試験 32
(6) 治療的使用 32
(7) その他 33

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 34
2．薬理作用
(1) 作用部位・作用機序 34
(2) 薬効を裏付ける試験成績 34
(3) 作用発現時間・持続時間 38

Ⅶ. 薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移
(1) 治療上有効な血中濃度 40
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 40
(3) 中毒域 41
(4) 食事・併用薬の影響 41
2．薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法 45
(2) 吸収速度定数 45
(3) 消失速度定数 45
(4) クリアランス 45
(5) 分布容積 46
(6) その他 46
3．母集団（ポピュレーション）解析
(1) 解析方法 46
(2) パラメータ変動要因 46
4．吸収 46
5．分布
(1) 血液－脳関門通過性 46
(2) 血液－胎盤関門通過性 46
(3) 乳汁への移行性 47
(4) 髄液への移行性 47
(5) その他の組織への移行性 47
(6) 血漿蛋白結合率 47
6．代謝
(1) 代謝部位及び代謝経路 47
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 48
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 48
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 48

７．排泄 48
８．トランスポーターに関する情報 49
９．透析等による除去率 49
10．特定の背景を有する患者 50
11．その他 51

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由 53
２．禁忌内容とその理由 53
３．効能又は効果に関連する注意とその理由 54
４．用法及び用量に関連する注意とその理由 54
５．重要な基本的注意とその理由 54
６．特定の背景を有する患者に関する注意
(1) 合併症・既往歴等のある患者 55
(2) 腎機能障害患者 55
(3) 肝機能障害患者 55
(4) 生殖能を有する者 56
(5) 妊婦 56
(6) 授乳婦 56
(7) 小児等 56
(8) 高齢者 56
７．相互作用
(1) 併用禁忌とその理由 57
(2) 併用注意とその理由 57
８．副作用
(1) 重大な副作用と初期症状 59
(2) その他の副作用 59
◆副作用頻度一覧表等 60
９．臨床検査結果に及ぼす影響 61
10．過量投与 61
11．適用上の注意 61
12．その他の注意
(1) 臨床使用に基づく情報 61
(2) 非臨床試験に基づく情報 61

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験
(1) 薬効薬理試験 62
(2) 安全性薬理試験 62
(3) その他の薬理試験 63
２．毒性試験
(1) 単回投与毒性試験 63
(2) 反復投与毒性試験 64
(3) 遺伝毒性試験 65
(4) がん原性試験 65
(5) 生殖発生毒性試験 66
(6) 局所刺激性試験 67
(7) その他の特殊毒性 67

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分 68
２．有効期間 68
３．包装状態での貯法 68
４．取扱い上の注意 68
５．患者向け資材 68
６．同一成分・同効薬 68
７．国際誕生年月日 68
８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ... 68
９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 68
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 68
11．再審査期間 69
12．投薬期間制限に関する情報 69
13．各種コード 69
14．保険給付上の注意 69

ⅩⅠ．文献

１．引用文献 70
２．その他の参考文献 71

ⅩⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況 72
２．海外における臨床支援情報 72

ⅩⅢ．備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報
(1) 粉砕 73
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 73
２．その他の関連資料 73

用語及び略号一覧

用語／略語	内容／日本語名称（英語名称）
^{14}C-*	^{14}Cで標識した*
^{3}H-*	^{3}Hで標識した*
AGP	α1-酸性糖タンパク質
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	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）
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	血漿中濃度曲線下面積
AUC_{*h}	投与0から*時間後までのAUC
AUC_{24h}、AUC_{0-24}	投与0から24時間後までのAUC
AUC_{inf}、$AUC_{0-\infty}$	投与0から無限大時間までのAUC
BCRP	Breast cancer resistance protein
BSEP	Bile salt export pump
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CI	信頼区間
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CRP	C反応性蛋白
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	チトクロムP450
DEXA法	二重X線吸収測定法
EC_{50}	50%有効濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	上皮成長因子受容体
EPCRC	European Palliative Care Research Collaborative
FAACT	食欲不振／悪液質症状に特化したQOL調査票
FAS	最大の解析対象集団
GH	成長ホルモン
$GHS\text{-}R_{1a}$	成長ホルモン放出促進因子受容体タイプ1a
Hb	ヘモグロビン
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	医薬品規制調和国際会議

用語／略語	内容／日本語名称（英語名称）
IGF-1	インスリン様成長因子-1
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
LBM	除脂肪体重
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LDH	乳酸脱水素酵素
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDASI	the M.D. Anderson Symptom Inventory
MedDRA	ICH国際医薬用語集
N.S.	有意差なし
NCI	米国国立がん研究所
NK_2	ニューロキニンタイプ2
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P-gp	P-糖蛋白質
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	P波の始めからQRSの始めまでの時間
QOL	生活の質
QOL-ACD	がん薬物療法におけるQOL調査票：栗原班調査票
QRS	Q波の始めからS波の終わりまで
QTc	補正QT
QTcF	Fridericiaの補正式により心拍数で補正したQT
RH	相対湿度
SAF	安全性評価項目における解析対象集団
SD	標準偏差
SD	Sprague Dawley
SDH	ソルビトール脱水素酵素
SE	標準誤差
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
TNM	Tumor Node Metastasis
γ-GTP（γ-GT）	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

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ある。

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を開始した。

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）を低下させる。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る[参考文献1-3]。

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[参考文献4]、有用な治療薬及び治療法が臨床現場で必要とされている。

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_{1a}）の内因性アゴニストである。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る[参考文献5-9]。グレリン様作用を有するアナモレリン塩酸塩は、GHS-R_{1a}を介したGH分泌促進作用、食欲亢進作用が確認され[1-3]、がん悪液質[注]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[注]に対して、本邦にて製造販売承認を取得した。

注）本剤の効能又は効果は、「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」である。

２．製品の治療学的特性

(1) 日本初の、「がん悪液質[注]」に対する治療薬である。（『Ⅴ.1.効能又は効果』参照）
注）非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌に限る

(2) 経口のグレリン様作用薬である。（『Ⅵ.2.薬理作用』参照）

(3) 非小細胞肺癌のがん悪液質患者の除脂肪体重（LBM）及び体重を増加させる作用が認められた。
国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-04試験）、海外第Ⅲ相試験（HT-ANAM-301/302試験）において、除脂肪体重（LBM）及び体重の増加が認められた。（『Ⅴ.5.（4）-1）有効性検証試験-①』参照）

(4) 消化器癌（胃癌、膵癌、大腸癌）のがん悪液質患者において、除脂肪体重（LBM）の維持・増加が63.3%に認められた。（『Ⅴ.5.（4）-1）有効性検証試験-②』参照）

(5) 1日1回空腹時に経口投与する。
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。

(6) 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、γ-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）
重大な副作用として、刺激伝導系抑制、高血糖、糖尿病の悪化、肝機能障害が報告されている。（『Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状』参照）
詳しくは、添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照すること。

３．製品の製剤学的特性

(1) 本剤は経口投与が可能な錠剤（フィルムコーティング錠）である。苦味の抑制のためフィルムコーティングをしている。（『Ⅳ. 1.（4）製剤の物性』参照）

(2) PTP シートにはノッチ加工を採用し、2 錠ごとに切り離した場合でも角が鋭角にならないようにしている。

(3) PTP シートはピッチコントロールを行い、1 錠ごとに販売名、含量がわかるようにした。また、1 シートにつき 5 か所（2 錠に 1 つ）GS1 データバーを表示している。

(4) PTP シート両面に「空腹時服用」を表記した。

(5) 個装箱は、開封を示す目印「開封済」と、販売名、使用期限、製造番号、GS1 データバーを記載した調剤棚に利用可能な切り取りタグ付きである。

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（『Ⅰ. 6. RMP の概要』参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 患者向け資材（エドルミズを服用される患者さんとご家族のみなさまへ）の作成、提供 （『XⅢ. 備考』参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 3 年 4 月 20 日、保医発 0420 第 3 号） （『X. 14. 保険給付上の注意』参照）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

医療機関には、特定使用成績調査（全例調査）への協力を依頼し、全例調査実施期間中は、本剤の流通管理を行う。全例調査に登録する医師に対しては、e-learning 受講依頼または安全対策に関する説明を実施する。

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・高血糖 ・肝機能障害 ・刺激伝導系抑制	・腫瘍増悪 ・中程度の CYP3A4 阻害剤との相互作用	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・体重増加効果及び食欲改善効果		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画
・海外第Ⅲ相試験（ANAM-17-20 試験） ・海外第Ⅲ相試験（ANAM-17-21 試験）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 ・患者向け資材（エドルミズを服用される患者さんとご家族のみなさまへ）の作成、提供

提出年月：2022 年 4 月

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（1）**和　　名**　エドルミズ®錠 50mg

（2）**洋　　名**　ADLUMIZ® Tablets 50mg

（3）**名称の由来**　体重増加（Add）、光を照らす（Illuminate）を連想させることから命名

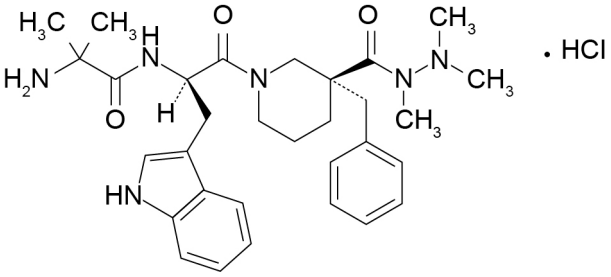
２．一般名

（1）**和名（命名法）**　アナモレリン塩酸塩（JAN）

（2）**洋名（命名法）**　Anamorelin Hydrochloride（JAN）
anamorelin（INN）

（3）**ステム**　成長ホルモン放出促進ペプチド：- morelin

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{31}H_{42}N_6O_3$・HCl
分子量：583.16

５．化学名（命名法）又は本質

(3*R*)-3-Benzyl-*N,N',N'*-trimethyl-1-(2-methylalanyl-D-tryptophyl)piperidine-3-carbohydrazide monohydrochloride（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：ONO-7643HCL、ONO-IN-256-01、05-ANAM、RC-1291 HCl、26-1291

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～灰白色の固体である。

(2) 溶解性

22℃における各種溶媒及び水溶液に対するアナモレリン塩酸塩の溶解性を下表に示す。

対象	溶解度（mg/mL）	溶解性
メタノール	100	溶けやすい
2-プロパノール	100	溶けやすい
1-プロパノール	100	溶けやすい
エタノール	100	溶けやすい
N-メチルピロリドン	100	溶けやすい
ジクロロメタン	100	溶けやすい
水	100	溶けやすい
N,N-ジメチルアセトアミド	100	溶けやすい
アセトニトリル	10	やや溶けにくい
t-ブチルメチルエーテル	＜0.1	ほとんど溶けない
酢酸イソプロピル	＜0.1	ほとんど溶けない
酢酸エチル	＜0.1	ほとんど溶けない
n-ヘプタン	＜0.1	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸	33.3	やや溶けやすい
水（pH 3.0）	33.3	やや溶けやすい
水（pH 4.6）	33.3	やや溶けやすい
水（pH 7.9）	100	溶けやすい
水（pH 8.0）	＜0.1	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

動的水蒸気吸着測定装置で測定した結果、アナモレリン塩酸塩は 90%RH において最大 28%の吸湿を示した。また、通常の湿度条件下（60%RH 以下）における吸湿による重量増加は 10%未満であった。アナモレリン塩酸塩は吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

アナモレリン塩酸塩を用いた水中での中和滴定法により求めたアナモレリン（フリー体）の解離定数（pKa）は 7.74～7.84 である。

(6) 分配係数

アナモレリン塩酸塩の分配係数（1-オクタノール／水）は 2.98 である。

(7) その他の主な示性値

旋光度：アナモレリン塩酸塩のクロロホルム中での比旋光度（$[\alpha]_D^{20}$）は、－41～－34°である。

２．有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2"></th><th>保存条件</th><th>包装形態</th><th>保存期間</th><th>結　　果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験*1</td><td>5℃</td><td rowspan="3">二重ポリエチレン袋／
金属ドラム</td><td>60 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験*1</td><td>25℃
60%RH</td><td>60 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験</td><td>熱*2</td><td>40℃
75%RH</td><td>6 箇月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>光*3</td><td>D65 ランプ
500W/m^2</td><td>石英ガラス（開放）</td><td>24 時間
（総照度 120
万 lx・hr 以上）</td><td>定量法が規格外
となった。</td></tr>
</table>

測定項目

*1：性状、確認試験、純度試験（類縁物質、鏡像異性体）、水分、定量法等

*2：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、水分、定量法

*3：純度試験（類縁物質）、定量法

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定　量　法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

外 形	表面	裏面	側面
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		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤の表面・裏面及び PTP シート／表示内容：エドルミズ　50

(4) 製剤の物性

苦味の抑制のためフィルムコーティングをしている。

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分及び製剤由来の分解生成物である。

６．製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP	48箇月	規格内
加速試験	40℃/75%RH	PTP	6箇月	規格内
苛酷試験（無包装）	30℃/75%RH	シャーレ（開放）	6箇月	規格内
	光（D65ランプ）25℃	シャーレ（開放）	120万lx・hr以上 200W・hr/m^2以上	規格内

測定項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

方法：溶出試験法　パドル法

結果：規格に適合した。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠［10錠（PTP）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：PTPシート、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

（解説）
国内外の臨床試験において、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、効能又は効果を「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」と設定した。

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

（解説）
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た。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1）用法の設定根拠
国内第Ⅰ相試験（試験番号：ONO-7643-02）において、食事開始前 1 時間に本剤 50mg を投与した際のアナモレリンの最高血漿中濃度（C_{max}）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（AUC_{inf}）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なかった。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 C_{max} 及び AUC_{inf} は、空腹時と比較してそれぞれ 0.31 倍及び 0.49 倍に低下し、食事の影響が認められた。また、国内第Ⅱ相試験（試験番号：ONO-7643-03 及び ONO-7643-04）及び国内第Ⅲ相試験（試験番号：ONO-7643-05）では、本剤の用法を朝食前の服用としていたが、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る。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る。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、申請用法・用量では「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」に設定した。（『Ⅶ. 1.（4）食事・併用薬の影響』参照）

2）用量の設定根拠

海外及び国内の健康成人を対象とした第 I 相試験（試験番号:海外試験は RC-1291-101、RC-1291-104 及び ST-ANAM-110、国内試験は ONO-7643-01 及び ONO-7643-02）では、最大 150mg 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た。しかし、海外の健康成人を対象とした第 I 相試験（ST-ANAM-110 試験）において、本剤 150mg を 7 日間経口投与した被験者の 6 例中 2 例に軽度の 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 150mg 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 100mg 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（試験番号：ONO-7643-03）における本剤の最高投与量を 100mg（1 日 1 回投与）とした。国内第Ⅱ相試験 2 試験（試験番号：ONO-7643-03 及び ONO-7643-04）及び国内第Ⅲ相試験（試験番号：ONO-7643-05）において、本剤 100mg の用量で LBM 及び体重の増加が認められており、忍容性も確認されたことから、推奨用量を 100mg（1 日 1 回投与）とした。（『Ⅴ. 5.（3）用量反応探索試験』参照）

4．用法及び用量に関連する注意

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］

（解説）

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性があると考え、国内第Ⅱ相試験（試験番号：ONO-7643-04）及び国内第Ⅲ相試験（試験番号：ONO-7643-05）において、本剤は投与開始 3 週で LBM の増加が認められたことから、効果判定を投与開始 3 週後に行い、本剤の投与継続を再考することとした。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た。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内試験

試験の種類 試験番号	対象	評価内容	試験デザイン・投与量・期間	資料
第Ⅰ相試験 ONO-7643-01	健康成人男性 48 例	安全性、忍容性、薬物動態、薬理作用、食事の影響	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 単回投与	◎
第Ⅰ相試験 ONO-7643-02	健康成人男性 PartA・C：Step8 例、PartB：8 例	安全性、忍容性、薬物動態、薬理作用、食事の影響	PartA（単回）・PartC（反復）：プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 PartB（単回）：非盲検、非対照	◎
第Ⅱ相試験 ONO-7643-03	非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者 178 例	有効性、安全性	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 1 日 1 回（朝食前空腹時）12 週間	◎
第Ⅱ相試験 ONO-7643-04	非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者 173 例	有効性、安全性	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 1 日 1 回（朝食前空腹時）12 週間	◎
第Ⅲ相試験 ONO-7643-05	がん悪液質患者 49 例	有効性、安全性	非対照、非盲検、 1 日 1 回（朝食前空腹時）12 週間	◎
第Ⅲ相試験 ONO-7643-06	がん悪液質患者 100 例	有効性、安全性	非対照、非盲検 1 日 1 回（朝食前空腹時）24 週間	－

◎評価資料、○参考資料

海外試験

試験の種類 試験番号	対象	評価内容	試験デザイン・投与量・期間	資料
第Ⅰ相試験 RC-1291-101	健康成人男性 9 例	安全性、忍容性、薬物動態、薬理作用	プラセボ対照、二重盲検、無作為化 空腹時単回投与	○
第Ⅰ相試験 RC-1291-102	健康成人男性 各投与期 8 例	安全性、薬物動態、薬力学（予備検討）	プラセボ対照、二重盲検、無作為化 空腹時単回投与	○
第Ⅰ相試験 RC-1291-103	健康成人男性 8 例	マスバランス及び代謝物の検討	非盲検 空腹時単回投与	○
第Ⅰ相試験 RC-1291-104	健康成人男女 Panel A：8 例 Panel B：15 例 Panel C：9 例	安全性、忍容性、薬理作用、薬物動態、ミダゾラム併用時の薬物動態	プラセボ対照、二重盲検、無作為化 Panel A:1 日 1 回 5 日間、空腹時投与 Panel B（クロスオーバー）：空腹時投与 Panel C：1 日 1 回 6 日間空腹時投与にミダゾラム 6mg を併用	○
第Ⅰ相試験 RC-1291-105	健康成人男性 13 例	高脂肪食摂取及び CYP3A4 阻害剤併用時の薬物動態	非盲検、3 期クロスオーバー 空腹時、高脂肪食摂取後、CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール）併用時の 3 条件下で単回投与	○
第Ⅰ相試験 RC-1291-107	健康若年成人女性、健康高齢男女 24 例	安全性、薬物動態、年齢及び性別の影響	非盲検 空腹時単回投与	○
第Ⅰ相試験 RC-1291-108	健康成人男性 12 例	ONO-7643HCl と ONO-7643 の比較、パントプラゾール併用下・非併用下での薬物動態及び薬理作用	非盲検、4 期クロスオーバー 空腹時単回投与	○
第Ⅰ相試験 RC-1291-109	健康成人男性 12 例	低脂肪食の影響及びカプセル剤と錠剤の検討	非盲検、3 期クロスオーバー 単回投与（空腹時、低脂肪食摂取後）	○

試験の種類 試験番号	対象	評価内容	試験デザイン・投与量・期間	資料
第Ⅰ相試験 ST-ANAM-110	健康成人男性 6 例	安全性、忍容性、薬物動態	非盲検 空腹時単回、反復投与（1 日 1 回 7 日間）	○
第Ⅰ相試験 ST-ANAM-111	健康成人男女 24 例	薬物動態、スマトリプタン併用の影響	非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー 空腹時単回投与	○
第Ⅰ相試験 HT-ANAM-112	健康成人男女 (Part2：Extensive 又は Poor CYP2D6 metabolizer) Part1：32 例 Part2：15 例	Part1：最大耐用量探索、安全性、薬物動態 Part2：絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、腎排泄	Part1：プラセボ対照、二重盲検、無作為化 Part2：非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー Part1：空腹時単回経口投与 Part2：空腹時単回経口投与、単回静脈内投与	○
第Ⅰ相試験 HT-ANAM-113	健康成人男女 初回コホート：30 例 最終コホート：60 例	QT/QTc 間隔の延長の影響	陽性対照及びプラセボ対照、二重盲検、無作為化、4 期クロスオーバー 空腹時単回投与	○
第Ⅰ相試験 HT-ANAM-114	健康成人男女 Part1：16 例 Part2：16 例	Part1：高脂肪朝食摂取後及び CYP3A4 誘導剤併用時の薬物動態 Part2 ： CYP2D6 阻害剤併用時の薬物動態	Part1：非盲検、2 期クロスオーバー（食事の影響、CYP3A4 誘導の影響） Part2：非盲検（CYP2D6 阻害の影響） Part1：単回投与（空腹時、高脂肪朝食摂取後） Part2：空腹時単回投与	○
第Ⅱ相試験 RC-1291-203	がん悪液質患者 PartA：16 例 PartB：16 例	有効性、安全性、忍容性	PartA：プラセボ対照、二重盲検、無作為化、クロスオーバー（1 日 1 回空腹時、3 日間） PartB：プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較（1 日 1 回空腹時、12 週間）	○
第Ⅱ相試験 RC-1291-203X	延長期：4 例		非盲検延長（1 日 1 回空腹時、12 週間）	○
第Ⅱ相試験 RC-1291-205	がん悪液質患者 並行期：66 例 非盲検延長期：32 例	有効性、安全性、忍容性	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 並行期：12 週間 非盲検延長期：4 週間 （1 日 1 回空腹時投与）	○
第Ⅱ相試験 RC-1291-206	がん悪液質患者 PartA：53 例 PartB：39 例	有効性、安全性、忍容性	PartA：プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較（1 日 1 回空腹時 28 日間） PartB：非盲検延長（1 日 1 回空腹時 56 日間）	○
第Ⅱ相試験 ST-ANAM-207	非小細胞肺癌患者 226 例	有効性、安全性、忍容性	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 1 日 1 回空腹時 12 週間	○
第Ⅲ相試験 HT-ANAM-301	非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者 481 例	有効性、安全性	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 1 日 1 回空腹時 12 週間	◎
第Ⅲ相試験 HT-ANAM-302	非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者 491 例	有効性、安全性	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 1 日 1 回空腹時 12 週間	◎
第Ⅲ相試験 HT-ANAM-303	HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302 試験の投与期間終了被験者　510 例	安全性、有効性	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間比較 1 日 1 回空腹時 12 週間	○

◎評価資料、○参考資料

(2) **臨床薬理試験**

1) **国内第Ⅰ相試験**（ONO-7643-01 試験）[4]

日本人健康成人男性（48 例）に本剤 10～125mg を空腹時に単回投与した結果、有害事象は 8/48 例（16.7%）に 11 件認められ、副作用は、25mg 投与時では空腹時投与後の体位性めまい及び異常感がそれぞれ 1/6 例（16.7%）に各 1 件、100mg 投与時では空腹時投与後の熱感が 1/6 例（16.7%）に 1 件、125mg 投与時では空腹時投与後の熱感及び口渇がそれぞれ 1/6 例（16.7%）に各 1 件発現した。本試験では、いずれも無処置にて消失した。また、本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象は認められず、その他、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査において、安全性上、問題となる異常値又は異常変動は認められなかった。

2) **国内第Ⅰ相試験**（ONO-7643-02 試験）[5]

日本人健康成人男性（48 例）に本剤 50～150mg を空腹時に単回又は反復投与した結果、軽度の熱感、多汗症、肝酵素値上昇及び頭痛が発現したが、いずれも処置なしで消失した。また、本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象は認められず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査において、安全性上、問題となる異常値又は異常変動は認められなかった。本剤の 150mg 空腹時単回経口投与及び 50～150mg/回の 1 日 1 回空腹時反復経口投与の安全性及び忍容性が確認された。

3) **海外第Ⅰ相試験**（ST-ANAM-110 試験）[6]

健康成人男性（6 例：黒人又はアフリカ系アメリカ人 2 例、白人 4 例）に本剤 150mg を 1 日 1 回（朝食前空腹時）に 7 日間連続経口投与した結果、有害事象は 5 例に発現したが、いずれも軽度であり、治療なしで回復した。主な副作用は鼓腸 4/6 例（66.7%）及び ALT (GPT)値上昇 2/6 例（33.3%）であり、ALT (GPT)値上昇（一過性で臨床的に重要であるとは考えにくい）を除き、本剤の忍容性は良好であった。本試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められず、その他、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査において、安全性上、問題となる異常値又は異常変動は認められなかった。

4) **海外第Ⅰ相試験**（HT-ANAM-112 試験）[7]

本試験の Part1 において健康成人(24 例：男性 18 例、女性 6 例；白人 20 例、黒人又はアフリカ系アメリカ人 4 例；各群 6 例）に本剤 150mg、200mg、300mg 及び 400mg を空腹時に単回投与した。発現した主な有害事象は、心電図 PR 延長及び第 I 度房室ブロック 7/24 例（29.2%；心電図 PR 延長：300mg 群 2 例及び 400mg 群 1 例、第 I 度房室ブロック：300mg 群 1 例及び 400mg 群 3 例）、心電図 QRS 群延長及び伝導障害（心室内伝導障害による伝導障害）6/24 例（25.0%；心電図 QRS 群延長：300mg 群 3 例、伝導障害：400mg 群 3 例）、心電図 QT 延長 5/24 例（20.8%；150mg 群 1 例、300mg 群 1 例及び 400mg 群 3 例）並びに霧視 3/24 例（12.5%；400mg 群 3 例）であった。300 及び 400mg 群では一過性の PR 間隔及び QRS 幅延長が認められた。有害事象はいずれも軽度であり、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。以上より、最大耐用量は 400mg に決定した。

5）**海外第Ⅰ相 QT/QTc 評価試験**（HT-ANAM-113 試験）[8)]

健康成人を対象とした海外 ThoroughQT 試験（HT-ANAM-113 試験）において、本剤 100 及び 300mg を投与したときの、アナモレリンが心電図パラメータに及ぼす影響及び血漿中アナモレリン濃度と QT 間隔の関係を評価した結果、本剤 100mg（治療用量）の投与では、心拍数、PR 間隔及び QRS 幅、又は心電図所見への影響は認められなかった。

健康成人（7 例）に本剤 400mg 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（ΔΔQTcF）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。

注）本剤の「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」に対して承認されている用法及び用量は「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。

(3) **用量反応探索試験** [9)]

試 験 名	国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-03 試験）
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験（国内 32 施設）
目　　的	非小細胞肺癌に伴う癌悪液質に対する本剤の有効性（臨床効果：本剤群のプラセボ群に対する優越性）及び安全性について、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により検討する。
対　　象	非小細胞肺癌に伴う癌悪液質患者：登録 181 例 A：プラセボ群、B：本剤 50mg 群、C：本剤 100mg 群 無作為化被験者集団[RND]180 例（A：60 例、B：65 例、C：55 例） 安全性解析対象集団[SAF]178 例（A：58 例、B：65 例、C：55 例） 最大の解析対象集団[FAS]175 例（A：57 例、B：63 例、C：55 例） 治験実施計画書適合解析対象集団[PPS]115 例（A：42 例、B：42 例、C：31 例）
主な登録基準	・20 歳以上の男女（入院・外来不問） ・非小細胞肺癌と診断され国際対癌連合（UICC）－病期分類（TNM 分類）第 7 版における手術適応とならないⅢ期又はⅣ期の患者（細胞診又は組織診による確定診断がなされていること）又はがん化学療法の適応となった再発患者 ・過去 6 ヵ月以内で 5%以上の恣意的でない体重減少が認められた患者〔観察期の体重が、医療機関内で測定された過去 6 ヵ月（180 日）以内の体重の最大値から比較して 5%以上減少している患者〕 ・観察期に以下の 5 項目中 3 項目以上を満たす患者（食欲不振は必須項目） （1）食欲不振* （2）疲労又は倦怠感* （3）全身筋力低下* （4）上腕筋囲（cm）†＜10 パーセンタイル （5）以下の 3 項目中 1 項目以上を満たす患者 1.C 反応性蛋白（CRP）値 0.5mg/dL 超 2.ヘモグロビン（Hb）値 12g/dL 未満 3.アルブミン値 3.2g/dL 未満 *：食欲不振、疲労又は倦怠感及び全身筋力低下は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）版の Grade1 以上に該当するものとした。 †：上腕筋囲は、以下の計算式により求めた。 上腕筋囲(cm)＝上腕周囲長(cm)－3.14×上腕三頭筋皮下脂肪厚(mm)/10

	・Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 1 又は 2 の患者 ・4 ヵ月以上の生存が期待される患者　等
主な除外基準	・放射線単独療法施行後に再発した患者 ・同時重複がんを有する患者 ・過去 6 ヵ月以内の体重減少に明らかに影響を及ぼした外科的手術の既往のある患者、外科的手術を予定している患者 ・Body mass index（BMI）30kg/m² 超の患者 ・左右の握力の測定が不可能な患者 ・第Ⅱ度又はⅢ度の房室ブロックを有する患者 ・うっ血性心不全の患者、又は心機能が低下している患者 ・治験薬投与開始前 28 日間以内に骨部分又は脳以外の部位に放射線療法を受けた患者、成長ホルモン（GH）製剤を使用した患者、酢酸メドロキシプロゲステロン又は酢酸メゲストロールを使用した患者 ・治験薬投与開始前 7 日間以内に特定のチトクロム P450（CYP）3A4 の阻害剤を使用した患者、又は 28 日間以内に特定の CYP3A4 の誘導剤を使用した患者 ・肝障害、又は腎障害のある患者 ・重篤な薬物アレルギーの既往のある患者 ・妊娠中、授乳中並びに妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に妊娠を希望している患者 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者
試験方法	1 日 1 回、2 錠*を経口投与した（朝食前及び空腹時の服用とし、服用後少なくとも 1 時間は絶食とした。なお、投与開始日、治療期 4 週及び 8 週の来院日は、治験実施施設において服用することとした）。 *本剤 50mg 群：本剤 50mg 錠 1 錠及びプラセボ錠 1 錠 本剤 100mg 群：本剤 50mg 錠 2 錠 プラセボ群：プラセボ錠 2 錠 治験期間は観察期 14 日間、治療期 12 週間、後観察期 28 日間とした。
主要評価項目	1）DEXA 法による LBM（除脂肪体重）のベースラインからの 12 週間の平均変化量 2）握力（非利き手）のベースラインからの 12 週間の平均変化量
副次評価項目	1）DEXA 法による身体組成データ（LBM、脂肪、骨塩量、全重量）の各評価時期におけるベースラインからの変化量、変化率 2）バイオインピーダンス（BI）法による LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量 3）BI 法による身体組成データ（LBM、体脂肪量、骨塩量、体細胞量）の各評価時期におけるベースラインからの変化量、変化率 4）握力（利き手、利き手と非利き手の合計）のベースラインからの 12 週間の平均変化量 5）握力（利き手、非利き手、利き手と非利き手の合計）の各評価時期におけるベースラインからの変化量、変化率 6）体重の各評価時期におけるベースラインからの変化量、変化率 7）Japanese Version of the M.D. Anderson Symptom Inventory（QOL 評価）（MDASI-J）の各評価時期におけるベースラインからの変化量 8）がん薬物療法における QOL 調査票：栗原班調査票（QOL-ACD）の各評価時期におけるベースラインからの変化量　等

解析方法	解析対象集団：有効性評価項目における主たる解析対象集団は、PPS とした。また、副次的に FAS での解析も行った。安全性評価項目における解析対象集団は、SAF とした。 **有効性の主要評価項目に対する解析：** 1）主たる解析方法：本剤 100mg 群又は 50mg 群とプラセボ群の各評価項目の変化量について、投与群、時点（週）及び体重減少の程度（5%以上 15%以下、15%超）を因子とし、各評価項目のベースライン値を共変量とした共分散分析によって群間の比較を行った。時点間の共分散構造は無構造とした。ベースラインからの 12 週間の平均変化量に対して、各投与群の最小二乗平均（LS Mean）［標準誤差（SE）］、群間差の LS Mean（SE）及び群間差の LS Mean に対する 95%信頼区間（CI）を算出した。 2）副次的な解析方法： ・投与群ごとに各時点における実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出し、推移図を作成した。 ・本剤 100mg 群又は 50mg 群とプラセボ群の各評価項目のデータ補完後の変化量の平均値について、多重補完法に基づく Wilcoxon 順位和検定によって群間の比較を行った。 ・本剤 100mg 群又は 50mg 群とプラセボ群の各評価項目の変化量について、Pattern-Mixture Model に基づく共分散分析によって群間の比較を行った。 3）感度解析：本剤 100mg 群又は 50mg 群とプラセボ群の各評価項目の変化量について、多重補完法に基づく共分散分析によって群間の比較を行った。 **有効性の副次評価項目及びその他の有効性評価項目に対する解析：** 1）副次評価項目の 1）、3）、5）～8）、10）、11）及び探索的評価項目：投与群、時点（週）、体重減少の程度（5%以上 15%以下、15%超）及び投与群と時点（週）の交互作用を因子とし、各評価項目のベースライン値を共変量とした共分散分析によって、時点ごとに群間の比較を行った。 2）副次評価項目の 2）、4）：投与群、時点（週）及び体重減少の程度（5%以上 15%以下、15%超）を因子とし、各評価項目のベースライン値を共変量とした共分散分析によって群間の比較を行った。 3）副次評価項目の 9）：投与群ごとにベースラインから悪化までの期間に対する生存関数を actuarial 法（生命表法）により推定し、期間をブロックとした log-rank 検定によって群間の比較を行った。 **安全性の解析：** 有害事象は NCI-CTCAEv4.0 日本語訳 JCOG 版を用いて評価した。治験薬投与開始日から治験薬最終投与後 28 日目までに発生した有害事象について調査した。本剤の安全性を検討することを目的に以下の解析を行った。 有害事象、副作用：有害事象、副作用の発現者数及び発現率を投与群ごとに算出した。また、本剤 100mg 群又は 50mg 群とプラセボ群の発現率について、群間比較を χ^2 検定で行った。

結　　果

有効性の結果：

■DEXA 法による LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量

1）PPS における成績（主要評価項目）

プラセボ群との差（LS Mean [95%CI]）は、本剤 50mg 群で 0.30 [-0.26, 0.87]kg（p＝0.2903）、本剤 100mg 群で 0.60 [0.00, 1.21]kg（p＝0.0516）であり、いずれも統計学的有意差は認められなかった。

LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量（PPS）

		プラセボ群	本剤	
			50mg 群	100mg 群
被験者数[a)]		42	42	30
ベースラインからの12週間の平均変化量（kg）	LS Mean（SE）	0.55 (0.29)	0.85 (0.26)	1.15 (0.31)
プラセボ群との差[b)]（kg）	LS Mean（SE）	－	0.30 (0.28)	0.60 (0.31)
	95%CI	－	[-0.26, 0.87]	[0.00, 1.21]
	共分散分析[c)]	－	p=0.2903 N.S.	p=0.0516 N.S.

a）ベースライン値と治験薬投与後の値がある被験者を対象とした。
b）LS Mean（SE）と 95%CI は、時点間の共分散構造を無構造とし、投与群、時点（週）及び体重減少の程度を因子とし、ベースライン値を共変量とした分散分析により算出した。
c）*：p＜0.05、N.S.：p≧0.05
プラセボ群との差：本剤 50mg 群－プラセボ群、本剤 100mg 群－プラセボ群。

2）FAS における成績

副次的な解析対象集団である FAS では、プラセボ群との差（LS Mean[95%CI]）は、本剤 50mg 群で 0.76 [0.18, 1.34]kg（p＝0.0106）、本剤 100mg 群で 0.89 [0.29, 1.48]kg（p＝0.0037）であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた。

LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量（FAS）

		プラセボ群	本剤	
			50mg 群	100mg 群
被験者数[a)]		53	53	46
ベースラインからの12週間の平均変化量（kg）	LS Mean（SE）	0.19 (0.31)	0.95 (0.27)	1.07 (0.31)
プラセボ群との差[b)]（kg）	LS Mean（SE）	－	0.76 (0.29)	0.89 (0.30)
	95%CI	－	[0.18, 1.34]	[0.29, 1.48]
	共分散分析[c)]	－	p=0.0106*	p=0.0037*

a）ベースライン値と治験薬投与後の値がある被験者を対象とした。
b）LS Mean（SE）と 95%CI は、時点間の共分散構造を無構造とし、投与群、時点（週）及び体重減少の程度を因子とし、ベースライン値を共変量とした分散分析により算出した。
c）*：p＜0.05、N.S.：p≧0.05
プラセボ群との差：本剤 50mg 群－プラセボ群、本剤 100mg 群－プラセボ群。

結　　果

■各評価時期における体重のベースラインからの変化量

本剤 50mg 群及び 100mg 群のいずれの投与群でも、すべての評価時期において、プラセボ群と比較して体重の有意な増加が示された（いずれも p＜0.05）。

各評価時期における体重のベースラインからの変化量（PPS）

			プラセボ群	本剤	
				50mg 群	100mg 群
評価時期	被験者数[a]		42	42	31
治療期 4 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	0.02 (0.35)	0.99 (0.32)	1.41 (0.38)
	プラセボ群との差[b] (kg)	LS Mean (SE)	－	0.97 (0.38)	1.40 (0.40)
		95%CI	－	[0.22, 1.72]	[0.60, 2.19]
		共分散分析[c]	－	p=0.0115*	p=0.0007*
治療期 8 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-0.46 (0.43)	0.87 (0.42)	2.00 (0.48)
	プラセボ群との差[b] (kg)	LS Mean (SE)	－	1.33 (0.52)	2.45 (0.55)
		95%CI	－	[0.29, 2.36]	[1.35, 3.55]
		共分散分析[c]	－	p=0.0129*	p＜0.0001*
治療期 12 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-0.93 (0.51)	0.54 (0.50)	1.77 (0.57)
	プラセボ群との差[b] (kg)	LS Mean (SE)	－	1.47 (0.65)	2.70 (0.69)
		95%CI	－	[0.18, 2.76]	[1.34, 4.07]
		共分散分析[c]	－	p=0.0262*	p=0.0002*

a）ベースライン値と治験薬投与後の値がある被験者を対象とした。
b）LS Mean（SE）と 95%CI は、時点間の共分散構造を無構造とし、投与群、時点（週）及び体重減少の程度を因子とし、ベースライン値を共変量とした分散分析により算出した。
c）*：p＜0.05、N.S.：p≧0.05
プラセボ群との差：本剤 50mg 群－プラセボ群、本剤 100mg 群－プラセボ群

安全性の結果：

副作用の発現率はプラセボ群が 20.7%（12/58 例）、本剤 50mg 群が 38.5%（25/65 例）、本剤 100mg 群が 52.7%（29/55 例）であった。いずれかの投与群で発現率が 10%以上であった有害事象のうち発現率 5%以上の副作用は本剤 100mg 群にのみ認められ、主なものは血中ブドウ糖増加 12.7%（7/55 例）、γ-GTP 増加 9.1%（5/55 例）及びグリコヘモグロビン増加 16.4%（9/55 例）であった。本試験では、重篤な副作用の発現率はプラセボ群が 6.9%（4/58 例）、本剤 50mg 群が 4.6%（3/65 例）、本剤 100mg 群が 0%（0/55 例）であった。本剤 50mg 群で認められた重篤な副作用は、肺障害、肺炎及び脱水、高血糖（各 1 例、1.5%）であった。投与中止に至った副作用の発現率はプラセボ群が 3.4%（2/58 例）、本剤 50mg 群が 6.2%（4/65 例）、本剤 100mg 群が 9.1%（5/55 例）であった。主なものは本剤 50mg 群で下痢、無力症、熱感、肺炎、脱水、肺障害（各 1 件、1.5%）、本剤 100mg 群で高血糖（2 例、3.6%）等であった。治験期間中に死亡した被験者は、プラセボ群が 12/58 例（20.7%）、本剤 50mg 群が 8/65 例（12.3%）、本剤 100mg 群が 6/55 例（10.9%）であった。死亡に至った有害事象のうち、最も多かった事象は悪性新生物進行であり、プラセボ群の 15.5%（9/58 例）、本剤 50mg 群の 4.6%（3/65 例）、本剤 100mg 群の 9.1%（5/55 例）に認められたが、本試験では治験薬との因果関係は否定された。

注）本剤の「がん悪液質」に対して承認されている用法及び用量は、「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。

(4) **検証的試験**

1) **有効性検証試験**

①第Ⅱ相試験　非小細胞肺癌に伴うがん悪液質に対するプラセボを対照とした多施設共同二重盲検無作為化並行群間比較試験（ONO-7643-04 試験）[10,11]

試 験 名	国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-04 試験）
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験（国内 43 施設）
目　　的	非小細胞肺癌に伴うがん悪液質に対する本剤の有効性を検証するとともに、安全性についても検討する。また、アナモレリンの運動機能に対する影響について探索的に検討する。
対　　象	非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者 174 例 無作為化被験者集団[RND]174 例（本剤群 84 例、プラセボ群 90 例） 安全性解析対象集団[SAF]173 例（本剤群 83 例、プラセボ群 90 例） 最大の解析対象集団[FAS]172 例（本剤群 82 例、プラセボ群 90 例） 治験実施計画書適合解析対象集団[PPS]127 例（本剤群 58 例、プラセボ群 69 例）
主な登録基準	・20 歳以上の男女（入院・外来不問） ・非小細胞肺癌であることが組織診又は細胞診により確認された患者 ・初回診断時に、国際対癌連合（UICC）－病期分類（TNM 分類）第 7 版において、化学放射線療法の適応となるⅢ期又は根治療法不能なⅢ／Ⅳ期と診断された患者、又は術後再発の患者 ·非小細胞肺癌に対する未治療、既治療は不問とした。 ·上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤による治療中の患者は、同意取得時点において 28 日間以上治療が継続されていること。 ・過去 6 ヵ月以内で 5%以上の恣意的でない体重減少が認められた患者〔観察期の体重が、医療機関内で測定された過去 6 ヵ月（180 日）以内の体重の最大値から比較して 5%以上減少している患者〕 ・観察期に以下のがん悪液質に関する基準を満たす患者 （1）食欲不振* （2）以下の 4 項目中 2 項目以上を満たす患者 a）疲労又は倦怠感* b）全身筋力低下* c）上腕筋囲（cm）†＜10 パーセンタイル（上腕筋囲値の分布における下位 10%未満） d）以下の 3 項目中 1 項目以上を満たす患者 1.C 反応性蛋白（CRP）値 0.5mg/dL 超 2.ヘモグロビン（Hb）値 12g/dL 未満 3.アルブミン値 3.2g/dL 未満 *：食欲不振、疲労又は倦怠感及び全身筋力低下は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）版の Grade1 以上に該当するものとした。 †：上腕筋囲は、以下の計算式により求めた。 上腕筋囲(cm)＝上腕周囲長(cm)－3.14×上腕三頭筋皮下脂肪厚(mm)/10 ・Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が、0、1 又は 2 の患者 ・4 ヵ月以上の生存が期待される患者　等
主な除外基準	・治験薬投与期に新たながん薬物療法の開始を予定している経過観察下の患者 ・EGFR 活性型遺伝子変異陽性で EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の前治療歴を有さない患者 ・放射線単独療法施行後に再発した患者 ・同時重複がんを有する患者 ・過去 6 ヵ月以内の体重減少に明らかに影響を及ぼした外科的手術の既往のある患者、外科的手術を予定している患者 ・Body mass index（BMI）30kg/m² 超の患者 ・左右の握力の測定が不可能な患者

	・安静時心拍数が 120 回/分以上の患者 ・安静時血圧が収縮期血圧 180mmHg／拡張期血圧 100mmHg を超える患者 ・心機能が低下している患者 ・治験薬投与開始前 28 日間以内に骨部分又は脳以外の部位に放射線療法を受けた患者、成長ホルモン製剤を使用した患者、酢酸メドロキシプロゲステロン又は酢酸メゲストロールを使用した患者 ・治験薬投与開始前 7 日間以内に食欲不振に対する漢方薬、抗不整脈薬、特定のチトクロム P450（CYP）3A4 の阻害剤を使用した患者、特定の CYP3A4 の誘導剤を使用した患者 ・肝障害、又は腎障害のある患者 ・重篤な薬物アレルギーの既往のある患者 ・妊娠中、授乳中並びに妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に妊娠を希望している患者 ・その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者
試験方法	本剤 100mg 又はプラセボを、1 日 1 回、朝食前、空腹時に経口投与し、服薬後は少なくとも 1 時間は絶食とした。投与期間は 12 週間とした。 治験期間は、観察期 : 14 日間、治験薬投与期 : 12 週間、後観察期 28 日とし、治験薬投与開始から 12 ヵ月が経過するまでの期間、転帰調査を実施した。
評価項目	有効性：主要評価項目 DEXA 法による LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量 有効性：副次評価項目 ・各評価時期における LBM のベースラインからの変化量 ・各評価時期における体重のベースラインからの変化量 ・QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8）のベースラインからの 12 週間の平均変化量 ・各評価時期における QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8）のベースラインからの変化量　等 安全性： 有害事象、副作用、抗悪性腫瘍剤の併用有無別の刺激伝導系抑制に該当する有害事象及び副作用　等
解析方法	**有効性の解析** 1) 主要評価項目：本剤群とプラセボ群の DEXA 法による LBM のベースラインからの変化量（最小二乗平均、LS Mean）とその標準誤差（SE）、LS Mean に対する 95%信頼区間（95%CI）について、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、DEXA 法による LBM のベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析（有意水準：p＜0.05）によって群間の比較を行った。なお、ベースラインからの 12 週間の平均変化量は Mixed Model Repeated Measures（MMRM）法により求めた。 2) 副次評価項目：各評価時期※における LBM、体重及び QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8）のベースラインからの変化量（LS Mean）とその SE、LS Mean に対する 95%CI について、投与群、時点（週）、体重減少の程度（5%以上 10%以下、10%超）及び投与群と時点（週）の交互作用を因子とし、各評価項目のベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析（有意水準：p＜0.05）によって時点ごとに群間の比較を行った。 ※LBM は 3、6、9、12 週、体重及び QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8）は 1、3、6、9、12 週に評価した。 **安全性の解析** 投与開始日から最終投与後 28 日目までに発生した有害事象について調査した。治験薬との因果関係は、1）「明らかに関連あり」、2）「多分関連あり」、3）「関連ないともいえない」、4）「多分関連なし」又は 5）「関連なし」の 5 段階で評価し、1）～3）と判定された事象を治験薬との因果関係が否定できない有害事象、すなわち「副作用」とした。医師から報告された有害事象名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.16.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて読み替えた。有害事象の重症度（Grade）は NCI-CTCAEv4.0 日本語訳（JCOG 版）を用いて評価した。

結　　果

有効性の結果：

■DEXA 法による LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量（主要評価項目）

DEXA 法による LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量は本剤群で 1.38kg、プラセボ群で-0.17kg であり、プラセボ群に対する優越性が検証された（共分散分析：p＜0.0001）。

LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量（FAS）

		プラセボ群	本剤群
被験者数 a)		83	73
ベースラインからの12週間の平均変化量 b) (kg)	LS Mean (SE)	-0.17 (0.17)	1.38 (0.18)
	95%CI	[-0.50, 0.16]	[1.04, 1.73]
プラセボ群との差 b) (kg)	LS Mean (SE)	－	1.56 (0.23)
	95%CI	－	[1.11, 2.00]
	共分散分析 c)	－	p＜0.0001*

a）ベースライン値と治験薬投与後の値がある被験者を対象とした。
b）LS Mean（SE）と 95%CI は、投与群、時点（週）及び体重減少の程度を因子とし、ベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析により算出した。
c）*：p＜0.05
プラセボ群との差：本剤群－プラセボ群

■各評価時期における LBM のベースラインからの変化量（副次評価項目）

各評価時期における LBM のベースラインからの変化量は、いずれの評価時期でもプラセボ群と比較して本剤群で有意な増加が認められた（共分散分析：p＜0.0001）。本剤群では、初回評価時期である治験薬投与期 3 週から LBM の増加が認められ、その増加は 12 週間の投与期間中維持された。

各評価時期における LBM のベースラインからの変化量（FAS）

			プラセボ群	本剤群
評価時期	被験者数a)		83	73
治療期 3 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-0.13 (0.16)	1.38 (0.17)
		95%CI	[-0.44, 0.18]	[1.04, 1.71]
	プラセボ群との差 b) (kg)	LS Mean (SE)	－	1.51(0.23)
		95%CI	－	[1.05, 1.96]
		共分散分析 c)	－	p＜0.0001*
治療期 6 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-0.28 (0.21)	1.56 (0.21)
		95%CI	[-0.69, 0.12]	[1.15, 1.98]
	プラセボ群との差 b) (kg)	LS Mean (SE)	－	1.84(0.29)
		95%CI	－	[1.27, 2.42]
		共分散分析 c)	－	p＜0.0001*
治療期 9 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-0.13 (0.22)	1.38 (0.23)
		95%CI	[-0.56, 0.30]	[0.93, 1.83]
	プラセボ群との差 b) (kg)	LS Mean (SE)	－	1.51(0.31)
		95%CI	－	[0.89, 2.13]
		共分散分析 c)	－	p＜0.0001*
治療期 12 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-0.35 (0.24)	1.40 (0.26)
		95%CI	[-0.83, 0.13]	[0.89, 1.90]
	プラセボ群との差 b) (kg)	LS Mean (SE)	－	1.74(0.35)
		95%CI	－	[1.05, 2.44]
		共分散分析 c)	－	p＜0.0001*

a）ベースライン値と治験薬投与後の値がある被験者を対象とした。
b）LS Mean(SE)と 95%CI は、投与群、時点（週）、体重減少の程度（5%以上 10%以下、10%超）及び投与群と時点（週）の交互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とした反復測定データに対する分散分析により算出した。
c）*：p＜0.05、N.S.：p≧0.05
プラセボ群との差：本剤群－プラセボ群

結　　果

■各評価時期における体重のベースラインからの変化量（副次評価項目）

治験薬投与期 1 週の体重のベースラインからの変化量［LS Mean±SE］は、本剤群が 1.04±0.16kg、プラセボ群が-0.45±0.15kg であった。全ての評価時期で、本剤群はプラセボ群と比較して、体重の有意な増加が認められた（共分散分析：p＜0.0001）。

各評価時期における体重のベースラインからの変化量（FAS）

			プラセボ群	本剤群
評価時期	被験者数[a)]		90	81
治療期 1 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-0.45 (0.15)	1.04 (0.16)
		95%CI	[-0.75, -0.14]	[0.72, 1.36]
	プラセボ群との差[b)] (kg)	LS Mean (SE)	－	1.48(0.22)
		95%CI	－	[1.04, 1.93]
		共分散分析[c)]	－	p＜0.0001*
治療期 3 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-0.40 (0.18)	1.35 (0.19)
		95%CI	[-0.75, -0.04]	[0.97, 1.72]
	プラセボ群との差[b)] (kg)	LS Mean (SE)	－	1.74(0.26)
		95%CI	－	[1.23, 2.26]
		共分散分析[c)]	－	p＜0.0001*
治療期 6 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-0.76 (0.24)	1.54 (0.26)
		95%CI	[-1.24, -0.28]	[1.03, 2.05]
	プラセボ群との差[b)] (kg)	LS Mean (SE)	－	2.29(0.35)
		95%CI	－	[1.59, 3.00]
		共分散分析[c)]	－	p＜0.0001*
治療期 9 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-0.99 (0.29)	1.33 (0.31)
		95%CI	[-1.56, -0.42]	[0.72, 1.94]
	プラセボ群との差[b)] (kg)	LS Mean (SE)	－	2.32(0.42)
		95%CI	－	[1.48, 3.15]
		共分散分析[c)]	－	p＜0.0001*
治療期 12 週	ベースラインからの変化量（kg）	LS Mean (SE)	-1.06 (0.37)	1.38 (0.39)
		95%CI	[-1.79, -0.32]	[0.60, 2.16]
	プラセボ群との差[b)] (kg)	LS Mean (SE)	－	2.44(0.54)
		95%CI	－	[1.37, 3.51]
		共分散分析[c)]	－	p＜0.0001*

a）ベースライン値と治験薬投与後の値がある被験者を対象とした。
b）LS Mean(SE)と 95%CI は、投与群、時点（週）、体重減少の程度（5%以上 10%以下、10%超）及び投与群と時点（週）の交互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とした反復測定データに対する分散分析により算出した。
c）*：p＜0.05、N.S.：p≧0.05
プラセボ群との差：本剤群－プラセボ群

■QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8「食欲はありましたか」）のベースラインからの 12 週間の平均変化量（副次評価項目）

QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8）のベースラインからの 12 週間の平均変化量［LS Mean±SE］は、本剤群が 0.7±0.1 点、プラセボ群が 0.3±0.1 点であり、本剤投与により食欲の改善傾向が認められた。

QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8「食欲はありましたか」）のベースラインからの 12 週間の平均変化量（FAS）

		プラセボ群	本剤群
被験者数[a)]		89	79
ベースラインからの12週間の平均変化量[b)]（点）	LS Mean (SE)	0.3 (0.1)	0.7 (0.1)
プラセボ群との差[b)]（点）	LS Mean (SE)	－	0.4 (0.1)
	95%CI	－	[0.2, 0.6]

a）ベースライン値と治験薬投与後の値がある被験者を対象とした。
b）LS Mean（SE）と 95%CI は、投与群、時点（週）及び体重減少の程度を因子とし、ベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析により算出した。
プラセボ群との差：本剤群－プラセボ群

結　　果

■各評価時期における QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8「食欲はありましたか」）のベースラインからの変化量（副次評価項目）

治験薬投与期 1 週の QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8）のベースラインからの変化量［LS Mean±SE］は、本剤群が 0.6±0.1 点、プラセボ群が 0.2±0.1 点であり、本剤投与により食欲の改善傾向が認められた。

各評価時期における QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8「食欲はありましたか」）のベースラインからの変化量（FAS）

			プラセボ群	本剤群
評価時期	被験者数a)		89	79
治療期 1 週	ベースラインからの変化量	LS Mean (SE)	0.2 (0.1)	0.6 (0.1)
		95%CI	[0.0, 0.4]	[0.4, 0.8]
	プラセボ群との差b)	LS Mean (SE)	－	0.4 (0.2)
		95%CI	－	[0.1, 0.7]
治療期 3 週	ベースラインからの変化量	LS Mean (SE)	0.3 (0.1)	0.8 (0.1)
		95%CI	[0.1, 0.5]	[0.6, 1.0]
	プラセボ群との差 b)	LS Mean (SE)	－	0.5(0.2)
		95%CI	－	[0.2, 0.8]
治療期 6 週	ベースラインからの変化量	LS Mean (SE)	0.3 (0.1)	0.7 (0.1)
		95%CI	[0.1, 0.5]	[0.4, 0.9]
	プラセボ群との差 b)	LS Mean (SE)	－	0.4(0.2)
		95%CI	－	[0.0, 0.7]
治療期 9 週	ベースラインからの変化量	LS Mean (SE)	0.2 (0.1)	0.7 (0.1)
		95%CI	[0.0, 0.5]	[0.4, 0.9]
	プラセボ群との差 b)	LS Mean (SE)	－	0.4(0.2)
		95%CI	－	[0.1, 0.8]
治療期 12 週	ベースラインからの変化量	LS Mean (SE)	0.1 (0.1)	0.7 (0.1)
		95%CI	[-0.1, 0.4]	[0.4, 0.9]
	プラセボ群との差 b)	LS Mean (SE)	－	0.5(0.2)
		95%CI	－	[0.2, 0.9]

a）ベースライン値と治験薬投与後の値がある被験者を対象とした。
b）LS Mean(SE)と 95%CI は、投与群、時点（週）、体重減少の程度（5%以上 10%以下、10%超）及び投与群と時点（週）の交互作用を因子とし、ベースライン値を共変量とした反復測定データに対する分散分析により算出した。
プラセボ群との差：本剤群－プラセボ群

安全性の結果：

本試験において、副作用は本剤群では 83 例中 34 例（41.0%）、プラセボ群では 90 例中 20 例（22.2%）に認められた。主な副作用は、本剤群では発疹、第 I 度房室ブロック各 5 例（6.0%）、γ-GTP 増加、糖尿病各 3 例（3.6%）等で、プラセボ群では悪心 5 例（5.6%）等であった。

本剤群において、死亡を含む重篤な副作用は 2 例（2.4%：意識消失、前立腺炎）、投与中止に至った副作用は 2 例（2.4%：意識消失、胸水）に認められた。本剤群において、有害事象による死亡例が 1 例（1.2%：肺感染）に認められた。また、本試験では副作用による死亡例は認められなかった。

■いずれかの群で 2%以上に発現した副作用の発現頻度（SAF）

	プラセボ群 症例数（%）	本剤群 症例数（%）
安全性評価例数	90	83
副作用発現例数	20 (22.2)	34 (41.0)
心臓障害		
第 I 度房室ブロック	0 (0.0)	5 (6.0)
頻脈	0 (0.0)	2 (2.4)
耳および迷路障害		
回転性めまい	2 (2.2)	0 (0.0)
胃腸障害		
下痢	2 (2.2)	1 (1.2)
悪心	5 (5.6)	1 (1.2)

一般・全身障害および投与部位の状態		
浮腫	0 (0.0)	2 (2.4)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (2.4)
発熱	0 (0.0)	2 (2.4)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	2 (2.2)	0 (0.0)
γ-GTP増加	1 (1.1)	3 (3.6)
グリコヘモグロビン増加	1 (1.1)	2 (2.4)
代謝および栄養障害		
糖尿病	0 (0.0)	3 (3.6)
高血糖	1 (1.1)	2 (2.4)
神経系障害		
浮動性めまい	2 (2.2)	1 (1.2)
頭痛	1 (1.1)	2 (2.4)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	1 (1.1)	5 (6.0)
血管障害		
高血圧	0 (0.0)	2 (2.4)
ほてり	0 (0.0)	2 (2.4)

結　　果

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。

（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前ショック状態等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

結　　果

（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

本剤 100mg 群において、83 例中 64 例（77.1%）が抗悪性腫瘍剤を併用していた。そのうち心毒性を有する抗悪性腫瘍剤を併用した集団において心不全（SMQ 狭域検索）に該当する有害事象は、本試験において認められなかった。
また、刺激伝導系抑制に該当する有害事象及び副作用の割合と併用された抗悪性腫瘍剤を以下に示す。

抗悪性腫瘍剤の併用有無別の刺激伝導系抑制に該当する有害事象及び副作用

併用薬剤	有害事象		副作用	
	本剤 100mg 群（83 例）		本剤 100mg 群（83 例）	
アントラサイクリン系	併用あり（1 例）	併用なし（82 例）	併用あり（1 例）	併用なし（82 例）
	0	13（15.9）	0	10（12.2）
アントラサイクリン系以外	併用あり（49 例）	併用なし（34 例）	併用あり（49 例）	併用なし（34 例）
	6（12.2）	7（20.6）	4（8.2）	6（17.6）

症例数（%）　解析対象集団：SAF
治験薬投与開始日から投与終了後 28 日目までに発現した有害事象を調査した。MedDRA ver.20.1J を使用した。

併用された抗悪性腫瘍剤

併用薬剤	本剤 100mg 群（83 例）
抗悪性腫瘍剤併用、症例数（%）	64（77.1）
パクリタキセル	15（18.1）
カルボプラチン	14（16.9）
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	12（14.5）
ペメトレキセド	11（13.3）
エルロチニブ	11（13.3）
ドセタキセル	9（10.8）
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム	9（10.8）
ゲフィチニブ	6（7.2）
アファチニブ	6（7.2）
ゲムシタビン	4（4.8）
シスプラチン	4（4.8）
ビノレルビン	2（2.4）
イリノテカン	2（2.4）
アムルビシン※	1（1.2）
レンチナン	1（1.2）
フルオロウラシル	0
レボホリナート	0
ラムシルマブ（遺伝子組換え）	0
オキサリプラチン	0
トリフルリジン・チピラシル	0
カペシタビン	0
セツキシマブ（遺伝子組換え）	0
パニツムマブ（遺伝子組換え）	0
レゴラフェニブ	0
アフリベリセプト	0
トラスツズマブ（遺伝子組換え）	0

※医師の判断により併用投与され、併用翌日にアナモレリンは中止された。

注）本剤の「がん悪液質」に対して承認されている用法及び用量は、「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。

②第Ⅲ相試験　がん悪液質を対象とした多施設共同非盲検非対照試験（ONO-7643-05 試験）[12)]

試 験 名	国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05 試験）
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照（国内 19 施設）
目　　的	消化器癌に伴うがん悪液質に対する本剤の有効性及び安全性について、多施設共同非盲検非対照試験により検討する。
対　　象	胃癌、大腸癌、膵癌に伴うがん悪液質患者 50 例 安全性解析対象[SAF]49 例 最大の解析対象集団[FAS]49 例
主な登録基準	・20 歳以上の男女（入院・外来不問） ・大腸癌、胃癌又は膵癌であることが組織診又は細胞診により確認された患者 ・根治切除不能、根治照射不能な進行がん又は術後再発の患者 ・過去 6 ヵ月以内で 5%以上の恣意的でない体重減少が認められた患者〔観察期の体重が、医療機関内で測定された過去 6 ヵ月（180 日）以内の体重の最大値から比較して 5%以上減少している患者〕 ・観察期に以下のがん悪液質に関する基準を満たす患者 （1）食欲不振* （2）以下の 4 項目中 2 項目以上を満たす患者 a）疲労又は倦怠感* b）全身筋力低下* c）上腕筋囲（cm）†＜10 パーセンタイル（上腕筋囲値の分布における下位 10%未満） d）以下の 3 項目中 1 項目以上を満たす患者 1.C 反応性蛋白（CRP）値 0.5mg/dL 超 2.ヘモグロビン（Hb）値 12g/dL 未満 3.アルブミン値 3.2g/dL 未満 *：食欲不振、疲労又は倦怠感及び全身筋力低下は、米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）版の Grade1 以上に該当するものとした。 †：上腕筋囲は、以下の計算式により求めた。 上腕筋囲(cm)＝上腕周囲長(cm)－3.14×上腕三頭筋皮下脂肪厚(mm)/10 ・Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0、1 又は 2 の患者（膵癌患者については、0 又は 1 の患者とした） ・4 ヵ月以上の生存が期待される患者　等
主な除外基準	・同時重複がんを有する患者 ・過去 6 ヵ月以内の体重減少に明らかに影響を及ぼした外科的手術の既往のある患者、外科的手術を予定している患者 ・Body mass index（BMI）30kg/m^2 超の患者 ・心機能が低下している患者 ・Hb 値の低下を来す明らかな出血が認められる患者 ・治験薬投与前に禁止される治療法及び併用療法として規定される治療を受けた患者 ・肝障害、又は腎障害のある患者 ・重篤な薬物アレルギーの既往のある患者 ・妊娠中、授乳中並びに妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に妊娠を希望している患者 ・治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断した患者　等
試験方法	被験者単位の治験期間は、観察期、治験薬投与期、Follow-up 期の 3 期で構成された。治験薬投与期：本剤 100mg（本剤 50mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、朝食前、空腹時に経口投与し、服薬後少なくとも 1 時間は絶食とした。治験薬投与期は 12 週間とした。Follow-up 期：治験薬投与期終了から最終投与後 28 日目まで。

評価項目	有効性：主要評価項目 DEXA 法による LBM の維持・増加が認められた被験者の割合 有効性：副次評価項目 ・各評価時期における LBM のベースラインからの変化量 ・各評価時期における体重のベースラインからの変化量 ・QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8、9、11）のベースラインからの 12 週間の平均変化量（質問 9、11 は参考情報） ・QOL-ACD の合計得点のベースラインからの 12 週間の平均変化量（参考情報）等 安全性： 有害事象、副作用、抗悪性腫瘍剤の併用有無別の刺激伝導系抑制に該当する有害事象及び副作用　等
解析方法	解析対象集団：有効性評価項目における解析対象集団を FAS とし、安全性評価項目における解析対象集団を SAF とした。 **有効性の主要評価項目に対する解析** 治験薬投与後に LBM のベースラインからの変化量が一度も得られなかった被験者及び LBM のベースラインからの変化量が一度でも 0kg 未満となった被験者を維持・増加が認められなかった被験者（ノンレスポンダー）として取り扱い、ノンレスポンダー以外の被験者を維持・増加が認められた被験者（レスポンダー）と定義した。当該割合を算出し、その 95%信頼区間（CI）を Clopper-Pearson 法を用いて推定した。仮説は、「DEXA 法による LBM の維持・増加が認められた被験者の割合において、95%CI の下限が 30.7%を超える。」とした。 **有効性の副次評価項目に対する解析** 投与群、時点（週）、体重減少の程度（5%以上 10%以下、10%超）及び投与群と時点（週）の交互作用を因子とし、各評価項目のベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析によって、各評価時期※におけるベースラインからの変化量及び変化率（最小二乗平均、LS Mean）とその標準誤差（SE）、LS Mean に対する 95%CI を算出した。また、各評価時期における実測値、ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を算出した。 投与群、時点（週）、体重減少の程度（5%以上 10%以下、10%超）を因子とし、各評価項目のベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析によって、ベースラインからの 12 週間の平均変化量の LS Mean とその SE、LS Mean に対する 95%CI を算出した。 ※LBM は 3、6、9、12 週及び投与中止時、体重と QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8、9、11）は 1、3、6、9、12 週及び投与中止時に評価した。 **安全性の解析** 投与開始日から最終投与後 28 日目までに発現した有害事象について調査した。治験薬との因果関係は、1）「明らかに関連あり」、2）「多分関連あり」、3）「関連ないともいえない」、4）「多分関連なし」又は 5）「関連なし」の 5 段階で評価し、1）～3）と判定された事象若しくは因果関係が不明なものを「副作用」とした。医師から報告された有害事象名は医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）ver.20.1J の基本語（PT）に読み替え、また器官別大分類（SOC）による分類を行った。有害事象の重症度（Grade）は NCI-CTCAEv4.0 日本語訳 JCOG 版を用いて評価した。
結　　果	**有効性の結果：** **■DEXA 法による LBM の維持・増加が認められた被験者の割合（主要評価項目）** 本剤投与後に LBM の維持・増加が認められた被験者の割合は、63.3%（31/49 例）[95%CI(48.3, 76.6)]であった。また、95%CI の下限（48.3%）が、事前に設定した閾値有効率 30.7%を上回った。

結　　果

DEXA 法による LBM の維持・増加が認められた被験者の割合（FAS）

対象者数		49
レスポンダー[a) b)]	症例数（%）	31 (63.3)
	95%CI	[48.3, 76.6]
ノンレスポンダー[a) b)]	症例数（%）	18 (36.7)
	95%CI	[23.4, 51.7]

a）95%CI は Clopper-Pearson 法で算出する。
b）観察期の値をベースライン値とする。治験薬投与後に DEXA 法による LBM のベースラインからの変化量が一度も得られなかった被験者及び DEXA 法による LBM のベースラインからの変化量が一度でも 0 未満となった被験者は維持・増加が認められなかった被験者、すなわちノンレスポンダーとして取り扱う。ノンレスポンダー以外の被験者を維持・増加が認められた被験者、すなわちレスポンダーとして取り扱う。規定外のデータも含めてレスポンダー・ノンレスポンダーの判定を行う。治験薬投与後に死亡した被験者は死亡するまでに得られたデータを用いてレスポンダー・ノンレスポンダーの判定を行う。

■各評価時期における DEXA 法による LBM のベースラインからの変化量（副次評価項目）

被験者 49 例におけるベースライン時の LBM の平均値±SD は、37.05±6.60kg であった。各評価時期でのベースラインからの変化量［LS Mean］は、治験薬投与期 3 週（44 例）で 1.90kg、6 週（40 例）で 1.86kg、9 週（35 例）で 2.01kg、12 週（31 例）で 1.77kg であった。

各評価時期における DEXA 法による LBM のベースラインからの変化量（FAS）

評価時期	対象者数 49[b)]	LBM のベースラインからの変化量[a)]	
		LS Mean (SE)	95%CI
投与期 3 週	44	1.90 (0.34)	[1.21, 2.59]
投与期 6 週	40	1.86 (0.39)	[1.08, 2.64]
投与期 9 週	35	2.01 (0.45)	[1.11, 2.91]
投与期 12 週	31	1.77 (0.43)	[0.89, 2.65]

a）観察期の値をベースライン値とする。LS Mean とその 95%CI は、投与群、時点（週）、体重減少の程度及び投与群と時点（週）の交互作用を因子とし、各評価項目のベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析によって算出する。
b）ベースライン時の対象者数

■各評価時期における体重のベースラインからの変化量（副次評価項目）

被験者 49 例におけるベースライン時の体重の平均値±SD は、50.71±8.63kg であった。各評価時期でのベースラインからの変化量［LS Mean］は、治験薬投与期 1 週（49 例）で 0.88kg、3 週（45 例）で 1.57kg、6 週（41 例）で 1.38kg、9 週（35 例）で 1.57kg、12 週（31 例）で 1.41kg であった。

各評価時期における体重のベースラインからの変化量（FAS）

評価時期	対象者数 49[b)]	体重のベースラインからの変化量[a)]	
		LS Mean (SE)	95%CI
投与期 1 週	49	0.88 (0.23)	[0.42, 1.34]
投与期 3 週	45	1.57 (0.36)	[0.84, 2.30]
投与期 6 週	41	1.38 (0.47)	[0.44, 2.31]
投与期 9 週	35	1.57 (0.56)	[0.44, 2.70]
投与期 12 週	31	1.41 (0.61)	[0.17, 2.65]

a）観察期の値をベースライン値とする。LS Mean とその 95%CI は、投与群、時点（週）、体重減少の程度及び投与群と時点（週）の交互作用を因子とし、各評価項目のベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析によって算出する。
b）ベースライン時の対象者数

■QOL-ACD の食欲関連項目スコア（質問 8「食欲はありましたか」、質問 9「食事がおいしいと思いましたか」、質問 11「やせましたか」）のベースラインからの 12 週間の平均変化量（副次評価項目）

QOL-ACD の食欲関連項目スコアについて、ベースラインからの 12 週間の平均変化量（LS Mean±SE［95%CI］）は、質問 8「食欲はあり

結　　果	ましたか」が 0.6±0.1［0.4，0.9］点、質問 9「食事がおいしいと思いましたか」が 0.5±0.1［0.3，0.7］点、質問 11「やせましたか」が 0.9±0.1［0.6，1.2］点であった。

QOL-ACD の食欲関連項目スコアのベースラインから 12 週間の平均変化量（FAS）

質問項目		質問8「食欲はありましたか」	質問9「食事がおいしいと思いましたか」	質問 11「やせましたか」
対象者数		49	49	49
ベースラインからの12週間の平均変化量[a)]	LS Mean (SE)	0.6 (0.1)	0.5 (0.1)	0.9 (0.1)
	95%CI	[0.4, 0.9]	[0.3, 0.7]	[0.6, 1.2]

a）観察期の値をベースライン値とする。投与群、時点（週）及び体重減少の程度を因子とし、各評価項目のベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析によって、ベースラインからの 12 週間の平均変化量の LS Mean（SE）、LS Mean に対する 95%CI を算出する。

■QOL-ACD の合計得点のベースラインからの 12 週間の平均変化量（副次評価項目、参考情報）

QOL-ACD の合計得点について、ベースラインからの 12 週間の平均変化量（LS Mean ±SE［95%CI］）は、0.0±1.5［-3.1, 3.1］点であった。

QOL-ACD の合計得点のベースラインからの 12 週間の平均変化量（FAS）

対象者数		49
ベースラインからの12週間の平均変化量[a)]	LS Mean（SE）	0.0（1.5）
	95%CI	［-3.1, 3.1］

a）観察期の値をベースライン値とする。投与群、時点（週）及び体重減少の程度を因子とし、各評価項目のベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析によって、ベースラインからの 12 週間の平均変化量の LS Mean（SE）、LS Mean に対する 95%CI を算出する。

安全性の結果：

本試験において、副作用は 49 例中 21 例（42.9%）に認められた。主な副作用はγ-GTP 増加 4 例（8.2%）、心電図 QRS 群延長、高血糖各 3 例（6.1%）、倦怠感、糖尿病各 2 例（4.1%）であった。

重篤な副作用は 2 例（4.1%：糖尿病、2 型糖尿病）、投与中止に至った副作用は 5 例（10.2%：倦怠感 2 例、他に上室性期外収縮、無力症、心電図 QRS 群延長、2 型糖尿病各 1 件）に認められた。

本試験では、副作用による死亡例は認められなかった。

■副作用の発現頻度（SAF）

	症例数（%）
安全性評価例数	49
副作用発現例数	21（42.9）
臨床検査	
γ-GTP 増加	4 (8.2)
心電図 QRS 群延長	3 (6.1)
リンパ球数減少	1 (2.0)
心電図 PR 延長	1 (2.0)
血中 ALP 増加	1 (2.0)
代謝および栄養障害	
高血糖	3 (6.1)
糖尿病	2 (4.1)
耐糖能障害	1 (2.0)
2 型糖尿病	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	
倦怠感	2 (4.1)
無力症	1 (2.0)
顔面浮腫	1 (2.0)
口渇	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	
上咽頭炎	1 (2.0)

血管障害 高血圧	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害 多汗症	1 (2.0)
心臓障害 第Ⅰ度房室ブロック 上室性期外収縮	1 (2.0) 1 (2.0)
内分泌障害 内分泌障害	1 (2.0)
眼障害 霧視	1 (2.0)

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。

本剤 100mg 群において、49 例中 41 例（83.7%）が抗悪性腫瘍剤を併用していた。そのうち心毒性を有する抗悪性腫瘍剤を併用した集団において心不全（SMQ 狭域検索）に該当する有害事象は、本試験において認められなかった。
また、刺激伝導系抑制に該当する有害事象及び副作用の割合と併用された抗悪性腫瘍剤を以下に示す。

抗悪性腫瘍剤の併用有無別の刺激伝導系抑制に該当する有害事象及び副作用

併用薬剤	有害事象		副作用	
	本剤 100mg 群（49 例）		本剤 100mg 群（49 例）	
アントラサイクリン系	併用あり（0 例）	併用なし（49 例）	併用あり（0 例）	併用なし（49 例）
	0	6（12.2）	0	5（10.2）
アントラサイクリン系以外	併用あり（39 例）	併用なし（10 例）	併用あり（39 例）	併用なし（10 例）
	6（15.4）	0	5（12.8）	0

症例数（%） 解析対象集団：SAF
治験薬投与開始日から投与終了後 28 日目までに発現した有害事象を調査した。MedDRA ver.20.1J を使用した。

併用された抗悪性腫瘍剤

併用薬剤	本剤 100mg 群 （49 例）
抗悪性腫瘍剤併用、症例数（%）	41（83.7）
パクリタキセル	4（8.2）
カルボプラチン	0
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	15（30.6）
ペメトレキセド	0
エルロチニブ	0
ドセタキセル	0
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム	7（14.3）
ゲフィチニブ	0
アファチニブ	0
ゲムシタビン	3（6.1）
シスプラチン	1（2.0）
ビノレルビン	0
イリノテカン	19（38.8）
アムルビシン	0
レンチナン	0
フルオロウラシル	17（34.7）

	レボホリナート	17（34.7）
	ラムシルマブ（遺伝子組換え）	9（18.4）
	オキサリプラチン	6（12.2）
	トリフルリジン・チピラシル	6（12.2）
	カペシタビン	4（8.2）
	セツキシマブ（遺伝子組換え）	3（6.1）
	パニツムマブ（遺伝子組換え）	2（4.1）
	レゴラフェニブ	2（4.1）
	アフリベリセプト	1（2.0）
	トラスツズマブ（遺伝子組換え）	1（2.0）

注）本剤の「がん悪液質」に対して承認されている用法及び用量は、「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。

2）**安全性試験**

該当資料なし

(5) **患者・病態別試験**

該当資料なし

(6) **治療的使用**

1）**使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

・製造販売後臨床試験（国内第Ⅲ相試験〈ONO-7643-06〉からの移行）骨子（終了）

目的	がん悪液質に対する本剤の有効性及び安全性の確認
試験デザイン	多施設共同非盲検非対照試験 （最大 4 週間の観察期、24 週間の投与期及び治験薬投与終了後 2 週間の後観察期を設定）
対象患者	非小細胞肺癌、大腸癌、胃癌又は膵癌のがん悪液質患者
目標症例数	100 例（非小細胞肺癌、大腸癌、胃癌又は膵癌のがん悪液質患者）
本剤の投与期間	24 週間
用法・用量	本剤 1 回 100mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与
主要評価項目	以下を満たす被験者の割合 ・投与期9週時点の体重がベースラインから5%以上増加 ・投与期9週時点のFunctional Assessment of Anorexia / Cachexia Treatment（FAACT）の5つの食欲不振症状の質問項目の合計点がベースラインから2点以上増加 ・治療期64日時点での生存 ※投与期 9 週時点より前に死亡した被験者の欠測値を保守的に取り扱うために治療期 64 日時点の生存が確認された被験者を対象とすることとされた。
副次評価項目	・投与期 9 週時点の体重のベースラインからの変化量 ・投与期 9 週時点の FAACT の 5 つの食欲不振症状の質問項目の合計点のベースラインからの変化量 ・投与期 9 週時点の FAACT の合計点のベースラインからの変化量

・海外第Ⅲ相試験（ANAM-17-20 及び ANAM-17-21）骨子（実施中）

目的	がん悪液質に対する本剤の有効性及び安全性の確認
試験デザイン	多施設共同二重盲検プラセボ対照試験 （最大 4 週間の観察期、24 週間の投与期及び治験薬投与終了後 2 週間の後観察期を設定）
対象患者	非小細胞肺癌のがん悪液質患者
目標症例数	316 例（プラセボ群及び本剤 100mg 群各 158 例）
本剤の投与期間	24 週間

用法・用量	本剤1回100mgを1日1回空腹時に経口投与
主要評価項目	体重における臨床的に意味のある治療効果の持続期間及びFAACTの5つの食欲不振症状の質問項目の合計点における臨床的に意味のある治療効果の持続期間。
副次評価項目	・投与期12週までの体重のベースラインからの平均変化量 ・投与期12週までのFAACTの5つの食欲不振症状の質問項目の合計点の平均変化量 ・投与期12週までのFAACTの合計点のベースラインからの平均変化量

内容はRMPの本文でご確認ください。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

2）**承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要**

［承認条件］

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。
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。

・がん悪液質に関する特定使用成績調査計画骨子（実施中）

目的	本剤の製造販売後における副作用（有害事象）、特に安全性検討事項に定めた事象の発現状況を把握し、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について検討する
調査方式	全例調査方式
対象患者	非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌のがん悪液質患者
目標症例数	5,000例（安全性解析対象症例数として）
観察期間	1年（52週）間
安全性検討事項	高血糖、肝機能障害、刺激伝導系抑制、中程度のCYP3A4阻害剤との相互作用

内容はRMPの本文でご確認ください。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(7) **その他**

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

がん悪液質[注)] の効能又は効果を有する同種同効品はない。

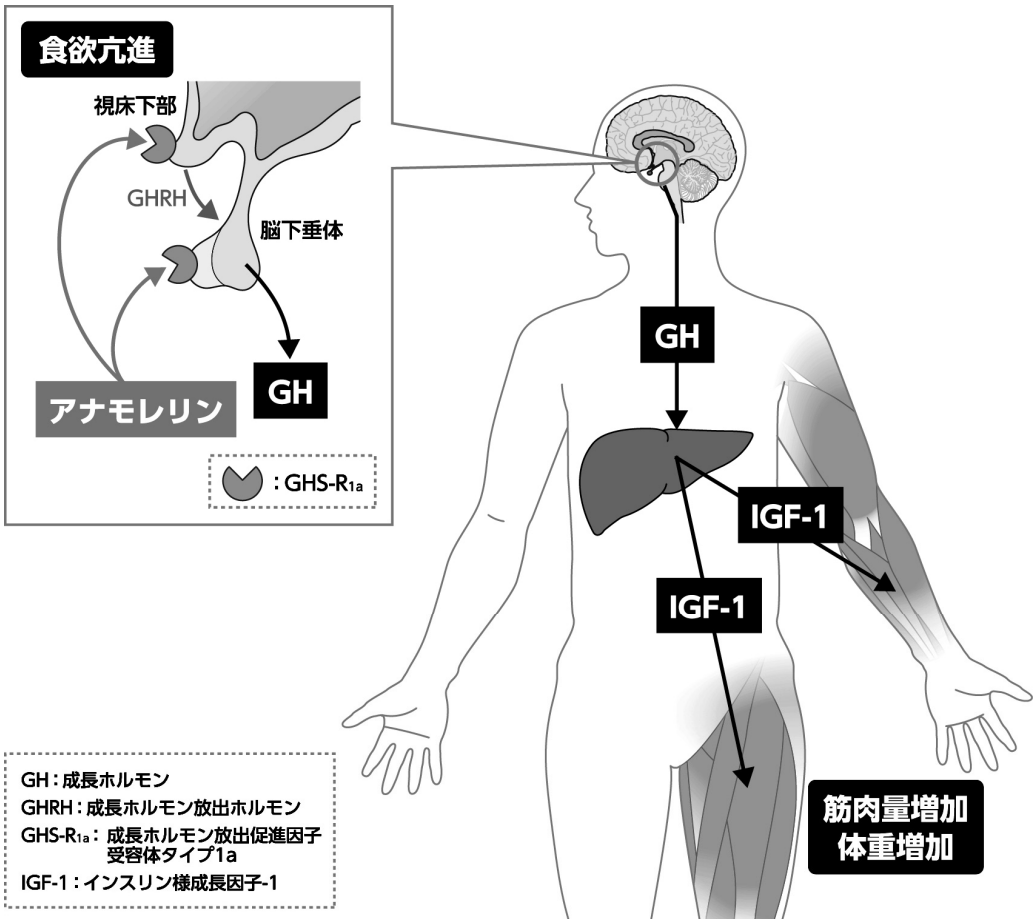
注）非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌に限る

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アナモレリンは、グレリン受容体である GHS-R_{1a}（成長ホルモン放出促進因子受容体タイプ1a）を作動させて作用を発現する。GHS-R_{1a} は多くの組織に分布し、脳下垂体では成長ホルモン（GH）の放出、視床下部では食欲の亢進に関与する [13)]。

脳下垂体から分泌された GH は、肝臓からインスリン様成長因子-1（IGF-1）を分泌させ、IGF-1 は筋肉の蛋白合成を促進する [14)]。アナモレリンは、GHS-R_{1a} を介して GH の分泌を促進するとともに食欲を亢進することで、筋肉量及び体重増加作用を示すことが考えられる。



アナモレリンの体重増加作用に対する推定作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* 試験

・GHS-R_{1a} に対する作用

組換え型ヒト GHS-R_{1a} を強制発現させた CHO-K1 細胞を用い、アナモレリンの GHS-R_{1a}

に対する作用を検討した。CHO-K1 細胞において、アナモレリンは、^{125}I で標識したグレリンの組換え型ヒト GHS-R_{1a} への結合を競合的に阻害し、その IC_{50} 値は 7.30nmol/L、Ki 値は 4.08nmol/L であった [1)]。

・初代培養ラット下垂体細胞における GH 分泌促進作用

正常ラットから摘出した下垂体前葉をパパイン処理して得られた細胞を 3 日間培養し、アナモレリンを 10 分間処置した結果、培養液中の GH 濃度は増加し、その EC_{50} 値は 0.30nmol/L であった [1)]。

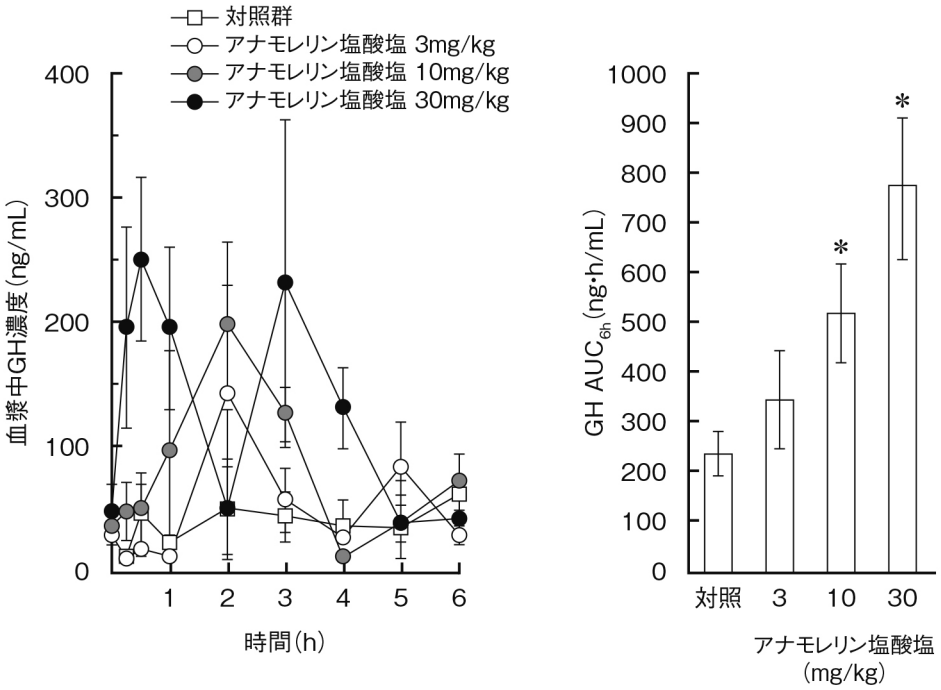
2) ***In vivo* 試験**

・ラットにおける GH 分泌促進作用

SD 系雄ラットにアナモレリンを 3、10 及び 30mg/kg の投与量で単回経口投与し、GH 分泌促進作用を検討した。

GH の C_{max} は対照群で 61.0ng/mL（投与後 6 時間）であったのに対し、アナモレリンの 3、10 及び 30mg/kg 投与群では、それぞれ 143.0ng/mL（投与後 2 時間）、197.6ng/mL（投与後 2 時間）、251.3ng/mL（投与後 30 分）であった。

アナモレリン 10 及び 30mg/kg 投与群の GH AUC_{6h} は、対照群と比較して有意に大きかった [2,14)]。



ラットにおけるアナモレリン単回経口投与の GH 分泌促進作用

データは対照群 8 例、アナモレリン投与群各 7 例の平均値±SE を示す。

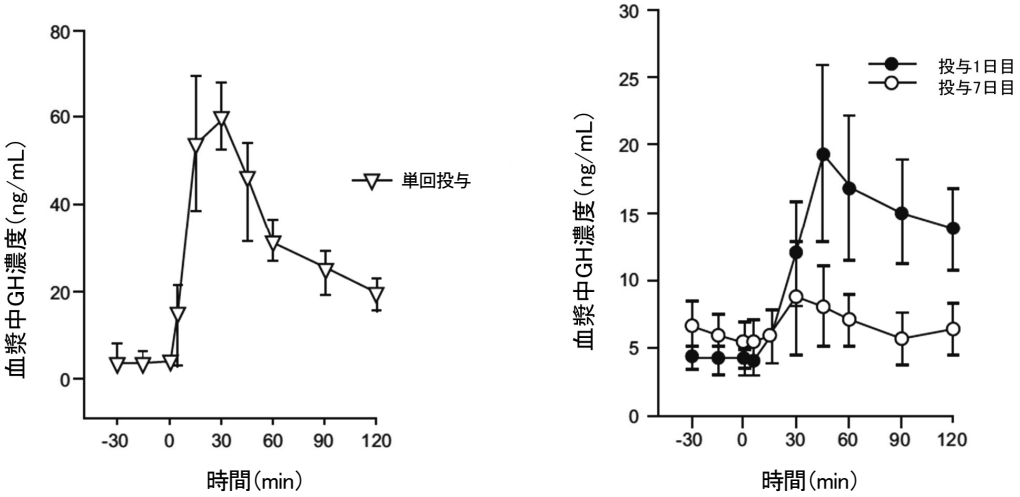
＊：$p<0.05$（対照群に対する Williams 検定）

試験方法：SD 系雄ラット（対照群 8 例、アナモレリン投与群各 7 例）に、アナモレリン塩酸塩 3、10 及び 30mg/kg 又は注射用水を単回経口投与した。自由摂食、非拘束下で投与前、投与後 15、30 分、1、2、3、4、5 及び 6 時間に血漿中 GH 濃度を測定し、投与後 6 時間までの AUC（GH AUC_{6h}）を算出した。

・ブタにおける GH 分泌促進作用

ブタにアナモレリンを 3.5mg/kg の投与量で単回投与し、GH 分泌促進作用を検討した。同様に、アナモレリンを 1mg/kg/日の投与量で 7 日間反復経口投与し、GH 分泌への影響について検討した。

アナモレリンの単回投与、反復投与 1 日目及び 7 日目において、投与前と比較して投与後の血漿中 GH 濃度は高値を示した[14]。



ブタにおけるアナモレリン単回投与及び反復投与の GH 分泌促進作用

データはそれぞれ 6 例の平均値±SE を示す。

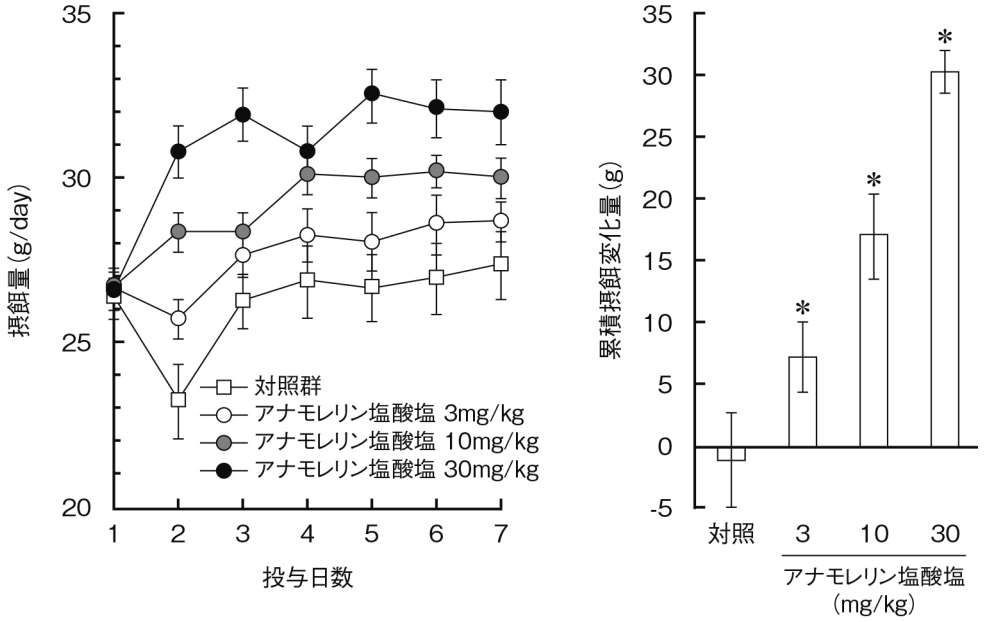
試験方法：ブタ（各 6 例）にアナモレリン塩酸塩 3.5mg/kg を単回、また 1mg/kg/day を 7 日間、カテーテルを用いて胃へ直接投与し、投与前 30、15 分、投与時、5、15、30、45、60、90、120 分に血漿中 GH 濃度を測定した。

・**ラットにおけるアナモレリン反復経口投与の摂餌量及び体重増加作用**

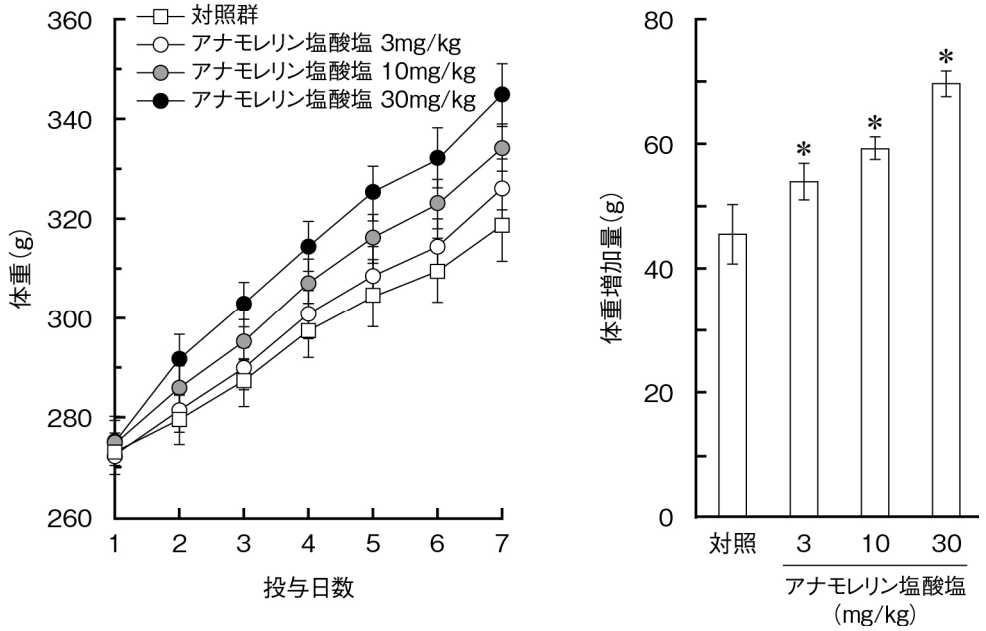
SD 系雄ラットにアナモレリンを 3、10 及び 30mg/kg の投与量で 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、ラットの摂餌量及び体重に対するアナモレリン反復投与の作用を評価した。

アナモレリンの投与によって、投与 2～7 日における摂餌量及び体重は、いずれの投与量においても対照群と比較して高値であった。また、30mg/kg 投与群の投与 7 日における体重は、対照群より 8%高かった。

アナモレリンは、いずれの投与量においても、対照群と比較して累積摂餌変化量及び体重増加量を有意に増加させた（いずれも $p<0.05$）[3,14]。



ラットにおけるアナモレリン反復経口投与の摂餌量増加作用



ラットにおけるアナモレリン反復経口投与の体重増加作用

データは各群 7 例の平均値±SE を示す。

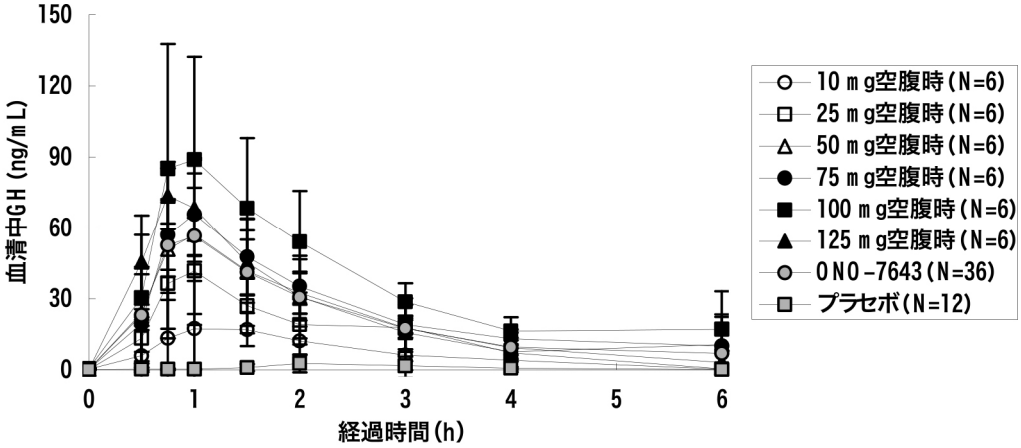
＊：$p<0.05$（対照群に対する Williams 検定）

試験方法：SD 系雄ラット（各群 7 例）にアナモレリン塩酸塩 3、10 及び 30mg/kg、又は注射用水を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与し、摂餌量及び体重を初回投与日（投与 1 日）から投与 7 日まで連日測定した。投与開始後の摂餌変化量の和を累積摂餌変化量として算出した。また、投与 1 日と 7 日の体重の差を体重増加量とした。

(3) **作用発現時間・持続時間**

1) **血清中 GH 濃度の経時推移（単回投与後）**

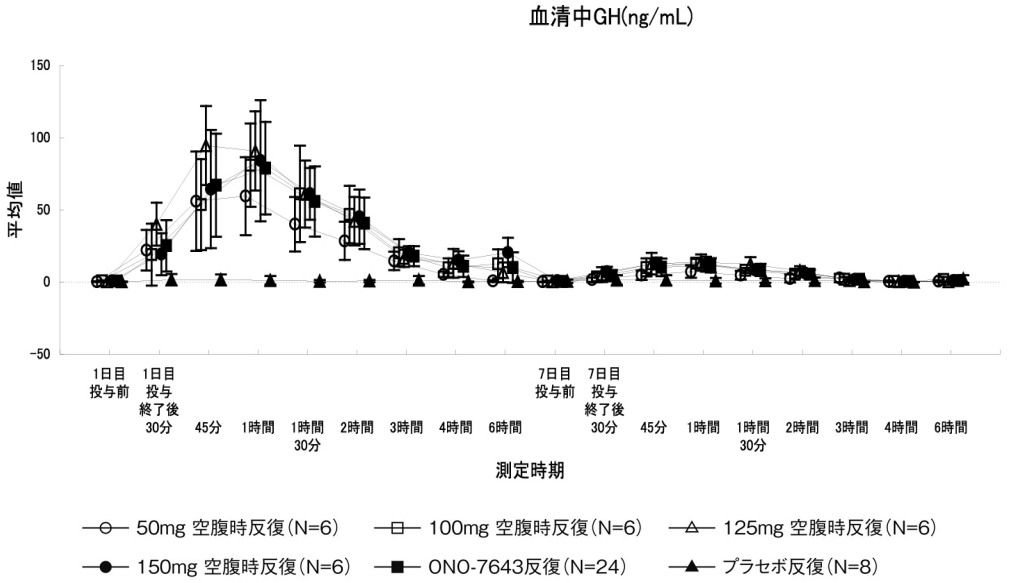
健康成人男性（48 例）に本剤 10～125mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与したときの血清中 GH 濃度推移を図に示した。本剤空腹時投与後の血清中 GH 濃度は、投与後 45 分～1 時間に最高値を示したのち低下し、C_{max} 及び AUC_{6h} は 10～100mg 投与例で用量に応じて増加した。125mg 投与後の C_{max} 及び AUC_{6h} は 100mg 投与後より低かった。10～125mg 投与後の C_{max} 及び AUC_{6h} の平均値の範囲は 26.717～92.650ng/mL 及び 42.063～211.165ng・h/mL であった（ONO-7643-01 試験）[4]。



血清中 GH 濃度経時推移（空腹時単回投与）

2) **血清中 GH 濃度の経時推移（反復投与後）**

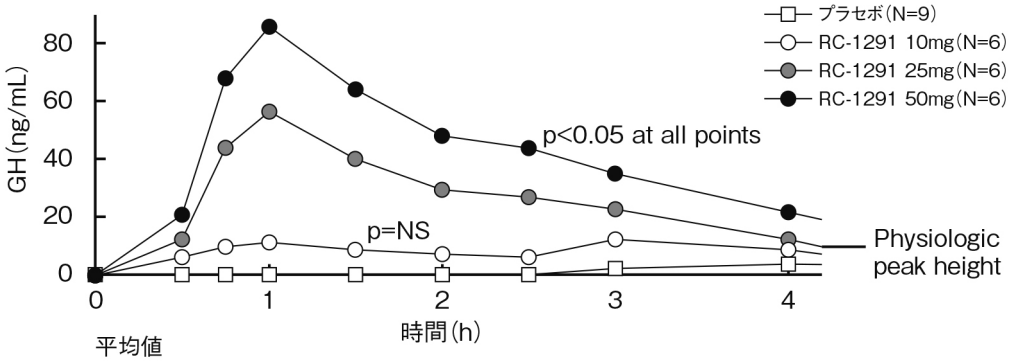
健康成人男性（6 例）に本剤 50、100、125 又は 150mg を、それぞれ 1 日 1 回 7 日間、空腹時反復経口投与したときの本剤の血清中 GH 濃度（平均値±SD）は、いずれの投与量でも投与後速やかに増加し、1 日目投与後の最大値はそれぞれ 59.517±27.031ng/mL（投与後 1 時間）、80.917±28.889ng/mL（投与後 1 時間）、94.417±27.288ng/mL（投与後 45 分）及び 84.100±41.935ng/mL（投与後 1 時間）であり、7 日目投与後の最大値はそれぞれ 7.232±4.261ng/mL（投与後 1 時間）、12.965±3.041ng/mL（投与後 1 時間）、13.648±5.518ng/mL（投与後 1 時間）及び 12.843±4.149ng/mL（投与後 45 分）であった。プラセボを空腹時反復経口投与したときの血清中 GH 濃度（平均値±SD）は、1 日目投与前は 0.183±0.145ng/mL で、7 日目投与後 6 時間で 2.071±2.655ng/mL であった（ONO-7643-02 試験）[5]。



血清中 GH 濃度経時推移（空腹時反復投与）

・GH 分泌に対する影響（外国人データ）

健康成人男性（9 例）に本剤 10～50mg 又はプラセボを投与後の GH 濃度の推移を図に示し、GH 濃度の C_{max}、AUC 及び T_{max} を表に示した。GH 濃度の上昇は、プラセボ群と比較して 10mg 群（p＜0.05）及び 50mg 群（p＜0.001）で統計学的に有意であった（RC-1291-101 試験）[15]。



投与群別の本剤投与後の GH 濃度の推移

投与群別の本剤投与後の GH 濃度

	10mg (N=6)	25mg (N=6)	50mg (N=6)	プラセボ (N=9)
GH C_{max} (ng/mL)	23.68*± 21.29	61.79± 56.82	88.15***± 28.61	5.38± 5.79
GH AUC (ng・h/mL)	45.12*± 42.33	121.49± 114.23	196.92***± 46.98	9.25± 10.48
GH T_{max} (h)	3.17± 1.17	1.21***± 0.46	1.21***± 0.64	3.89± 0.93

平均±標準偏差
*p＜0.05 vs. プラセボ
***p＜0.001 vs. プラセボ

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

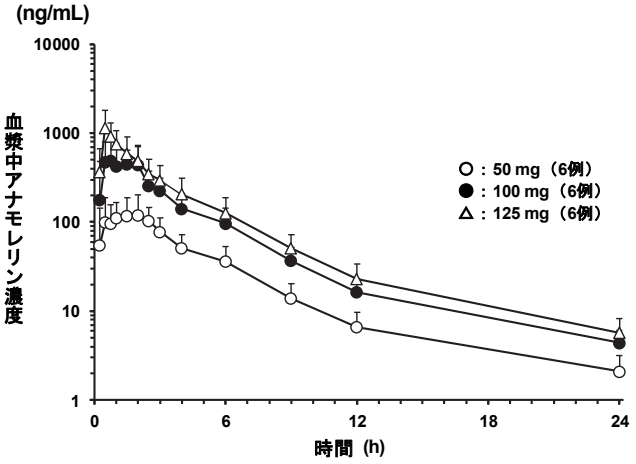
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

日本人健康成人（6 例）に本剤 50～125mg 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 の範囲で用量比以上の曝露の増加が認められた。本剤 100mg 投与群で血漿中アナモレリン濃度は投与後 0.75 時間に C_{max} に到達し、その後 8.8 時間の $T_{1/2}$ で消失した（ONO-7643-01 試験）[4]。



投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
50 (n=6)	176±63	1.8 (0.50, 2.5)	639±263	9.2±1.0
100 (n=6)	707±307	0.75 (0.50, 2.0)	1970±890	8.8±0.9
125 (n=6)	1230±590	0.50 (0.25, 0.75)	2900±1200	8.2±0.7

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（最小値，最大値）

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。

本剤 50、100、125mg を空腹時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

2) 反復投与

日本人健康成人（6 例）に本剤 50～150mg 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 の範囲で用量比以上の曝露の増加が認められた。反復投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数はそれぞれ 0.70～1.33 及び 0.99～1.23 であった（ONO-7643-02 試験）[5]。

本剤 50～150mg を 1 日 1 回空腹時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

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
50 (n=6)	158±53	2.0 (0.50, 4.0)	574±132	9.4±0.7
100 (n=6)	629±203	0.88 (0.50, 1.5)	1880±430	9.4±0.6
125 (n=6)	835±362	0.75 (0.50, 1.0)	2320±780	9.2±0.4
150 (n=6)	891±216	0.88 (0.75, 4.0)	2940±1170	9.6±1.8

平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（最小値, 最大値）

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。

(3) **中毒域**

該当資料なし

(4) **食事・併用薬の影響**

〔食事の影響〕

日本人健康成人（7 例）に本剤 50mg 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 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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（ONO-7643-02 試験）[5]。

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。

〔併用薬の影響〕

1）CYP3A4 の阻害剤（ケトコナゾール）との併用（外国人データ）

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 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 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 3.12 及び 3.22 倍に上昇した（RC-1291-105 試験）[16]。（『Ⅷ．７．相互作用』参照）

健康成人に本剤 25mg 空腹時、食後投与時及びケトコナゾール 200mg を併用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

投与条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
空腹時投与	118 (114)	1.53 (0.704)	261 (127)	7.25 (1.92)
食後投与	10.3*** (8.82)	2.23 (0.721)	68.6*** (26)	11.8** (3.26)
ケトコナゾール併用投与	368*** (120)	0.638** (0.221)	840*** (193)	8.59 (1.66)

算術平均値（SD）、** p≦0.01 vs. 空腹時、*** p≦0.001 vs. 空腹時

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。

2）CYP2D6 の阻害剤（パロキセチン）との併用（外国人データ）

健康成人（16 例）にパロキセチン（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 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.28 及び 0.87 倍であり、パロキセチンの臨床上問題となる影響は認められなかった（HT-ANAM-114 試験）[17]。

健康成人に本剤 100mg を単剤投与及びパロキセチン 20mg を併用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

投与条件	パラメータ	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
単剤投与時	算術平均値 (SD)	796.1 (352.6)	0.83 (0.62)	2087.2 (1271.0)	5.90 (3.16)
	95%CI	(559.2, 927.8)	ND	(1316.4, 2412.6)	ND
パロキセチン併用時	算術平均値 (SD)	1017.1 (513.6)	0.72 (0.43)	1780.5 (1032.8)	5.98 (3.16)
	95%CI	(671.9, 1202.3)	ND	(1102.5, 2104.2)	ND

ND：データなし

3）**CYP3A4 の誘導剤（リファンピシン）との併用（外国人データ）**

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 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 0.43 及び 0.32 倍に低下した（HT-ANAM-114 試験）[17]。（『Ⅷ．７．相互作用』参照）

健康成人に本剤 100mg を単剤投与及びリファンピシン 600mg を併用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

投与条件	パラメータ	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
単剤投与時	算術平均値 (SD)	1005.9 (340.2)	1.017 (0.71)	2390.7 (1019.2)	6.80 (3.13)
	95%CI	(786.4, 1148.6)	ND	(1736.3, 2777.3)	ND
リファンピシン併用時	算術平均値 (SD)	454.3 (209.3)	0.86 (0.50)	779.0 (434.6)	3.62 (1.15)
	95%CI	(313.3, 531.2)	ND	(549.2, 889.7)	ND

ND：データなし

リファンピシン併用の有無における本剤薬物動態の比較

パラメータ	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)
空腹時単剤／リファンピシン併用の幾何平均比（90%CI）[a]	2.33 (1.979, 2.743)		3.14 (2.645, 3.731)	3.22 (2.699, 3.834)
空腹時単剤－リファンピシン併用の推定差（90%CI）		0.15 (-0.121, 0.430)		
p 値	＜0.001[b]	0.663[c]	＜0.001[b]	＜0.001[b]

a）報告用に元のスケールに逆変換された統計量
b）パラメータ値の自然対数についての対のある t 検定による p 値。
c）Wilcoxon の符号付き順位検定による p 値。

4）**CYP3A4 の基質となる薬剤（ミダゾラム；経口製剤、国内未承認）との併用（外国人データ）**

健康成人（8 例）に本剤 75mg 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（本剤投与開始 2 日前に 6mg 単独投与、本剤投与開始 6 日目に本剤に併用して 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 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.28 及び 0.98 倍であった（RC-1291-104 試験）[18]。

健康成人にミダゾラム 6mg を単剤投与及びミダゾラム 3mg と本剤 75mg を併用投与したときの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

ミダゾラムの投与量 (mg)	投与日	C_{max}/ Dose (ng/mL)/ (mg/kg)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$/ Dose (ng･h/mL)/ (mg/kg)	$T_{1/2}$ (h)
6	-2 日目	368 (100)	0.813 (0.53)	964 (364)	3.97 (1.06)
3	6 日目	470 (250)	0.5 (0)	947 (420)	2.35 (0.843)

算術平均値（SD）

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比の 90%CI
C_{max}/Dose [(ng/mL)/(mg/kg)]	0.904, 1.54
AUC_{inf}/Dose [(ng･h/mL)/(mg/kg)]	0.783, 1.14

幾何平均値の比：ミダゾラムと本剤併用投与時/ミダゾラム単剤投与時

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。

5）**プロトンポンプ阻害剤（パントプラゾール）との併用（外国人データ）**

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（アナモレリン塩酸塩又はアナモレリンのフリー体）25mg 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塩酸塩の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$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（RC-1291-108 試験）[19]。

健康成人にアナモレリン塩酸塩及びフリー体 25mg を単剤投与及びパントプラゾールを併用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

	投与条件	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
塩酸塩	単剤投与時	12	127 (87.4)	1.25 〔0.25, 3〕	291 (215)	8.54 (1.21)
	併用投与時	12	155 (109)	0.5 〔0.5, 3〕	291 (147)	7.68 (0.837)
	併用/単剤 a) [90%CI]	12/12	1.213 [0.859, 1.713]	—	1.055 [0.807, 1.380]	—
フリー体	単剤投与時	12	101 (101)	2 〔0.5, 3〕	266 (181)	9.53 (1.51)
	併用投与時	12	43.2 (33.1)	2.5 〔0.5, 6〕	158 (107)	9.02 (3.25)
	併用/単剤 a) [90%CI]	12/12	0.467 [0.323, 0.673]	—	0.584 [0.428, 0.796]	—

算術平均値（SD）、T_{max}は中央値〔最小値, 最大値〕、N：被験者数
a）幾何平均値の比及びその 90%CI

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。

6）**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 C_{max} 及び AUC_{tau} は、これまで経験した C_{max} 及び AUC_{tau} の範囲（それぞれ 3670 ng/mL 及び 14100 ng・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。

※：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 242 mg/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 C_{max} 及び AUC_{tau} の予測値（それぞれ 2300 ng/mL 及び 6820 ng・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 C_{max} 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

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数

該当データなし

(3) 消失速度定数（外国人データ）

健康成人男性（6 例）に本剤 150mg を空腹時に単回経口投与したときの消失速度定数（Ke）は、0.1279±0.0443/h（算術平均値±SD）であった（ST-ANAM-110 試験）[6]。

健康成人男性（12 例）に本剤 50mg を空腹時に単回経口投与したときの消失速度定数（Ke）は、0.1211/h であった（RC-1291-109 試験）[20]。

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。

(4) クリアランス

健康成人男性（6 例）に本剤 100mg を空腹時単回経口投与したときの見かけのクリアランス（CL/F）は、55.5±23.5L/h（算術平均値±SD）であった（ONO-7643-01 試験）[4]。

(5) **分布容積（外国人データ）**

健康成人男性（6 例）に本剤 150mg を空腹時に単回経口投与したときの見かけの分布容積（Vz/F）は、583.88±186.04L（算術平均値±SD）であった（ST-ANAM-110 試験）[6]。

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。

(6) **その他**

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) **解析方法**

吸収ラグタイムと 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデル

(2) **パラメータ変動要因** [21]

がん悪液質患者におけるアナモレリンの母集団薬物動態パラメータを推定するとともに、薬物動態に影響を及ぼす要因を探索することを目的に、非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態解析を実施した。がん悪液質患者を対象に本剤を空腹時反復投与した国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-03 試験、ONO-7643-04 試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05 試験）、並びに海外第Ⅱ相試験（RC-1291-203/205 試験、RC-1291-206 試験）及び海外第Ⅲ相試験（HT-ANAM-301 試験）の試験成績を用いて、がん悪液質患者計 406 例の計 1933 時点の血漿中アナモレリン濃度を解析した。

母集団薬物動態パラメータの推定値は吸収速度定数（ka）が 6.51h^{-1}、吸収ラグタイムが 0.152h、CL/F が 37.4L/h、中心コンパートメントの分布容積（V2/F）が 145L、コンパートメント間の移行クリアランス（Q/F）が 4.06L/h 及び末梢コンパートメントの分布容積（V3/F）が 153L であった。

アナモレリンの CL/F 及び V2/F に有意な影響を及ぼす共変量として、体重及びα1-酸性糖タンパク質（AGP）が選択されたものの、体重及び AGP は臨床上影響を及ぼさないと考えられた。

4．吸収

バイオアベイラビリティ（外国人データ）

健康成人（8 例）に本剤 100mg を単回経口投与又は本剤 10mg 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（HT-ANAM-112 試験）[7]。

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。

5．分布

(1) **血液 - 脳関門通過性**

雄ラットに 30mg/kg の ^{14}C-アナモレリンを単回経口投与したとき、投与後 4 時間における脳内濃度は 0.137±0.02μg･eq./g（3 例の平均値±SD）であり、脳/血漿中放射能濃度比は 0.106 であった [22]。

(2) **血液 - 胎盤関門通過性**

該当資料なし

(3) **乳汁への移行性**

該当資料なし

(4) **髄液への移行性**

該当資料なし

(5) **その他の組織への移行性**

雄ラットに30mg/kgの^{14}C-アナモレリンを単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度のT_{max}は投与後4時間、組織中放射能濃度のT_{max}は脳で48時間、他の組織で0.5～8時間であった。多くの組織中放射能濃度は血漿中より高く推移した。投与後4時間における組織中放射能濃度は、小腸で最も高く、次いで大腸、肝臓、胃及び腎臓の順に高かった[22]。

(6) **血漿蛋白結合率（*in vitro*）**

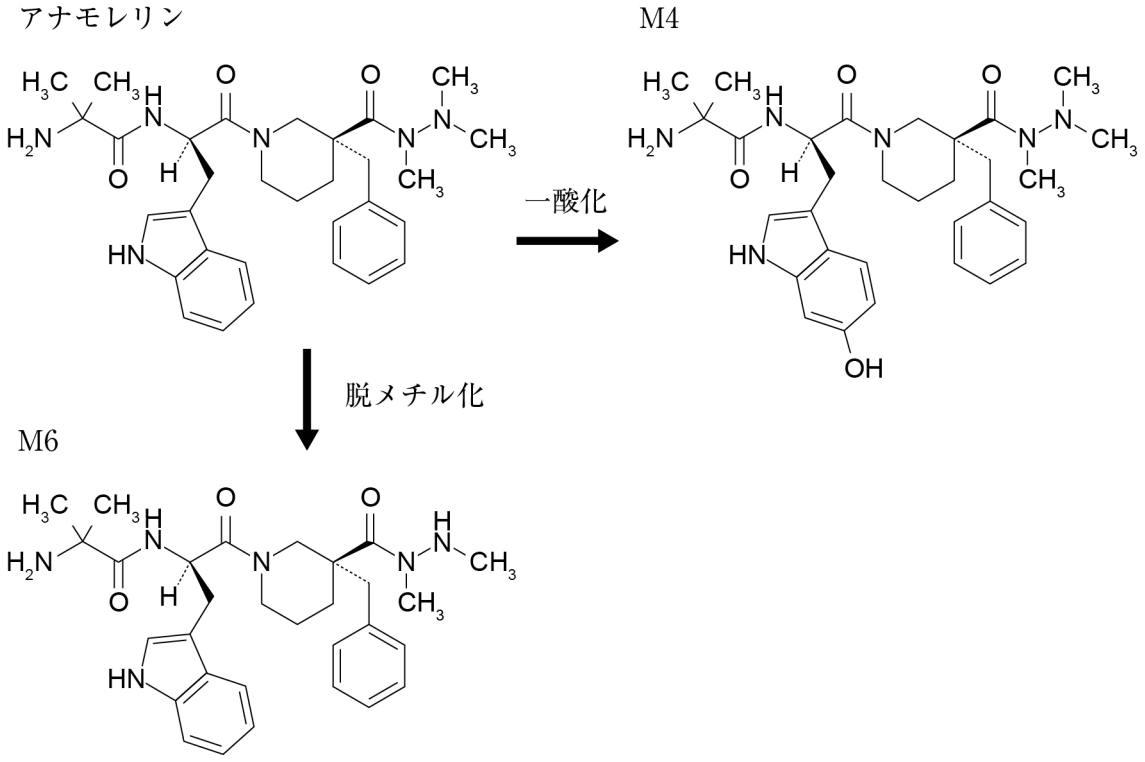
平衡透析法により評価した^{3}H-アナモレリン（54.7～547ng/mL）のヒト血漿蛋白結合率は、97.3～98.3%であった。また、アナモレリンのヒト血漿中での主結合蛋白はα1-酸性糖タンパク質（AGP）であった[23]。

６．代謝

(1) **代謝部位及び代謝経路**

1) **推定代謝経路**

ラット、イヌ及びヒトの*in vitro*試験から推定されたアナモレリンの主要な代謝経路を図に示す。ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソームで生成した主要な代謝物は一酸化体（M4）及びN-脱メチル体（M6）であり、ヒト特異的代謝物はなかった[24]。



アナモレリンの推定代謝経路

2) **マスバランス試験（外国人データ）**

健康成人男性（8 例）に ^{14}C-アナモレリン塩酸塩 25mg を空腹時に単回投与した第 I 相試験（RC-1291-103 試験）の結果に基づくヒトでのアナモレリンの排泄経路及びマスバランスを図に示した（『Ⅶ. 7．排泄』参照）。本試験結果では、放射性標識の回収率が 100%であった。また、LC/MS/MS 法により検出された血漿中代謝物は、ヒドロキシル化代謝物である M4 のみであった（RC-1291-103 試験）[25]。

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。

(2) **代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率（*in vitro*）**

ヒト肝ミクロソームでアナモレリンを代謝させたとき、CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールは、代謝物 M4 及び M6 の生成を約 90%阻害したことから、CYP3A4 がアナモレリンから M4 及び M6 への代謝に主に寄与することが示された。その他複数の CYP 分子種もアナモレリンの代謝に関与した[24]。

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対するアナモレリンの阻害作用を検討した。アナモレリンの CYP3A4 に対する IC_{50} 値は 11.34μmol/L であり、その他の分子種に対する値は 100μmol/L 以上であった。アナモレリンは CYP3A4 に対して時間依存的な阻害作用を示した。また、CYP2C8 の活性も時間依存的に阻害し、阻害率は 100μmol/L で 36%であった[26]。

3 例のヒト肝細胞をアナモレリン（0.2～20μmol/L）で 72 時間処理したとき、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性は媒体群の 2 倍未満であった。CYP3A4 の mRNA レベルは、2 及び 20μmol/L のアナモレリンで処理したとき、最大で媒体群のそれぞれ 2.24 及び 5.40 倍であった。CYP2B6 の mRNA レベルは、媒体群の 2 倍未満であった。アナモレリンは 20μmol/L までヒト肝細胞の CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導しないが、2μmol/L 以上で CYP3A4 を誘導すると考えられた[27]。

(3) **初回通過効果の有無及びその割合**

該当資料なし

(4) **代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率（外国人データ）**

アナモレリンの代謝物である M4 及び M6 は、グレリンの組換え型ヒト GHS-R_{1a} への結合を競合的に阻害し、その作用は M4 ではアナモレリンより弱く、M6 では同程度であった[28]。

健康成人にアナモレリン 100mg を単回経口投与したとき、血漿中 M4 の C_{max} 及び AUC_{inf} は血漿中アナモレリンの 2%以下、血漿中 M6 は 6%以下であった（HT-ANAM-112 試験[7] 及び HT-ANAM-114 試験[17]）。

〔M4 及び M6 代謝物の曝露量は未変化体の 10%未満であり、ICH M3(R2)ガイドラインの定義によれば、非臨床試験で特徴づける必要がある代謝物には分類されないことが示された。〕

7．排泄（外国人データ）

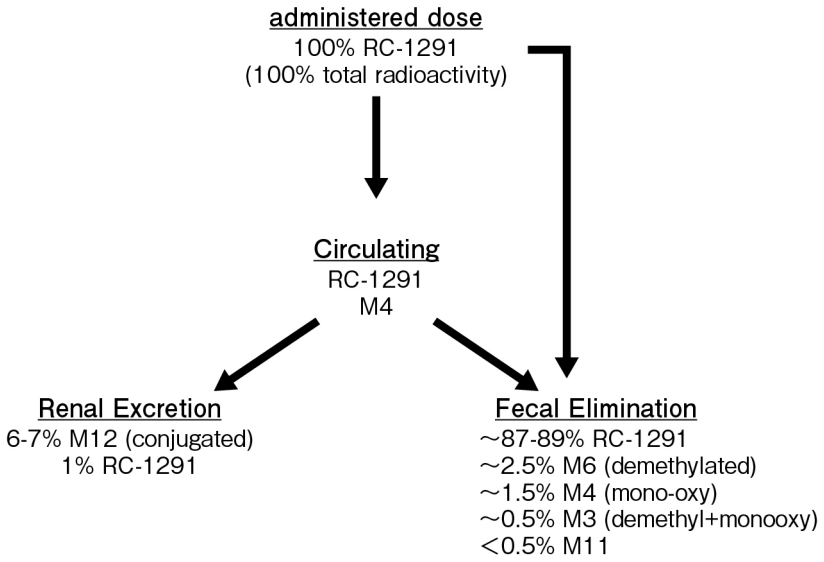
健康成人男性（8 例）に ^{14}C-アナモレリン塩酸塩 25mg を単回経口投与したとき、投与放射能量の 92～93%が糞中に、残り 7～8%が尿中に排泄された。尿中には投与放射能の 1%が未変化体として排泄された（RC-1291-103 試験）[25]。本剤の体内からの消失には主に肝臓が寄与していると

考えられる。

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。

代謝物	推定構造	血漿中	糞中	尿中
M3	一酸化体＋*N*-脱メチル体	－	＋	－
M4	一酸化体	＋	＋	－
M6	*N*-脱メチル体	－	＋	－
M11	不明	－	＋	－
M12	抱合体（推定）	－	－	＋

＋は代謝物が認められたもの、－は認められなかったもの



健康成人に ^{14}C-アナモレリン塩酸塩 25mg を単回投与したときのマスバランスと代謝物

８．トランスポーターに関する情報[29)]

ヒトのトランスポーター発現細胞を用いたアナモレリンの経細胞輸送又は細胞内取り込み試験より、アナモレリンは P-gp 及び OATP1B3 の基質であると考えられた。

ヒトのトランスポーター発現細胞又は膜ベシクルを用いて P-gp、MRP2、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対するアナモレリンの阻害作用を検討した。アナモレリンは、120μmol/L でヒト P-gp 発現細胞における ^{3}H-ジゴキシンの efflux ratio を低下させ、その阻害率は 46.2%であった。

アナモレリンの BCRP、BSEP、OATP1B3、OAT1、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 218.1μmol/L、210.5μmol/L、24.0μmol/L、171.6μmol/L、26.7μmol/L、33.0μmol/L、7.7μmol/L、209.9μmol/L であった。

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ含む）

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解析〔推定糸球体濾過量（eGFR）〕に基づく腎機能障害分類※の内訳は、腎機能正常者 159 例、腎機能障害患者（軽度、中等度及び重度の順にそれぞれ 169、71 及び 5 例を対象）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 [21]。また、海外ヒトマスバランス試験（RC-1291-103 試験；外国人データ）[25]の成績より ^{14}C-アナモレリン塩酸塩 25mg を投与したときの投与放射能量の尿中排泄率は 7～8%（うち未変化体は 1%）であった。さらに、海外第 I 相試験（HT-ANAM-112 試験；外国人データ）[7]の成績より本剤 10mg を静脈内投与したときの未変化体の尿中排泄率は 4.1～7.2%であった。

※：eGFR による分類（正常：eGFR ≧ 90mL/min/1.73m^2、軽度：60 ≦ eGFR ＜ 90mL/min/1.73m^2、中等度：30 ≦ eGFR ＜ 60mL/min/1.73m^2、重度：eGFR ＜ 30mL/min/1.73m^2）。

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。

(2) がん悪液質患者における薬物動態

・国内臨床試験（ONO-7643-04 試験）[10]

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。

本剤を 1 日 1 回空腹時に反復経口投与した時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
	1,130±990	26.1±25.2	1,120±922	385±324

平均値±SD

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。

・国内臨床試験（ONO-7643-05 試験）[12]

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。

本剤を 1 日 1 回空腹時に反復経口投与した時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±SD

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。

(3) 年齢の影響（外国人データ）

外国人健康若年男性を対象とした海外第 I 相試験（RC-1291-101 試験；外国人データ）[15]及び外国人健康高齢男性（65 歳以上）を対象とした海外第 I 相試験（RC-1291-107 試験；外国人データ）[30]より、本剤 25mg を空腹時単回投与したときのアナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす年齢の影響を評価したところ、若年男性に対する高齢男性の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%CI は 1 を含んでおり、年齢の影響は認められなかったこと、及びが

ん悪液質患者における母集団薬物動態解析の結果、年齢はアナモレリンの CL/F 及び V2/F に対する有意な共変量ではなかったことから、年齢はアナモレリンの血漿中曝露量に影響を与えないと考えられた。

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。

(4) 性別の影響（外国人データ）

外国人健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験（RC-1291-101 試験；外国人データ）[15] 及び外国人健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験（RC-1291-107 試験；外国人データ）[30] より、本剤 25mg を単回投与したときのアナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす性別の影響を評価した。女性におけるアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、男性と比較してそれぞれ 2.28 及び 1.86 倍であり、アナモレリンの血漿中曝露量は女性において高値を示したが、がん悪液質患者における母集団薬物動態解析の結果、性別はアナモレリンの CL/F 及び V2/F に対する有意な共変量ではなかったことから、性別はがん悪液質患者の血漿中曝露量に影響を与えないと考えられた。

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。

11. その他

・日本人と非日本人の薬物動態の比較

日本人及び非日本人（白人及び黒人）健康成人男性に本剤〔日本人：10、25、50、75、100、125 及び 150mg、非日本人（白人及び黒人）：10、25、50、75 及び 150mg〕を空腹時単回投与、又は本剤〔日本人：50、100、125 及び 150mg、非日本人（白人及び黒人）：50、75 及び 150mg〕を空腹時反復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を比較した。単回及び反復投与したときのいずれの投与量においても、日本人に対する非日本人の C_{max} 及び AUC（単回：$AUC_{0-\infty}$、反復：AUC_{24h}）の幾何平均値の比の 90%CI は 1 を含んでおり、投与量に対する薬物動態パラメータの上昇の程度も日本人と非日本人で大きな違いは認められなかった[21]。

日本人及び非日本人への本剤 10～150mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータの比較

投与量 (mg)	薬物動態パラメータの幾何平均値の比[a]（その 90%CI）	
	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
10	0.97 (0.57-1.66)	0.86 (0.60-1.25)
25	1.60 (0.99-2.59)	1.29 (0.90-1.86)
50	0.89 (0.69-1.16)	0.85 (0.68-1.06)
75	0.90 (0.52-1.57)	0.92 (0.58-1.48)
150	1.05 (0.74-1.49)	0.82 (0.61-1.08)

日本人：N=6～20、非日本人：N=5～41
日本人のデータは ONO-7643-01 及び ONO-7643-02 試験より引用
非日本人のデータは RC-1291-101、102、104、105、107、108 及び ST-ANAM-110 試験より引用
[a]：幾何平均値の比（非日本人／日本人）

日本人及び非日本人への本剤 50～150mg 反復投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータの比較

投与量 (mg)	薬物動態パラメータの幾何平均値の比 [a)] (その 90%CI)	
	C_{max}	AUC_{24h}
50	1.32 (0.83-2.09)	0.99 (0.71-1.40)
150	0.93 (0.69-1.26)	0.89 (0.66-1.19)

日本人：N=6、非日本人：N=6
日本人のデータは ONO-7643-02 試験より引用
非日本人のデータは RC-1291-104 及び ST-ANAM-110 試験より引用
a)：幾何平均値の比（非日本人／日本人）

日本人及び非日本人のがん悪液質患者における血漿中アナモレリンの薬物動態の比較を母集団薬物動態解析により評価した結果、日本人と非日本人の別は CL/F 及び V2/F に対する有意な共変量として選択されなかった。
以上より、健康成人及びがん悪液質患者のいずれにおいても、日本人及び非日本人におけるアナモレリンの薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

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。

（解説）

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た。

2．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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、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、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］

（解説）

2.1 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た。

2.2～2.4 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た。

2.5 本剤は主にCYP3A4により代謝される。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25mgをケトコナゾールと併用投与したときの本剤のC_{max}及びAUC_{inf}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ない。従って、強いCYP3A4の阻害剤を投与中の患者を禁忌に設定した。

2.6 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ない。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る。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た。

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た。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

『Ⅴ.2. 効能又は効果に関連する注意』を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

『Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意』を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

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］

（解説）

8.1 本剤のナトリウムチャ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安全性確保のために設定した。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た。

8.2 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安全確保のために設定した。

8.3 国内外の臨床試験において、肝機能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安全性確保のために設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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］

（解説）

9.1.1~9.1.5 本剤がナトリウムチャ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た。

9.1.6 本剤がナトリウムチャ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た。

9.1.7 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た。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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］

（解説）

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、また肝機能障害のある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ない。以上より、軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A）への本剤の投与は慎重に行うことが推奨される。

(4) **生殖能を有する者**

設定されていない

(5) **妊婦**

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[31,32]。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。

（解説）

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た。

(6) **授乳婦**

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。

（解説）

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た。

(7) **小児等**

9.7 小児等

小児等に対する臨床試験は実施していない。

（解説）

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た。

(8) **高齢者**

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。

（解説）

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た。

7．相互作用

10. 相互作用
本剤は主に CYP3A4 により代謝される。［16. 4 参照］

(1) 併用禁忌とその理由

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 ボリコナゾール ブイフェンド リトナビル含有製剤 ノービア コビ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。

（解説）
禁忌（次の患者には投与しないこと）の設定根拠 2.5 参照。

(2) 併用注意とその理由

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。

（解説）

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た。

②β遮断剤（アテノロール等）

本剤がナトリウムチャ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（イミプラミン等）

本剤がナトリウムチャ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た。

⑤中程度の CYP3A4 阻害剤

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。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 により代謝される。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た。

⑦CYP3A4 誘導剤

本剤は、主にCYP3A4により代謝される。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100mg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C_{max}及びAUC_{inf}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た。

８．副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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］

（解説）

11.1 重大な副作用

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た。

(2) その他の副作用

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、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）

11.2 その他の副作用

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）での発現頻度に基づいて記載した。

◆副作用頻度一覧表等

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（%）
心臓障害	**13 (7.0)**	**筋骨格系及び結合組織障害**	**3 (1.6)**
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)	**臨床検査**	**34 (18.2)**
心室性期外収縮	1 (0.5)	ALT 増加	2 (1.1)
耳及び迷路障害	**1 (0.5)**	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)
内分泌障害	**1 (0.5)**	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)
眼障害	**3 (1.6)**	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)
胃腸障害	**12 (6.4)**	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)
一般・全身障害及び投与部位の状態	**15 (8.0)**	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)	**神経系障害**	**7 (3.7)**
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)	**精神障害**	**2 (1.1)**
感染症及び寄生虫症	**2 (1.1)**	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)	**腎及び尿路障害**	**2 (1.1)**
代謝及び栄養障害	**18 (9.6)**	蛋白尿	2 (1.1)
糖尿病	6 (3.2)	**生殖系及び乳房障害**	**2 (1.1)**
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)	**呼吸器、胸郭及び縦隔障害**	**2 (1.1)**
2 型糖尿病	2 (1.1)	呼吸困難	1 (0.5)

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（%）
胸水	1 (0.5)	発疹	6 (3.2)
皮膚及び皮下組織障害	**11 (5.9)**	皮膚剥脱	1 (0.5)
冷汗	1 (0.5)	**血管障害**	**5 (2.7)**
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)

国内臨床試験（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）

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

（解説）

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」に従い設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

（『Ⅵ．薬効薬理に関する項目』参照）

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用[33)]

試験項目	動物種／系統（性、動物数）	投与経路／方法	投与量	無影響量	試験結果
一般症状に対する作用	ラット／SD（雄／各5）	経口／単回投与	10、25、50mg/kg	50mg/kg	影響なし
自発運動量に対する作用	ラット／SD（雄／各5）	経口／単回投与	10、25、50mg/kg	50mg/kg	影響なし
体温に対する作用	ラット／SD（雄／各8）	経口／単回投与	10、25、50、100mg/kg	50mg/kg	100mg/kg：体温低下
	イヌ／ビーグル（雌雄／各5）	静脈内／持続投与	0.5、1、2、2.5、3、3.5、4mg/kg	4mg/kg	影響なし

2) 心血管系に対する作用[33)]

動物種／系統（性／動物数）	投与経路／方法	投与量	試験結果
hERG遺伝子導入HEK293細胞（各5標本）	*in vitro*	1、10、30、100、300μmol/L	hERG電流に対するIC_{50}値：34μmol/L
ヒト心筋細胞（3～6標本）	*in vitro*	0.1、0.3、1、10、100μmol/L	100μmol/Lで 電位依存性Naチャネル電流：15.6% L型Caチャネル電流：11.6%
イヌ／ビーグル（雌雄／各4）	経口／単回投与	1、5、10mg/kg	無影響量：1mg/kg未満（血圧）、1mg/kg（心電図）※ 1mg/kg以上：血圧低下 5mg/kg以上：PR間隔及びQRS幅延長
イヌ／ビーグル（雌雄／各5）	静脈内／単回投与	0.5、1、2、2.5、3、3.5、4mg/kg	無影響量：0.5mg/kg未満（血圧、心電図）※ 0.5mg/kg以上：血圧低下、PR間隔延長 2mg/kg以上：QRS幅延長 3mg/kg以上：心拍数増加

※：血圧及び心電図に対する安全域は1倍未満

3）**呼吸系に対する作用**[33)]

動物種／系統 （性／動物数）	投与経路／方法	投与量	無影響量	試験結果
イヌ／ビーグル （雌雄／各4）	経口／単回投与	1、5、10mg/kg	10mg/kg	影響なし

4）**補足的安全性薬理試験**[33)]

試験項目	動物種／系統 （性／動物数）	投与経路／ 方法	投与量	無影響量	試験結果
消化管輸送能に対する作用	ラット／SD （雄／各5）	経口／ 単回投与	10、25、50mg/kg	25mg/kg	50mg/kg： 消化管輸送能低下
腎／泌尿器系に対する作用	ラット／SD （雄／各5）	経口／ 単回投与	10、25、50mg/kg	50mg/kg	影響なし

(3) **その他の薬理試験**

1）**アナモレリンの各種分子標的に対する作用（参考情報）**

各種受容体、チャネル及びトランスポーターのリガンド結合に対するアナモレリンの阻害作用を検討した。その結果、アナモレリンはNaチャネル及びL型Caチャネルへのリガンド結合を阻害したが、そのIC_{50}値は、GHS-R_{1a}へのグレリンの結合に対するIC_{50}値より100倍以上高かった。NK_2受容体へのリガンド結合も阻害したが、ラット輸精管を用いた機能試験における拮抗作用は弱かった[34)]。

2）**腫瘍の増殖に対する作用**

アナモレリンの投与によって生じる血漿中GH及びIGF-1濃度の増加が腫瘍の増殖に及ぼす影響を検討した。*In vitro*において、GHはヒトがん細胞の増殖に影響せず、IGF-1は培地にヒト血清を添加しない条件下では1ng/mL以上で細胞増殖を促進したが、ヒト血清を添加した条件下では1000ng/mLまで細胞増殖を促進しなかった。*In vivo*において、アナモレリンはヒトがん細胞株移植ヌードマウスの血漿中GH濃度を増加させたが、がん細胞の増殖を促進しなかった[35)]。

3）**アナモレリン代謝産物のGHS-R_{1a}に対する受容体結合能**

（『Ⅶ．6．(4) 代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率』参照）

２．毒性試験

(1) **単回投与毒性試験**[36)]

アナモレリンの単回投与毒性試験は、雌雄マウス及びラットを用い、経口投与により実施した。これらの試験に加え、イヌを用いた経口投与による3日間反復漸増投与試験で認められた所見に基づき、アナモレリンの急性毒性を評価した。

動物種／系統 (性／動物数)	投与経路	投与量	概略の致死量
マウス／CD-1 (雌雄／各5)	経　口	400、600mg/kg	400mg/kg
ラット／SD (雌雄／各5)	経　口	100、200mg/kg	200mg/kg
イヌ／ビーグル (雌雄／各1)	経　口	2.5、5、15mg/kg	15mg/kg※

※：反復投与試験初回投与時のデータ

マウスの経口投与では、400mg/kg 以上で投与後 30 分以降に自発運動減少、よろめき歩行又は虚脱が認められ、投与後 30 分から投与翌日までに死亡又は切迫剖検例が認められた。ラットの経口投与では、200mg/kg で投与直後に自発運動減少が認められ、投与翌日に死亡例が認められた。イヌでは、15mg/kg の初回投与後 2 時間に死亡例、投与 3 日に切迫剖検例が認められた。アナモレリンのナトリウムチャネル電流の阻害作用に起因した循環不全が死因と考えられた。経口投与による概略の致死量は、マウスで 400mg/kg、ラットで 200mg/kg、イヌで 15mg/kg と判断した。

(2) 反復投与毒性試験 [37)]

アナモレリンの反復投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて、1 日 1 回、臨床適用経路である経口投与により最長 26 週間まで実施した。

動物種／系統 (性／動物数)	投与方法／ 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) [臨床曝露比][a)]	主な所見
ラット／SD (雌雄／各10)	経口／4 週	15、30、60	求められず	15mg/kg以上：上気道の炎症 30mg/kg以上：呼吸異常（アナモレリンの上気道に対する刺激に起因）
ラット／SD (雌雄／各25)	経口／13 週	15、30、45	30	45mg/kg：呼吸異常（アナモレリンの上気道に対する刺激に起因した変化）
ラット／SD (雌雄／各15)	経口／26 週	15、30、45	雄30 [1.3] 雌30 [0.9]	45mg/kg：呼吸異常（アナモレリンの上気道に対する刺激に起因した変化）
イヌ／ビーグル (雌雄／各4)	経口／4 週	1、3、5	3 [0.6]	5mg/kg：ALTの高値及び肝臓で炎症性の変化
イヌ／ビーグル (雌雄／各7)	経口／13 週	1、3、5	5	いずれの投与量においても毒性変化は認められず
イヌ／ビーグル (雌雄／各4)	経口／26 週	1、3、5	雄5 [1.8] 雌5 [1.6]	いずれの投与量においても毒性変化は認められず

a)[　]内の数値は無毒性量と臨床用量における曝露量（血漿中アナモレリンのAUC）の比（動物/ヒト）を示す。無毒性量のAUC（ラット：AUC_{8h}、イヌ：AUC_{24h}）は、ラット及びイヌにおける4週間反復投与毒性試験における投与終了時の曝露量、ヒトのデータは健康成人にアナモレリン100mgを1日1回7日間反復経口投与したときの投与7日における血漿中アナモレリンの曝露量（AUC_{24h}：1880ng･h/mL）を用いた。

・4 週間反復投与毒性試験（ラット）
15mg/kg 以上で上気道の炎症、30mg/kg 以上で呼吸異常、60mg/kg の雌で細気管支上皮の壊死、肺胞水腫、肺胞内出血及び気管上皮粘膜下組織の壊死が認められ、雄では気管炎及び気管粘膜固有層の炎症細胞浸潤が各 1 例に認められた。無毒性量は求められなかったが、これらの変化はアナモレリンの上気道に対する刺激に起因した変化と考えられた。
・13 週間反復投与毒性試験（ラット）
45mg/kg で呼吸異常が認められ、アナモレリンの上気道に対する刺激に起因した変化と考えられた。その他にはいずれの投与量においてもアナモレリン投与による毒性変化は認められず、無毒性量は 30mg/kg と判断した。
・26 週間反復投与毒性試験（ラット）
45mg/kg で呼吸異常が認められ、アナモレリンの上気道に対する刺激に起因した変化と考えられた。また、45mg/kg で ALT、AST 及び SDH の高値が認められたことから、無毒性量は 30mg/kg と判断した。
・4 週間反復投与毒性試験（イヌ）
5mg/kg で ALT の高値及び肝臓での炎症性の変化が認められたことから、無毒性量は 3mg/kg と判断した。
・13 週間反復投与毒性試験（イヌ）
いずれの投与量においてもアナモレリン投与による毒性変化は認められず、無毒性量は 5mg/kg と判断した。
・26 週間反復投与毒性試験（イヌ）
いずれの投与量においてもアナモレリン投与による毒性変化は認められず、無毒性量は 5mg/kg と判断した。

(3) **遺伝毒性試験** [38]

試験の種類	動物種／系統（性／動物数）	投与方法	投与量	試験結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537）、大腸菌（WP2*uvrA*）	*in vitro*	31～1000μg/plate	遺伝子突然変異誘発性：なし
染色体異常試験	CHO 細胞	*in vitro*	6 時間処理：39～156μg/mL 22 時間連続処理：10～100μg/mL	構造異常誘発性：なし 数的異常誘発性：あり（40μg/mL 以上）
小核試験	マウス／CD-1（雌雄／各 10）	経口、1 日 1 回 2 日間	50、100、200mg/kg	小核誘発性：なし

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスにおける小核試験を実施した結果、染色体異常試験で数的異常誘発性が認められたが、構造異常誘発性は認められず、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験は陰性であったことから、アナモレリンは生体内で遺伝毒性を示さないと判断した。

(4) **がん原性試験**
該当資料なし

(5) **生殖発生毒性試験** [39]

1) **受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験**

動物種／系統 (性別／動物数)	投与方法／投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
ラット／SD (雌雄／各22)	経口投与／1日1回 雄：交配開始の14日前～剖検前日 雌：交配開始の14日前～妊娠7日	15、30、60	雌雄：60

いずれの投与量においても、アナモレリンの投与に起因した死亡や一般状態の変化は本試験では認められなかった。15mg/kg 以上投与の雌雄で体重及び体重増加量の高値並びに摂餌量の高値が認められ、アナモレリンの主薬効に起因した変化と考えられた。性周期、交尾率、受胎率、剖検、雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精嚢）重量、黄体数、着床数、着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率において、アナモレリンの投与に起因した変化は認められなかった。以上、いずれの投与量においても本試験では受胎能及び初期胚発生に及ぼす影響は認められず、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は、雌雄ともに 60mg/kg と判断した。また、臨床用量（100mg）における血漿中アナモレリン曝露量と比較して、雄の C_{max} で 1.5 倍、AUC で 1.8 倍及び雌の C_{max} で 2.0 倍まで影響は認められなかった。

2) **胚・胎児発生に関する試験**

・ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

動物種／系統 (性別／動物数)	投与方法／投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
ラット／SD (妊娠雌／各25)	経口投与／1日1回 妊娠6～17日（胎児器官形成期）	15、30、80	母動物一般毒性：30 胚・胎児発生：80

母動物に及ぼす影響として、いずれの投与群でも本試験では死亡及び流産は認められなかったが、80mg/kg では用量設定試験と同様に雑音を伴う呼吸又は努力呼吸が認められた。胚・胎児については、胚・胎児死亡率、生存胎児数、性比、生存胎児体重並びに胎児の外表、内臓及び骨格観察のいずれにおいても、アナモレリンの投与による影響は認められなかった。母動物では 80mg/kg で呼吸異常が認められたことから、母動物に対する無毒性量は 30mg/kg と判断した。一方、胚・胎児に対する影響は本試験ではいずれの投与量においても認められず、胚・胎児発生に対する無毒性量は 80mg/kg と判断した。また、臨床用量（100mg）における血漿中アナモレリン曝露量と比較して、C_{max} で 1.3 倍、AUC で 2.4 倍まで影響は認められなかった。

・ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

動物種／系統 (性別／動物数)	投与方法／投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)
ウサギ／NZW (妊娠雌／各20)	経口投与／1日1回 妊娠7～20日 (胎児器官形成期)	10、30、75/50	母動物一般毒性：30 胚・胎児発生：75/50

母動物に及ぼす影響として、75mg/kg で妊娠 7 日（投与初日）以降に全例で自発運動減少が連日認められ、半数例以上で呼吸促迫又は不規則呼吸が散見され、振戦又は運動失調も少数例に認められた。これらの動物のうち、4 例が妊娠 9～14 日に死亡したため、妊娠 13～16 日以降は投与量を 50mg/kg に減量した。胚・胎児については、胚・胎児死亡率、生存胎児数、性比、生存胎児体重並びに胎児の外表、内臓及び骨格観察のいずれにおいても、本試験ではアナモレリンの投与による変化は認められなかった。以上、母動物では 75/50mg/kg で自発運動減少及び呼吸異常等が認められたことから、母動物に対する無毒性量は 30mg/kg と判断した。一方、胚・胎児に対する影響は本試験ではいずれの投与量においても認められず、胚・胎児発生に対する無毒性量は 75/50mg/kg と判断した。また、臨床用量（100mg）における血漿中アナモレリン曝露量と比較して、C_{max} で 2.1 倍、AUC で 1.6 倍まで影響は認められなかった。

(6) **局所刺激性試験** [40]

動物種／系統 (性別／動物数)	投与経路／投与方法	投与量	試験結果
ウサギ／NZW (雄／各 6)	背部皮膚塗布	0.5g	刺激性なし
ウシ摘出角膜 (5 標本)	*in vitro*	20w/v% (200mg/mL)	中等度の刺激性あり

・ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

アナモレリン塩酸塩は 0.5g の投与量で、除毛した背部皮膚の無処置又は擦傷部位にガーゼパッチを用いて閉塞塗布し、24 時間保持した。塗布終了後、1、24、48、72 時間及び 7 日に Draize 法に基づいて塗布部位の肉眼的観察を行った。また、塗布終了後 1 及び 48 時間の観察結果を用いて、一次刺激性指数（Primary Irritation Index、P.I.I.）を算出した。その結果、無処置及び擦傷部位の肉眼的変化は概ね同様であり、アナモレリン除去後 1 時間で紅斑及び軽度の浮腫が認められたが、72 時間までに変化の多くは消失し、7 日後にはすべての変化が消失した。無処置及び擦傷部位の平均 P.I.I は 2.38 であり、刺激物のクライテリア（P.I.I：5.00 以上）を満たさなかった。以上、アナモレリンはウサギの皮膚に対して非刺激物であると判断した。

・ウシ摘出角膜を用いた混濁及び透過性試験

ウシ摘出角膜にアナモレリンを 32℃で 4 時間処置し、混濁度及びフルオレセイン透過性を測定した。アナモレリン塩酸塩は脱イオン水に溶解し、処置濃度は 20w/v%（200mg/mL）とした。その結果、アナモレリンの添加により混濁度が増加したが、透過性には影響がなく、これらから判定される *in vitro* スコアは 39.2 であり、中等度の刺激物のクライテリア（*in vitro* スコア：25.1～55）を満たした。以上、アナモレリンはウシ摘出角膜に対して刺激物であると判断した。

(7) **その他の特殊毒性**

・不純物の安全性

アナモレリンの原薬及び製剤中に含まれる可能性のある不純物に、規格値上限が ICH Q3A ガイドライン及び ICH Q3B ガイドラインにおける安全性確認の必要な閾値を超えるものはなかった。

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：エドルミズ®錠 50mg　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アナモレリン塩酸塩（Anamorelin Hydrochloride）毒薬

２．有効期間

有効期間：4 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

該当しない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

エドルミズを服用される患者さんとご家族のみなさまへ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）

『Ⅰ．4．適正使用に関して周知すべき特性』『ⅩⅢ．2．その他の関連資料』の項参照

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：なし

７．国際誕生年月日

2021 年 1 月 22 日　日本

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2021 年 1 月 22 日

承認番号：30300AMX00003000

薬価基準収載年月日：2021 年 4 月 21 日

販売開始年月日：2021 年 4 月 21 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年：2021 年 1 月 22 日～2029 年 1 月 21 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
エドルミズ®錠50mg	3999054F1028	3999054F1028	1285611010101	622856101

14. 保険給付上の注意

①本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において、「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。」、「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。」及び「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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

②本製剤の効能又は効果に関連する使用上の注意において、以下のアに該当し、イ～エのうち 2 つ以上を認める患者に使用することとされているため、投与開始に当たっては、診療報酬明細書の摘要欄に以下のア～エのうち該当するものをすべて記載すること。

ア　6 ヵ月以内での 5%以上の体重減少及び食欲不振

イ　疲労又は倦怠感

ウ　全身の筋力低下

エ　CRP 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

なお、「イ 疲労又は倦怠感」及び「ウ 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こと。また、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。

③本製剤の用法・用量に関連する使用上の注意において、「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。」及び「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。」とされているので、投与継続の検討を行った直近の年月日を記載すること。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1）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）
2）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）
3）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）
4）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）
5）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）
6）小野薬品工業：海外第 I 相（ST-ANAM-110）試験成績（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.5）
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：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）
9）小野薬品工業：国内第Ⅱ相（ONO-7643-03）試験成績（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.16）
10）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）
11）Katakami N, et al. Cancer. 2018; 124（3）：606-616. (PMID:29205286)
12）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）
13）Shuto Y, et al. J Clin Invest. 2002; 109（11）：1429-1436. (PMID:12045256)
14）Pietra C, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2014; 5（4）：329-337. (PMID:25267366)
15）小野薬品工業：海外第 I 相（RC-1291-101）試験成績（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
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（HT-ANAM-114）試験成績（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.14）
18）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）
19）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）
20）小野薬品工業：海外第 I 相（RC-1291-109）試験成績（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.1）
21）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）
22）小野薬品工業：組織分布（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.4.4）
23）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）
24）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）
25）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）
26）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）
27）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）

28）小野薬品工業：代謝物の活性（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD 2.6.2.3）
29）小野薬品工業：トランスポーター検討（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.4.7）
30）小野薬品工業：海外第 I 相（RC-1291-107）試験成績（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.9）
31）Luque EM, et al. Reproduction. 2014; 148（2）：159-167. (PMID:24821833)
32）Puechagut PB, et al. Reprod Fertil Dev. 2012; 24（3）：451-460. (PMID:22401277)
33）小野薬品工業：安全性薬理試験（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.2.4）
34）小野薬品工業：その他の薬理試験 各種分子標的に対する作用（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.2.3）
35）小野薬品工業：その他の薬理試験 腫瘍の増殖に対する作用（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.2.3）
36）小野薬品工業：単回投与毒性試験（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.6.2、CTD2.6.6.3）
37）小野薬品工業：反復投与毒性試験（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.6.3）
38）小野薬品工業：遺伝毒性試験（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.6.4）
39）小野薬品工業：生殖発生毒性試験（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.6.6）
40）小野薬品工業：局所刺激性試験（社内資料；2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.6.7）

２．その他の参考文献

1） 乾 明夫. 癌と化学療法. 2005; 32（6）：743-749.(PMID: 15984510)
2） Takayama K, et al. Support Care Cancer. 2016; 24（18）：3473-3480.(PMID: 27003901)
3） Takayama K, et al. Journal of Thoracic Oncology. 2011; 6: S1202.
4） EPCRC. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia: European Clinical Guidelines 2011.
5） Smith RG, et al. Science. 1993; 260（5114）：1640-1643.(PMID: 8503009)
6） Kojima M, et al. Nature. 1999; 402（6762）：656-660.(PMID: 10604470)
7） Inui A. Nat Rev Neurosci. 2001; 2（8）：551-560.(PMID: 11483998)
8） Dixit VD, et al. J Clin Invest. 2004; 114（1）：57-66.(PMID: 15232612)
9） Nagaya N, et al. Circulation. 2001; 104（12）：1430-1435.(PMID: 11560861)

ⅩⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況（2023 年 1 月現在）

外国では、本剤と同成分を含む医薬品は発売されていない。

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

ⅩⅢ．備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

粉砕して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり、推奨しない。また、粉砕した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり、推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。

調剤、服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表記に記載の問い合わせ窓口に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資材

医療従事者向け資材：適正使用ガイド
患者向け資材：エドルミズを服用される患者さんとご家族のみなさまへ
参照先 URL　https://www.ono-oncology.jp/medical/products/adlumiz