

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 11 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] エドルミズ錠50 mg
[一 般 名] アナモレリン塩酸塩
[申 請 者 名] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 27 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 12 月 11 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当するとされた。

[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。

審査報告書

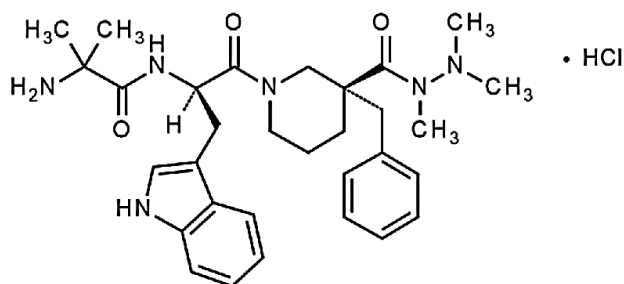
令和元年 8 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エドルミズ錠 50 mg
[一 般 名] アナモレリン塩酸塩
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にアナモレリン塩酸塩 50 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



[効能又は効果]

がん悪液質

[用法及び用量]

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

[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。

審査報告 (1)

令和元年 7 月 16 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] エドルミズ錠 50 mg
[一 般 名] アナモレリン塩酸塩
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にアナモレリン塩酸塩 50 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請時の効能・効果] がん悪液質における体重減少及び食欲不振の改善
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはアナモレリン塩酸塩として 100 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。なお、服用後少なくとも 1 時間以上は絶食とすること。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	52
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	52

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

がん悪液質は、がん患者において通常の栄養サポートでは完全には回復しない持続的な体重（特に筋肉量）減少を特徴とする複合的な代謝異常であり、がん化学療法への忍容性の低下や生活の質（以下、「QOL」）の著しい低下等を生じ、予後に影響する（Support care cancer 2016; 24: 3473-80、BMC Cancer 2009; 9: 255 等）。欧州緩和ケア研究共同研究会（EPCRC）の診療ガイドラインでは、がん悪液質は「通常の栄養サポートでは完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る、骨格筋量の持続的な減少（脂肪量減少の有無に関わらず）を特徴とする多因子性の症候群」と定義され、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、骨格筋や臓器組織から主に構成される除脂肪体重（以下、「LBM」）の減少（体重減少）を阻止することとされている（Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia: European Clinical Guidelines 2011）。現時点でがん悪液質を効能・効果として承認されている薬剤はなく、栄養療法等がなされているが、代謝異常に起因するがん悪液質を改善することはできず、がん悪液質に対する治療薬が望まれている。

アナモレリン塩酸塩（以下、「本薬」）は、グレリン様作用を有する薬剤である。グレリンは成長ホルモン（以下、「GH」）放出促進因子受容体タイプ 1a（以下、「GHS-R_{1a}」）の内因性アゴニストとして同定されたペプチドホルモンであり、主に胃で産生され、GH 分泌促進、食欲亢進、脂肪生成促進等の生体内エネルギー代謝を調節する（J Clin Invest. 2004; 114: 57-66、Nat Rev Neurosci. 2001; 2: 551-60 等）。申請者は、本薬はがん患者の体重（筋肉量）を増加させ、QOL を改善させることが期待されるとして、本薬の開発に至った。

なお、本薬は、2019 年 7 月現在、海外において承認を取得している国はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～灰白色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、旋光度、解離定数、分配係数及び異性体について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR（¹H-NMR、¹³C-NMR）、MS、UV、単結晶 X 線構造解析、粉末 X 線回折により確認されている。また、原薬は、不斉中心が 2 つ存在するが、*R,R* 体が製造に使用される。

2.1.2 製造方法

原薬は、

及び

を出発物質として合成される。

重要工程として、反応工程が設定されている。また、重要中間体として、
が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験（類縁物質〈HPLC〉、鏡像異性体〈HPLC〉、残留溶媒〈GC〉、
〈GC〉）、水分、強熱残分、クロライド含量、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 2ロット 実生産 1ロット	5±3℃	—	低密度ポリエチレン袋に入れた後、 低密度ポリエチレン袋に入れ、	60 カ月
加速試験	パイロット 2ロット 実生産 1ロット	25±2℃	60±5%RH	し、 金属製ドラムに保管する。	60 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、原薬の入った低密度ポリエチレン袋を、XXXXXXXXXX低密度ポリエチレン袋に入れた後、XXXXXXXXXXし、金属製ドラムで遮光し $5\pm3^{\circ}\text{C}$ 保存するとき、XXXXカ月と設定された。

2.2 製劑

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 50 mg 含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、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、黄色三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、 、 、 、 、 、 、 、
 、包装・表示、試験・保管からなる工程により製造される。なお、 工程及び 工程には
 いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

重要工程として、 工程が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV/VIS、HPLC）、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、製剤均一性（含量均一性試験〈HPLC〉）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25±2℃	60±5%RH	PTP 包装	24 カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP (

の複合フィルム／アルミ箔)に包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、GHS-R_{1a}に対する結合能、GH 分泌促進作用、摂餌量増加作用及び体重増加作用が検討された。副次的薬理試験として、GHS-R_{1a}以外の受容体等に対する作用、代謝物 (M4〈本薬の一酸化体〉及び M6〈本薬の N-脱メチル体〉) の GHS-R_{1a}に対する結合能及び腫瘍増殖に及ぼす影響が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、消化器系及び腎・泌尿器系が検討された。なお、各試験において本薬の投与量及び濃度はフリー体換算量として (アナモレリンとして) 記載した。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 GHS-R_{1a}に対する結合能

3.1.1.1 *in vitro* ヒト GHS-R_{1a}に対する結合能 (CTD 4.2.1.1-1 : 試験番号 AB78085)

ヒトグレリンのヒト組換え GHS-R_{1a}への結合に対する本薬の阻害活性を検討した。本薬はヒトグレリンの GHS-R_{1a}への結合を競合的に阻害し、50%阻害濃度 (以下、「IC₅₀ 値」) (平均値±標準誤差) は 7.3 ± 0.6 nmol/L であった。

3.1.2 GH 分泌促進作用

3.1.2.1 *in vitro* GH 分泌促進作用 (CTD 4.2.1.1-3 : 試験番号 E-001QA001)

ラット下垂体前葉由来の初代培養細胞に本薬 0.01~100 nmol/L を添加したときの、培養上清中 GH 濃度を測定した。本薬は濃度依存的に培養上清中 GH 濃度を増加させた。本薬の 50%有効濃度 (以下、「EC₅₀ 値」) [95%信頼区間] は 0.30 [0.23, 0.40] nmol/L であり、ラットグレリン (EC₅₀ 値 [95%信頼区間] : 1.4 [0.89, 2.1] nmol/L) と同程度の GH 分泌促進作用を示した。

3.1.2.2 ラットにおける GH 分泌促進作用 (CTD 4.2.1.1-5 : 試験番号 E-001QA026)

ラットに本薬 3、10、30 mg/kg 又は溶媒 (注射用水) を単回経口投与したときの、投与 6 時間後までの血漿中 GH 濃度を測定した。投与 6 時間後までの血漿中 GH 濃度の AUC_{0-6h} (平均値±標準偏差) は、溶媒対照群、本薬 3、10 及び 30 mg/kg 群でそれぞれ 237.9±44.0、347.6±97.9、520.7±99.6 及び 768.9±140.8 ng·h/mL であった。本薬は用量依存的に血漿中 GH 濃度を増加させ、本薬 10 及び 30 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して有意に増加した。

3.1.3 摂餌量及び体重増加作用

3.1.3.1 ラットにおける摂餌量及び体重増加作用 (CTD 4.2.1.1-7 : 試験番号 E-001QA018)

ラットに本薬 3、10、30 mg/kg 又は溶媒 (注射用水) を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したときの、投与開始 7 日目における摂餌量及び体重の変化量は表 3 のとおりであった。摂餌量及び体重について、本薬は用量依存的に増加させ、いずれの本薬群においても溶媒対照群と比較して有意に増加した。

表3 ラットにおける投与開始7日目の摂餌量の累積変化量及び体重の変化量

投与群	摂餌量			体重		
	1日目 (g/日)	7日目 (g/日)	累積変化量 ^{a)} (g)	1日目 (g)	7日目 (g)	変化量 ^{b)} (g)
溶媒対照群	26.4±0.6	27.4±1.0	-1.1±3.7	273.5±3.7	318.9±7.0	45.4±4.8
本薬 3mg/kg 群	26.7±0.6	28.7±0.6	7.1±2.8*	272.5±3.6	326.4±6.0	53.9±3.0*
本薬 10 mg/kg 群	26.7±0.6	30.0±0.6	17.0±3.4*	275.3±4.5	334.5±4.7	59.2±1.8*
本薬 30 mg/kg 群	26.6±0.6	32.0±1.0	30.2±1.8*	275.5±4.8	345.2±6.3	69.6±2.1*

n=7、平均値±標準誤差

* : p<0.05 (vs.溶媒対照群、Williams 検定)

a) 摂餌量の累積変化量=2～7日目の摂餌量の変化量の和

各測定日の摂餌量の変化量=各測定日の摂餌量-1日目の摂餌量

b) 体重の変化量=7日目の体重-1日目の体重

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 選択性の検討 (CTD 4.2.1.2-1 : 試験番号 AB82791)

合計 120 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の作用が検討された。本薬は、ラット L 型カルシウムチャネル (ベンゾチアゼピン結合部位、フェニルアルキルアミン結合部位) 及びラット電位依存性ナトリウムチャネルのリガンド結合¹⁾並びにヒト NK₂ 受容体への NK₂ 受容体拮抗剤 ([³H]-SR48968) の結合を阻害した。

ラット L 型カルシウムチャネル及びラット電位依存性ナトリウムチャネルのリガンド結合並びにヒト NK₂ 受容体への NK₂ 受容体拮抗剤の結合に対する本薬の IC₅₀ 値は、それぞれ 4.91～9.33 μmol/L、3.57 μmol/L 及び 25 nmol/L であり、健康成人を対象に本薬を臨床推奨用法・用量 (1 回 100 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与) で投与した時の C_{max} (629 ng/mL) のそれぞれ 158～300 倍、115 倍及び 0.8 倍であった。NK₂ 受容体について、NK₂ 受容体の発現が確認されているラット輸精管を用いてさらに検討した結果、本薬の NK₂ 受容体に対する拮抗作用²⁾は弱く、IC₅₀ 値は 17.3 μmol/L であり、健康成人を対象に本薬を臨床推奨用法・用量 (1 回 100 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与) で投与した時の C_{max} (629 ng/mL) の 556 倍であった。

以上から、申請者は、本薬は臨床においてこれらのイオンチャネル及び受容体に影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

3.2.2 代謝物の GHS-R_{1a} に対する結合能 (CTD 4.2.1.2-2 及び 4.2.1.2-3 : 試験番号 1057704 及び AB21953 (参考資料))

ヒトにおける主代謝物である M4 (本薬の一酸化体) 及び M6 (本薬の N-脱メチル体) の作用を検討するため、ヒトグレリンのヒト組換え GHS-R_{1a} への結合に対する M4 及び M6 の阻害活性を検討した。いずれもヒトグレリンのヒト組換え GHS-R_{1a} への結合を競合的に阻害し、M4 は 1 μmol/L で 29%、M6 は 10 nmol/L で 59%阻害した。申請者は、本薬未変化体の IC₅₀ 値が 7.3 nmol/L であること (3.1.1.1 参照) から、M4 は未変化体よりも GHS-R_{1a} への結合親和性は低く、M6 は未変化体と同程度の GHS-R_{1a} への結合親和性と考えられると説明している。

¹⁾ 各種リガンドは次のとおりであった。

ラット L 型カルシウムチャネルのベンゾチアゼピン結合部位 : [³H]-ジルチアゼム

ラット L 型カルシウムチャネルのフェニルアルキルアミン結合部位 : [³H]-(-)-D-888

ラット電位依存性ナトリウムチャネル : [³H]-Batrachotoxinin

²⁾ リガンドである [Ala⁵,β-Ala⁸]-α-Neurokinin (4-10) によるラット輸精管の収縮反応を指標に評価した。

3.2.3 腫瘍増殖に及ぼす影響の検討（CTD 4.2.1.2-5：試験番号 A549-e312, A549-e313, In Vitro-e50-RJV-01）

本薬は下垂体の GHS-R_{1a} を介して GH の分泌を亢進し、GH は肝臓等の組織に作用することによりインスリン様成長因子-1（以下、「IGF-1」）の濃度を増加させること（Int J Mol Sci. 2017; 18. pii: E1624. doi: 10.3390/ijms18101624、Endocr Connect 2018; 7: R212-22 等）、GH 及び IGF-1 は腫瘍増殖に影響を及ぼすことが報告されていること（Endocrinology 2008; 149: 3909-19、Proc Natl Acad Sci USA; 2000; 97: 3455-60 等）から、本薬が腫瘍増殖に及ぼす影響について検討した。

ヒト非小細胞肺癌由来 A549 細胞株を皮下移植した雌性ヌードマウスにおいて、本薬 3、10、30 mg/kg 又は溶媒（イオン交換水）を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したときの、腫瘍体積変化率及び体重増加率は表 4 のとおりであった。体重は本薬 10 及び 30 mg/kg 群で溶媒対照群と比較して有意な増加が認められ、腫瘍体積はいずれの本薬群においても溶媒対照群と比較して有意な増加は認められなかった³⁾。

表 4 担癌マウスにおける投与 28 日目の腫瘍体積変化率及び体重増加率

投与群	腫瘍体積			体重		
	2 日目 (mm ³)	28 日目 (mm ³)	腫瘍体積変化率 ^{a)} (%)	1 日目 (g)	28 日目 (g)	体重増加率 ^{b)} (%)
溶媒対照群	287.1±17.3	978.2±85.9	247.5±27.9	24.6±0.3	25.7±0.3	4.5±0.7
本薬 3mg/kg 群	255.8±20.1	1,040.9±128.0	308.4±37.9	24.0±0.5	25.1±0.6	4.7±0.9
本薬 10 mg/kg 群	243.5±17.7	688.5±94.6	174.7±29.9	23.7±0.5	25.9±0.6	9.2±1.1*
本薬 30 mg/kg 群	255.6±13.6	1,100.5±146.2	324.0±48.2	24.2±0.4	27.1±0.5	11.7±0.9**
グレリン 2 mg/kg 群	276.7±16.9	938.6±110.3	245.8±41.7	24.0±0.4	26.1±0.5	8.5±1.2

n=15、平均値±標準誤差

* : p<0.01、** : p<0.001 (vs.溶媒対照群、Kruskal-Wallis 検定)

a) 2 日目の腫瘍体積に対する 28 日目の腫瘍体積の割合

b) 1 日目の体重に対する 28 日目の体重の割合

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表 5 に示す試験成績が主に提出された。

³⁾ 本薬 30 mg/kg 群及び溶媒対照群では投与 28 日目の血漿中 GH 及び IGF-1 濃度を測定した。その結果、本薬 30 mg/kg 群及び溶媒対照群の血漿中 GH 濃度の AUC_{0-60min} は 29.5 及び 9.0 ng・h/mL であった。また、血漿中 IGF-1 濃度の AUC_{0-360min} は 3,170 及び 2,613 ng・h/mL であった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与方法	所見 ^{a)}	添付資料 CTD (試験番号)
中枢神経系	ラット (雄各群 5 例)	Irwin 変法	10、25、50 mg/kg	単回経口	最高用量の 50 mg/kg まで影響は認められなかった。	4.2.1.3-1 (21866)
	ラット (雄各群 5 例)	自発運動量	10、25、50 mg/kg	単回経口	最高用量の 50 mg/kg まで影響は認められなかった。	4.2.1.3-2 (21990)
	ラット (雄各群 8 例)	体温	10、25、50、100 mg/kg	単回経口	100 mg/kg 群で体温低下が認められた。体温に対する無影響量は 50 mg/kg であった。ラットの中枢神経系に対する無影響量は 50 mg/kg と判断された (安全域 1.3 倍)。	4.2.1.3-3 (F■PD003)
	イヌ (雌雄各群 5 例)	体温	0.5、1、2、2.5、3、3.5、4 mg/kg	静脈内持続投与	最高用量の 4 mg/kg まで影響は認められなかった。	4.2.1.3-4 (05103)
心血管系	HEK293 細胞 (各 5 標本)	hERG 電流	1、10、30、100、300 μ mol/L	<i>in vitro</i>	10 μ mol/L 以上添加時に hERG 電流を抑制した (IC_{50} 値=34 μ mol/L)。	4.2.1.3-6 (107404HG)
	成人由来心筋細胞 (各 3~6 標本)	電位依存性ナトリウムチャネル電流、L 型及び T 型カルシウムチャネル電流	0.1、0.3、1、10、100 μ mol/L	<i>in vitro</i>	100 μ mol/L 添加時に電位依存性ナトリウムチャネル電流及び L 型カルシウムチャネル電流をそれぞれ 15.6% 及び 11.6% 抑制した。	4.2.1.3-9 (HT■01) (参考資料)
	イヌ (雌雄各群 4 例)	血圧、心拍数、心電図	1、5、10 mg/kg	単回経口	1 mg/kg 以上の群で血圧低下、5 mg/kg 以上の群で PR 間隔延長及び QRS 幅延長が認められた。イヌの経口投与時の心血管系に対する無影響量は 1 mg/kg 未満と判断された (安全域 0.3 倍未満)。	4.2.1.3-8 (N104382)
	イヌ (雌雄各群 5 例)	血圧、心拍数、心電図	0.5、1、2、2.5、3、3.5、4 mg/kg	静脈内持続投与	0.5 mg/kg 以上の群で血圧低下及び PR 間隔延長、2 mg/kg 以上の群で QRS 幅延長、3 mg/kg 以上の群で心拍数の増加が認められた。イヌの静脈内投与時の心血管系に対する無影響量は 0.5 mg/kg 未満と判断された (安全域 0.6 倍未満)。	4.2.1.3-4 (05103)
呼吸系	イヌ (雌雄各群 4 例)	WBP (呼吸数、1 回換気量、分時換気量)	1、5、10 mg/kg	単回経口	最高用量の 10 mg/kg まで影響は認められなかった。イヌの呼吸系に対する無影響量は 10 mg/kg と判断された (安全域 2.9 倍)。	4.2.1.3-8 (N104382)
消化器系	ラット (雄各群 5 例)	小腸における活性炭末移行率 (消化管運動能)	10、25、50 mg/kg	単回経口	50 mg/kg 群で小腸における炭末移行率 (消化管運動能) の低下が認められた。ラットの消化器系に対する無影響量は 25 mg/kg と判断された (安全域 0.6 倍)。	4.2.1.3-12 (21824)
腎・泌尿器系	ラット (雄各群 5 例)	尿量、尿性状 (比重、pH 等)、クレアチニン、NAG、尿中電解質 (Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Cl^- 、IP)	10、25、50 mg/kg	単回経口	最高用量の 50 mg/kg まで影響は認められなかった。ラットの腎・泌尿器系に対する無影響量は 50 mg/kg と判断された (安全域 1.3 倍)。	4.2.1.3-13 (22444)

a) 安全域は、健康成人を対象に本薬を臨床推奨用法・用量 (1 回 100 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与) で投与したときの C_{max} (629 ng/mL) と比較して算出された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明した。

本薬は GHS- R_{1a} アゴニストであり、GHS- R_{1a} は刺激により下垂体における GH 放出及び視床下部における食欲亢進に関与することが報告されている (J Clin Invest 2002; 109: 1429-36)。実施された非臨床薬理試験から、本薬は、GHS- R_{1a} の活性化を介して下垂体からの GH の分泌を促進し、摂餌量及び体重を増加させることが示された。また、ヒト非小細胞肺癌由来 A549 細胞株を皮下移植したヌードマウスに

において溶媒対照と比較して体重を有意に増加させたこと（3.2.3 参照）から、がん悪液質の病態を有していても本薬は効果を発揮すると考える。

なお、本薬の主な代謝物である M4 及び M6 は GHS-R_{1a} に対する結合能を示した。GHS-R_{1a} への結合親和性は、M4 は未変化体と比較して低かったが、M6 は未変化体と同程度と考えられた（3.2.2 参照）。健康成人を対象とした海外臨床試験（HT-ANAM-112、HT-ANAM-114）において、本薬 100 mg を単回経口投与した時の未変化体に対する M4 及び M6 の血漿中曝露量（AUC_{0-∞}）は、いずれの代謝物も 10%未満であったことから、臨床使用時に M4 及び M6 は本薬の効果にほとんど寄与しないと考える。

機構は、がんの種類が本薬の摂餌量及び体重の増加作用に影響を及ぼす可能性はないか説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

がん悪液質の発生機序について、いずれのがんの種類においても、がん細胞又は宿主の免疫組織におけるサイトカインの異常産生により誘発される炎症反応が原因と考えられていること（Nat Rev Clin Oncol 2013; 10: 90-9）、種々のがん患者を対象とした海外第 II 相試験（RC-1291-203 及び RC-1291-205）において本薬の有効性のがんの種類による影響は特段認められなかったことから、がんの種類が本薬の薬効に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、本薬は GHS-R_{1a} に対するアゴニスト作用を有し、GHS-R_{1a} の活性化を介して、がん悪液質患者における食事量及び体重を増加させることが期待されると考える。また、がんの種類により本薬の薬効が異なる可能性は低いという申請者の考察も一定の理解はできる。

3.R.2 腫瘍増殖に及ぼす影響について

申請者は、本薬の腫瘍増殖に及ぼす影響について以下のように説明した。

ヒト非小細胞肺癌由来 A549 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて本薬は腫瘍増殖に影響を及ぼさなかった（3.2.3 参照）。また、*in vitro* において、GH 受容体及び IGF-1 受容体を発現している A549 細胞株及び SK-MES-1 細胞株に、ヒト血清存在下で GH（終濃度：1～1,000 ng/mL）及び IGF-1（終濃度：130～1,000 ng/mL）を添加した結果、GH 及び IGF-1 はそれぞれ 1,000 ng/mL まで腫瘍増殖に影響を及ぼさなかった。実施された本薬の全ての国内臨床試験において、本薬 100 mg を単回投与又は 1 日 1 回反復投与した時の血清中 GH 濃度及び IGF-1 濃度の最大値はそれぞれ 164 ng/mL 及び 683 ng/mL であったことから、本薬投与により増加する程度の GH 及び IGF-1 はヒト生体内では腫瘍細胞の増殖に影響を及ぼさないと考える。したがって、非小細胞肺癌以外のがんに対しても臨床使用時に本薬が腫瘍増殖に影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、国内外の臨床試験において、本薬投与による腫瘍増殖は認められなかった（7.R.2.3.4 参照）。

機構は、現時点では、特段大きな問題はないと考えるが、今後も引き続き製造販売後調査等において、本薬が腫瘍増殖に及ぼす影響について情報収集する必要があると考える。

3.R.3 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験で認められた各所見について以下のように説明した。

中枢神経系について、ラットで体温低下が認められた。ラットにグレリンを脳室内投与したときにエネルギー消費が抑制され、体温低下が生じることが報告されていること（Endocrinology 2002; 143: 155-62）、マウスにグレリンを脳室内又は腹腔内投与したときに、視床下部の GHS-R_{1a} の活性化を介してエネルギー消費が抑制されることが報告されていること（Gastroenterology 2001; 120: 337-45）から、本薬の視床下部における GHS-R_{1a} アゴニスト作用による可能性が考えられる。体温低下に対する安全域は 1.3 倍であるものの、イヌに本薬を持続静脈内投与したときに体温低下は認められなかったこと（安全域 5.4～5.6 倍）、臨床試験において体温に対する影響は認められなかったことから、臨床使用時に本薬が体温に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

心血管系について、イヌで血圧低下、心拍数増加並びに PR 間隔及び QRS 幅延長が認められた。血圧低下について、本薬は GHS-R_{1a} アゴニスト作用を有すること、グレリンは血管拡張や交感神経系の抑制等を介して血圧を低下させることが報告されていること（Curr Hypertens Rep 2016; 18: 15 等）から、血圧低下は本薬の GHS-R_{1a} アゴニスト作用に基づく変化と考えられる。また、心拍数増加は血圧低下に伴う反射応答と考えられる。血圧低下及び心拍数に対する安全域はそれぞれ 1 倍未満及び 4.4 倍であり、血圧低下が臨床使用時に発現する可能性は否定できない。しかしながら、イヌで認められた血圧低下は投与前値と比較して 15～20%の低下と軽度であったこと、臨床試験においても顕著な血圧低下は認められていないことから、本薬の投与に際して血圧を定期的にモニターすることで、臨床使用時に血圧低下が問題となる可能性は低いと考える。

PR 間隔及び QRS 幅延長は、本薬の電位依存性ナトリウムチャネル電流に対する阻害作用に起因すると考えられる。PR 間隔及び QRS 幅延長に対する安全域は 1 倍未満であり、臨床使用時にこれらの所見が発現する可能性は否定できない。したがって、臨床使用時には心電図を定期的にモニターし、PR 間隔及び QRS 幅延長が認められた場合には、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うよう注意喚起する必要があると考える。

消化器系について、ラットで小腸における消化管運動能低下が認められた。当該所見については、本薬の L 型カルシウムチャネル電流に対する阻害作用に起因すると考えられる。消化器系に対する安全域は 1 倍未満であり、臨床使用時に消化管運動能低下が生じる可能性は否定できない。しかしながら、ラット及びイヌ 26 週間反復経口投与毒性試験において、それぞれの最高用量である 45 mg/kg 及び 5 mg/kg まで投与しても排便量の減少等の消化管運動の低下を示唆する所見は認められなかったこと、臨床試験においてもプラセボ群と比較して本薬群で便秘の発現割合の増加は認められなかったことから、現時点では臨床使用時に消化管運動能低下が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌに本薬の非標識体、³H 標識体又は ¹⁴C 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬濃度の測定には液体クロマトグラフィータンデム質量分析（以下、「LC/MS/MS」）法が用いられ、定量下限値は 1 ng/mL であった。本薬の ³H 標識体又は ¹⁴C 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法又は放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー（Radio-HPLC）法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2：試験番号 22438 及び 22861）

雌雄ラットに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

表 6 ラットに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

性別	投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{b)} (%)
雄	経口	50	759±512	0.5	3,660	2.2	50
	静脈内	0.6	—	—	87.3	1.4	—
雌	経口	50	1,021±614	0.5	3,782	1.7	56
	静脈内	0.6	—	—	81.7	1.3	—

各時点 3 例の平均値、—：算出せず

a) 平均値±標準偏差

b) (経口投与時の AUC_{0-∞}/経口投与量) / (静脈内投与時の AUC_{0-∞}/静脈内投与量) ×100

雌雄イヌに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、経口投与時に用量比を上回って曝露量の増加が認められた。雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

表 7 イヌに本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

性別	投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
雄	経口	0.1	4.1±2.6	0.4±0.3	7.6 ^{b)}	0.7 ^{b)}	11.4±7.6
		0.5	62.2±16.0	0.5±0.2	72.5±29.6	1.4±0.2	36.5±9.1
		1	153±120	0.4±0.1	149±78.2	1.3±0.3	36.4±11.7
		5	1,764±1,122	0.5±0.4	2,292±1,365	1.8±0.2	110.7±48.5
	静脈内	0.25	—	—	97.5±31.0	1.6±0.2	—
雌	経口	0.1	5.7±3.4	0.4±0.1	6.4±4.1 ^{c)}	0.6±0.4 ^{c)}	14.4±7.1
		0.5	99.3±55.3	0.6±0.3	100±49.7	1.2±0.1	45.6±12.1
		1	202±44.9	0.4±0.1	168±75.8	1.3±0.1	39.0±8.2
		5	1,965±1,006	0.4±0.1	1,968±718	1.5±0.1	93.8±13.8
	静脈内	0.25	—	—	105±31.6	1.4±0.1	—

n=4、平均値±標準偏差、—：算出せず

a) (経口投与時の AUC_{0-∞}/経口投与量) / (静脈内投与時の AUC_{0-∞}/静脈内投与量) ×100

t_{1/2} が算出されなかった個体は、最終観察時点までの AUC を用いて算出

b) n=1

c) n=3

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラット反復投与試験（CTD 4.2.3.2-2：試験番号 22727）

毒性試験において、雌雄ラットに本薬を 4 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討された。雌雄ラットに 4 週間反復投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、用量比を上回って曝露量の増加が認められた。ばらつきが大きいものの、雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。また、1 日目と 28 日目で C_{max} 及び AUC_{0-8h} は同程度であった。

表8 ラットに本薬を4週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
雄	15	1日目	31.8±16.6	4.0	155
		28日目	208±162	2.0	592
	30	1日目	534±159	2.0	1,233
		28日目	954±374	1.0	2,527
	60	1日目	914±485	2.0	3,437
		28日目	969±226	2.0	3,774
雌	15	1日目	132±78	2.0	318
		28日目	315±65	1.0	938
	30	1日目	576±151	2.0	1,524
		28日目	438±177	2.0	1,624
	60	1日目	1,070±225	2.0	4,318
		28日目	769、1,720 ^{b)}	2.0	4,787

各時点3例の平均値

a) 平均値±標準偏差

b) 2例の測定値

4.1.2.2 イヌ反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-7: 試験番号 22728)

毒性試験において、雌雄イヌに本薬を4週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討された。雌雄イヌに本薬を1日1回4週間反復投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表9のとおりであり、用量比を上回って曝露量の増加が認められた。雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。また、1日目と28日目でC_{max}及びAUC(1日目はAUC_{0-∞}、28日目はAUC_{0-24h})は同程度であった。

表9 イヌに本薬を4週間反復経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC ^{a)} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
雄	1	1日目	162±25.1	1.2±0.9	258 ^{b)}	1.62 ^{b)}
		28日目	207±45.7	1.0±0.0	326±54.4	1.68±0.72
	3	1日目	654±336	0.4±0.1	963±426	1.37±0.14
		28日目	727±363	0.8±0.3	1,109±522	1.45±0.18
	5	1日目	2,298±1,115	0.4±0.1	3,711±1,899	1.66±0.24
		28日目	1,753±662	0.6±0.3	3,460±2,266	1.69±0.35
雌	1	1日目	163±69.4	0.6±0.3	239±112	1.49±0.26
		28日目	279±171	0.4±0.1	369±129	1.49±0.97
	3	1日目	842±169	0.6±0.3	1,140±298	1.41±0.30
		28日目	949±388	0.4±0.1	1,125±402	1.44±0.37
	5	1日目	1,762±1,101	0.4±0.1	2,328±980	1.44±0.14
		28日目	1,866±972	0.8±0.3	3,048±1,452	1.46±0.07

n=4、平均値±標準偏差

a) 1日目はAUC_{0-∞}、28日目はAUC_{0-24h}

b) n=2

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-1: 試験番号 PK-043)

雄性アルビノラットに本薬の¹⁴C標識体を30 mg/kg 単回経口投与し、投与120時間後までの各組織中の放射能濃度が検討された⁴⁾。放射能濃度はほとんどの組織において投与4時間後までに最高値を示し、投与4時間後の放射能濃度は小腸、大腸、肝臓、胃及び腎臓の順で高く、それぞれ血漿の89.3、52.9、22.2、7.8及び6.8倍であった。脳においては、組織中放射能濃度は投与48時間後に血漿の1.6倍の濃度であった。脳、心臓、胸腺及び精嚢では血漿より放射能濃度の半減期が長かった(脳、心臓、胸腺及び精嚢のt_{1/2}: 284.3~655.7 h、血漿のt_{1/2}: 132.9 h)。申請者は、①アルビノラットに本薬を単回経口投与したときの血漿中のt_{1/2}は1.7~2.2 hであったことから(4.1.1 参照)、放射能濃度のt_{1/2}は代謝物のt_{1/2}

⁴⁾ 血漿、血液、脳、眼球、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脂肪、筋肉、骨髄、皮膚、精巣、精嚢、胃、小腸、大腸における放射能濃度が検討された。

を反映していると考えられること、②ラット又はイヌに本薬を反復経口投与したとき、1日目と28日目で本薬の薬物動態 (C_{max} 及び AUC) は同程度であったこと (4.1.2 参照) 及び③ヒトマスバランス試験において、本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したとき全放射能が回収されたこと (6.2.3 参照) から、本薬反復経口投与時に体内に蓄積する可能性は低いと説明している。

また、雄性有色ラットに、本薬の ^{14}C 標識体を 30 mg/kg 単回経口投与したときの放射能濃度が検討され、アルビノラットと比較して大きな違いはなかった⁵⁾。申請者は、眼球中放射能濃度の $t_{1/2}$ (有色ラット 424.7 時間及びアルビノラット 226.4 時間 (各時点 2 又は 3 例の組織中放射能濃度から算出)) と血漿中放射能濃度の $t_{1/2}$ (有色ラット 354.9 時間及びアルビノラット 132.9 時間 (各時点 2 又は 3 例の組織中放射能濃度から算出)) は同程度であったことから、アナモレリン又はその代謝物が眼球に蓄積したものではないと考えられ、メラニン含有組織にアナモレリン又はその代謝物が蓄積する可能性は低いと説明している。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2 及び 5.3.2.1-1 : 試験番号 22835 及び VREJV5901PB)

ラット及びイヌの血漿を用いて、本薬の ^3H 標識体 (0.1~1.0 $\mu\text{mol/L}$) のタンパク結合が検討され、タンパク結合率の平均値はそれぞれ 92.0~93.2%及び 95.7~97.4%であり、濃度依存性は認められなかった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-3 : 試験番号 PK-043 及び 23002)

雄ラットに本薬の ^{14}C 標識体を 30 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 4 時間後の血液/血漿放射能濃度比は 0.867 であった。雄イヌに本薬の ^3H 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 4 時間後の血液/血漿放射能濃度比は 0.7 であった。申請者は、血液中の本薬は主に血漿画分に分布すると説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。申請者は、本薬のアナモレリンとしての分子量 (546.70)、本薬は脂溶性が高いこと⁶⁾ 及び本薬は弱塩基性であること⁷⁾ を踏まえると、本薬は胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があるとして説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1 及び 4.2.2.4-2 : 試験番号 22588 及び BD000039)

ラット及びイヌ肝ミクロソームを用いて、本薬の代謝物について検討された。いずれの種においても、主な代謝物として M4 (本薬の一酸化体) 及び M6 (本薬の *N*-脱メチル体) が検出された。ラット及びイヌ肝ミクロソームにおける主要な代謝物はヒト肝ミクロソームにおける主要な代謝物と同様であった (6.1.1.2 項参照)。

4.3.2 血漿、尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 4.2.2.4-3 及び 4.2.2.3-3 : 試験番号 23001 及び 23002)

雄性ラットに本薬の ^3H 標識体を 15 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未

⁵⁾ 血漿、血液、眼球、皮膚における放射能濃度が検討された。

⁶⁾ 本薬の 1-オクタノール/水分配係数は 2.98 であった。

⁷⁾ アナモレリンの解離定数 (pK_a) は 7.74~7.84 であった。

変化体及び代謝物⁸⁾の割合が検討された。血漿中総放射能濃度に対する本薬の未変化体の割合は、投与 2 時間後で 73.1%、投与 6 時間後で 34.7%であった。血漿中総放射能濃度に対する本薬の代謝物の割合は、投与 2 時間後で 26.8%、投与 6 時間後で 65.3%であった。投与 24 時間後までの尿中及び糞中にはそれぞれ投与された放射能の 1.0%及び 102.0%が検出され、尿中では未変化体（尿中総放射能濃度の 65.0%）と代謝物が認められ、糞中では主に未変化体（糞中総放射能濃度の 85.4%）が認められた。

雄性イヌに本薬の³H標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物⁸⁾の割合が検討された。血漿中総放射能濃度に対する本薬の未変化体の割合は、投与 0.5 時間後で 87.0%、投与 4 時間後で 42.7%であった。血漿中で認められた代謝物のうち、最も多く認められた代謝物の血漿中総放射能濃度に対する割合は、投与 0.5 時間後で 3.4%、投与 4 時間後で 32.9%であった。投与 48 時間後までの尿中及び糞中にはそれぞれ投与された放射能の 10.3%及び 70.9%が検出され、尿中では未変化体（尿中総放射能濃度の 7.24%）と代謝物が認められ、糞中では未変化体（糞中総放射能濃度の 26.2%）と代謝物が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿中、糞中及び呼気中排泄（CTD 4.2.2.4-3 試験番号 23001）

雄性ラットに本薬の³H標識体を 15 mg/kg 単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率並びに投与 48 時間後までの呼気中放射能排泄率は、それぞれ 1.5%、106.1%及び 0.03%であった。雄性ラットに本薬の³H標識体を 1.5 mg/kg 単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿、糞及び投与 48 時間後までの呼気中放射能排泄率は 8.9%、84.2%及び 0.04%であった。申請者は、ラットにおいて本薬未変化体及び代謝物は主に糞中に排泄され、一部は尿中に排泄され、呼気中への排泄はわずかであると説明している。

4.4.2 イヌにおける尿中及び糞中排泄（CTD 4.2.2.3-3：試験番号 23002）

イヌにおける尿中及び糞中排泄を検討する目的で、雄性イヌに本薬の³H標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は 11.0%及び 74.7%であった。また、本薬の³H標識体を 0.25 mg/kg 単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は 15.7%及び 75.2%であった。申請者は、イヌにおいて本薬未変化体及び代謝物は主に糞中に排泄され、一部は尿中に排泄されると説明している。

4.4.3 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬は脂溶性が高いこと⁶⁾及び本薬は弱塩基性であること⁷⁾等を考慮すると、乳汁中に移行する可能性があるとして説明している。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の経口投与時の薬物動態について

機構は、イヌ単回及び反復経口投与試験（4.2.2.2-2 及び 4.2.3.2-7）及びラット反復経口投与試験（4.2.3.2-2）において、用量比を上回って本薬の曝露量が増加する傾向が認められたことから、本薬を反復投与したときの蓄積性について説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように説明した。

⁸⁾ 代謝物は特定されていない。

イヌ単回及び反復経口投与試験では、本薬の半減期に用量間で差は認められなかった。ラット反復経口投与試験では、本薬の半減期は算出していないが、血漿中本薬濃度の推移において同様の傾きで消失する傾向が認められた。循環血中からの消失過程における飽和は生じていないと考えられるが、初回通過効果が飽和した可能性等が考えられた。なお、ラット及びイヌにおいて、1日目と28日目でC_{max}及びAUC（ラット：AUC_{0-8h}、イヌ：1日目はAUC_{0-∞}、28日目はAUC_{0-24h}）は同程度であり（5.2参照）、反復投与により本薬が蓄積する傾向は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了解した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では、経口投与においては溶媒として蒸留水、静脈内投与においては溶媒として生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回経口投与試験及び単回静脈内投与試験が実施された（表10）。マウス及びラットに本薬を経口投与したときの概略の致死量は400 mg/kg及び200 mg/kgと判断された。

表10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (ICR)	経口	400, 600	死亡又は切迫屠殺：600（雄 5/5 例、雌 5/5 例）、400（雄 2/5 例、雌 2/5 例）、自発運動減少、よろめき歩行、虚脱、努力呼吸 400：自発運動減少、呼吸音異常	400	4.2.3.1-1
雌雄 ラット (SD)	経口	100, 200	100：努力呼吸（雌）、体重減少（雌）	200 ^{a)}	4.2.3.1-3
雌 マウス (ICR)	静脈内	2, 10, 15, 20	死亡：20（雌 2/2 例） ≥2：尾の黒色化 15：自発運動減少、よろめき歩行	20	参考 4.2.3.1-2
雌雄 ラット (SD)	静脈内	10	死亡：10（雄 1/5 例）、よろめき歩行、自発運動減少、努力呼吸 10：よろめき歩行、自発運動減少、努力呼吸、体重減少	10	参考 4.2.3.1-4

a) 用量設定試験において、200 mg/kg 群（雌 1/2 例）で死亡が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験（4、13及び26週間）が実施された（表11）。主な毒性所見として、体重及び摂餌量高値、刺激性を有する本薬投与液の接触に起因したと考えられる上気道の炎症性変化・呼吸異常並びに血中AST及びALTの高値等の肝臓に対する影響が認められた。なお、ラットを用いた26週間経口投与毒性試験及びイヌを用いた26週間経口投与毒性試験での無毒性量（ラット：30 mg/kg/日、イヌ：5 mg/kg/日）における曝露量（AUC及びC_{max}）は、健康成人を対象に本薬を臨床推奨用法・用量（1回100 mgを1日1回空腹時に経口投与）で投与したときのAUC_{0-24h}（1,880 ng・h/mL）及びC_{max}（629 ng/mL）と比較して、ラットで0.9～1.3倍及び0.7～1.5倍、イヌで1.6～1.8倍及び2.8～3.0倍であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、15、30、 60 ^{b)}	死亡又は切迫屠殺 ^{c)} : 60 (雄 2/10 例、雌 1/10 例)、呼吸異常 ^{d)} (喘鳴、あえぎ呼吸、不規則呼吸等)、自発運動減少、円背、体重減少、鼻炎 ^{e)} 、鼻咽頭炎 ^{e)} 、咽頭の移行上皮化生 ^{e)} 、細気管支上皮の壊死 ^{e)} 、肺胞水腫 ^{e)} 、肺胞内出血 ^{e)} 、気管上皮粘膜下組織の壊死 ^{e)} ≥15: 体重及び体重増加量高値、摂餌量高値、鼻炎 ^{d)} 、鼻咽頭炎 ^{d)} 及び咽頭の移行上皮化生 ^{d)} ≥30: 呼吸異常 ^{d)} (喘鳴、あえぎ呼吸及び不規則呼吸等) (雄)、流涎 ^{f)} (雌) 60: 呼吸異常 ^{d)} (喘鳴、あえぎ呼吸及び不規則呼吸等) (雌)、流涎 ^{f)} (雄)、自発運動減少 (雄)、気管炎 ^{g)} 、気管粘膜固有層の炎症細胞浸潤 ^{g)} (雄)	<15	4.2.3.2-2
雌雄 ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日) +休薬 6 週	0、15、30、45	死亡 ^{h)} : 45 (雄 1/25 例、雌 2/25 例)、30 (雄 1/25 例、雌 1/25 例)、15 (雌 2/25 例) ≥15: 体重及び体重増加量高値、摂餌量高値 (雄) ≥30: 摂餌量高値 (雌) 45: 呼吸異常 ^{d)} (ラッセル音、雑音を伴う呼吸、呼吸困難) 回復性: あり	30	4.2.3.2-3
雌雄 ラット (SD)	経口	26 週 (1 回/日)	0、15、30、45	≥15: 体重及び体重増加量高値、摂餌量高値 45: 呼吸異常 ^{d)} (雑音を伴う呼吸、呼吸困難)、血中 AST・ALT・SDH の高値	30	4.2.3.2-4
雌雄 イヌ (ビーグル犬)	経口	4 週 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、3、5 ^{b)}	≥1: 体重増加量高値 (雄) ≥3: 体重増加量高値 (雌) 5: 体重高値 (雌)、血中 ALT 高値 (雌)、肝臓の門脈周囲の炎症、色素沈着の増加 (雌)、色素沈着を伴う炎症細胞集簇 (雌)	3	4.2.3.2-7
雌雄 イヌ (ビーグル犬)	経口	13 週 (1 回/日) +休薬 6 週	0、1、3、5	切迫屠殺 ^{h)} : 3 (雌 1/7 例) ≥1: 体重及び体重増加量高値、摂餌量高値 (雄) 回復性: あり	5	4.2.3.2-8
雌雄 イヌ (ビーグル犬)	経口	26 週 (1 回/日)	0、1、3、5	切迫屠殺 ^{h)} : 3 (雌 1/4 例)、毛包虫の全身感染、重度な胸腺のリンパ球枯渇 (先天性又は後天性の免疫不全が示唆された) ≥1: 体重及び体重増加量高値 (雄)、摂餌量高値 (雌) ≥3: 体重及び体重増加量高値 (雌)、摂餌量高値 (雄)	5	4.2.3.2-9

a) 注射用水

b) 本薬のフリー体に 1 mol/L の塩酸を加えて注射用水に溶解し、1 mol/L の水酸化ナトリウム溶液で pH4.5 に調整した。

c) 死亡した雄 1 例については、組織は著しく自己融解していたため、本薬との因果関係は不明であった。

d) 本薬の上気道及び気管に対する刺激に起因した変化と考えられた。

e) 上気道の炎症が呼吸異常を引き起こし、状態悪化に至ったと考えられた。また、気管内への誤投与も状態悪化の一因と考えられた。

f) 投与液の刺激性又は苦味に起因した変化と考えられた。

g) 剖検又は病理組織学的検査において誤投与による変化が認められた又は偶発的な死亡と考えられた。

h) 偶発的な臍脱によるものであり、本薬投与による影響ではないと判断された。

i) より高用量では同様の変化は認められなかったことから、本薬投与による影響ではないと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウス骨髓細胞を用いる小核試験が実施された (表 12)。復帰突然変異試験及び *in vivo* マウス骨髓細胞を用いる小核試験では陰性であったが、染色体異常試験では数的異常誘発性が認められた。申請者は、①最大耐量で評価したマウス小核試験は陰性であること、②染色体異常試験で数的異常が認め

られなかった本薬未変化体の濃度（20 µg/mL）と、健康成人を対象に本薬を臨床推奨用法・用量（1 回 100 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与）で投与したときの C_{max}（629 ng/mL）は約 32 倍の乖離があることから、本薬は臨床使用時に生体では染色体異常を誘発しないと判断された。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0、31、63、125、250、500、 1000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いる 染色体異常試験	チャイニーズハム スター卵巢組織由 来細胞	S9- (22 時間)	0、10、20、40、75、100	陽性 (数的異常) (≥40)	4.2.3.3.1-2
			S9-/+ (6 時間)	0、39、75 ^{b)} 、78、100 ^{b)} 、 150 ^{b)} 、156	陰性	
in vivo	げっ歯類を用いる 小核試験	雄マウス (ICR) 骨 髄		0、50、100、200 ^{a)} (経口、1 回/日、2 日間)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) 本薬のフリー体に 1 mol/L の塩酸を加えて蒸留水に溶解し、1 mol/L の水酸化ナトリウム溶液で pH 5 に調整した。

b) S9+ のみ実施された。

5.4 がん原性試験

申請者は、「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について（平成 20 年 11 月 27 日 薬食審査発第 1127001 号）」を踏まえ、がん原性試験は実施しなかったと説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された（表 13）。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では受胎能及び生殖能への影響は認められず、胚・胎児発生に関する試験では胎児への影響は認められなかった。

なお、申請者は、本薬の対象は、根治切除不能、根治照射不能な進行期のがんに伴うがん悪液質の患者であることから、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかったと説明している。

表 13 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能 及び着 床まで の初期 胚発生	雌雄 ラット (SD)	経口	雄：交配 2 週 前～剖検前 日、計 56 日 (1 回/日) 雌：交配 2 週 前～妊娠 7 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、15、30、60	死亡：60 (雄 1/22 例 ^{b)})、30 (雄 1/22 例 ^{c)})、15 (雄 1/22 例 ^{c)}) ≥15：体重及び体重増加量高値、摂 餌量高値	親動物（一般 毒性）：60 親動物（受胎 能、生殖能、初 期胚発生）：60	4.2.3.5.1-1
胚・胎 児発生	雌 ラット (SD)	経口	妊娠 6～17 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、15、30、80	母動物： ≥15：体重及び体重増加量高値、摂 餌量高値 80：雑音を伴う呼吸、努力呼吸 胎児： 異常なし	親動物（一般 毒性）：30 胚・胎児発生： 80	4.2.3.5.2-2
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10、30、 75/50 ^{d)}	母動物： 死亡：75 (4/20 例)、自発運動減 少、呼吸促迫、不規則呼吸、振戦、 運動失調 ≥10：体重増加量高値、摂餌量高値 75/50：自発運動減少、運動失調、振 戦、呼吸促迫 胎児： 異常なし	親動物（一般 毒性）：30 胚・胎児発生： 75/50	4.2.3.5.2-4

a) 注射用水

b) 剖検で肺の退色及び胸水の貯留が認められたことから、誤投与によるものと判断された。

c) 死亡までの一般状態や剖検に異常は認められず、より高用量の 60 mg/kg で本薬に起因した一般状態の変化は認められなかったことから、本薬投与に起因した死亡ではないと判断された。

d) 本薬 75 mg/kg 群の 4/20 例が妊娠 9～14 日に死亡したため、妊娠 13～16 日以降は本薬の投与量を 50 mg/kg に減量した。

5.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及びウシ角膜を用いた混濁及び透過性試験が実施された（表 14）。ウシ角膜を用いた混濁及び透過性試験では中等度の刺激性が認められた。

表 14 局所刺激性試験

試験系	適用局所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄 ウサギ (NZW)	皮膚 (無処置、又は 擦傷部位)	本薬 500 mg を単回塗布（本薬を脱イオン水で 湿らせてペースト状に調製したものを塗布し てガーゼパッチで覆い、24 時間後に除去）	刺激性なし	4.2.3.6-1
摘出ウシ角膜	<i>in vitro</i>	本薬の 20%溶液を滴下し、角膜混濁度及びフ ルオレセインナトリウムの透過性を測定	刺激性あり（中等度）	4.2.3.6-2

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の肝臓への影響について

ラット 26 週間反復投与毒性試験において血中 AST 及び ALT の高値等の肝臓に対する影響が認められたが、肝臓に病理組織学的変化は認められなかった。また、イヌ 4 週間反復投与毒性試験では、ALT の高値が認められ、病理組織学的変化として肝臓の門脈周囲の炎症、クッパー細胞及び肝細胞における色素沈着の増加、色素沈着を伴う炎症細胞の集簇が認められた。

機構は、非臨床反復投与毒性試験で肝臓に対する影響が認められていること等から、ヒトに本薬を投与したときの肝機能への影響について、臨床の項にて検討を行った（7.R.2.3.3 参照）。

5.R.2 本薬の光安全性について

申請者は、以下のように説明した。

本薬は 291 nm に吸収極大を示し、モル吸光係数は 4,958 L/mol·cm であった。申請者は、先行して実施された本薬の海外臨床試験において光安全性の懸念は認められなかったことから、本薬の光安全性試験は実施しなかった。国内第 II 相試験（ONO-7643-03）、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）、国内第 III 相試験（ONO-7643-05）及び海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302）では、皮膚等に対する保護対策は実施していないが、いずれの試験においても本薬投与によりアレルギー性光線過敏性反応、光線過敏性反応、電気性結膜炎、光線性皮膚症、網膜光毒性及び羞明は認められなかった。

機構は、国内外の臨床試験において光安全性に関する有害事象は認められていないことを確認した。現時点で、本薬の光安全性について臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し提出された国内臨床試験では、表 15 に示す製剤が用いられた。国内第 II 相試験で用いた製剤から国内第 III 相試験に用いた製剤への変更については、溶出試験を実施し生物学的同等性が確認されている。なお、申請者は、国内第 I 相試験で用いた製剤と国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験で用いた製剤は溶出試験で同等性が示されたと説明している。

表 15 国内臨床試験で使用された製剤

臨床試験	製剤
第 I 相単回投与試験（ONO-7643-01）	製剤 a： カプセル剤（1 錠中に本薬を 5 mg 含有するカプセル剤）
第 I 相単回投与試験（ONO-7643-01） 第 I 相反復投与試験（ONO-7643-02）	製剤 b： フィルムコーティング錠（1 錠中に本薬を 25 mg 含有する錠剤）
第 II 相試験（ONO-7643-03）	製剤 c： フィルムコーティング錠（1 錠中に本薬を 50 mg 含有する錠剤）
第 II 相試験（ONO-7643-04） 第 III 相試験（ONO-7643-05）	製剤 d（申請製剤）： フィルムコーティング錠（1 錠中に本薬を 50 mg 含有する錠剤）

本薬の未変化体及び代謝物の血漿中濃度、本薬の未変化体の非結合型血漿中濃度並びに本薬の未変化体の尿中濃度はバリデートされた LC/MS/MS 法で測定された。血漿中未変化体濃度の定量下限値は 0.0800～25.0 ng/mL、血漿中代謝物 M4 及び M6 の定量下限値はいずれも 0.500 ng/mL、血漿中非結合型未変化体濃度の定量下限値は 1.00 ng/mL 並びに尿中未変化体濃度の定量下限値は 0.080～30.00 ng/mL であった。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3-2 及び 5.3.2.1-1：試験番号 22835 及び VREJV5901PB）

ヒト血漿に本薬の³H標識体（0.1～1.0 µmol/mL）を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値は 97.3～98.3%であり、濃度依存性は認められなかった。また、ヒト血漿に本薬の¹⁴C 標識体（100～375 ng/mL）を添加したときの血漿タンパク結合率は 94.2～95.4%であった。本薬の¹⁴C 標識体（200 及び 375 ng/mL）のヒト血清アルブミン及びヒト α₁-酸性糖タンパクに対する結合率はそれぞれ 36.4～37.3% 及び 97.0～97.2%であり、本薬はヒト血漿中で主に α₁-酸性糖タンパクに結合していると示唆された。

6.1.1.2 *in vitro*における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1 及び 4.2.2.4-2 : 試験番号 22588 及び BD000039)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の代謝物について検討された。主な代謝物として M4 (本薬の一酸化体) 及び M6 (本薬の *N*-脱メチル体) が検出された。ヒト肝ミクロソームにおける主要な代謝物はラット及びイヌにおける主要な代謝物と同様であり、ヒト特異的な代謝物は認められなかった (4.3.1 項参照)。

6.1.1.3 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の検討 (CTD 4.2.2.4-2 及び 5.3.2.2-2 : 試験番号 BD000039 及び 196103)

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に、本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) を添加したとき、本薬の代謝物 M4 は CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 により、代謝物 M6 は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 により生成した。

ヒト肝ミクロソームに、本薬 (1~10 $\mu\text{mol/L}$) と各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の阻害作用を有する薬剤⁹⁾を添加したとき、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤であるケトコナゾールにより M4 の消失速度はコントロールの 6.8%に、M6 の生成速度はコントロールの 10.3~26.7%に低下した。

以上の検討結果より、申請者は、本薬の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP3A4 であると推定した。

6.1.1.4 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 5.3.2.2-1、5.3.2.2-2 及び 5.3.2.2-3: 試験番号 22377、196103 及び 787917)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種¹⁰⁾ (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。

本薬は CYP3A4 に対し阻害作用を示し、CYP3A4 の典型基質であるミダゾラムの代謝に対する IC₅₀ 値は 11.34 $\mu\text{mol/L}$ であった。

また、本薬は CYP2C8 に対し阻害作用を示し、CYP2C8 の典型基質であるパクリタキセルの代謝に対する阻害割合は本薬 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ で 8.8~26%、30 $\mu\text{mol/L}$ で 39%、100 $\mu\text{mol/L}$ で 36%であった。申請者は、日本人がん悪液質患者を対象に臨床推奨用法・用量 (1 回 100 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与) で投与したときの定常状態における血漿中本薬濃度の最大値は 2.29 $\mu\text{mol/L}$ であったこと (6.2.4 参照) から、本薬が CYP2C8 を阻害し、併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

6.1.1.5 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 5.3.2.2-4 及び 5.3.2.2-5 : 試験番号 Y■AG013 及び 196632)

ヒト凍結肝細胞と本薬 (0.2~20 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたときの、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の変動が検討され、CYP2B6 の mRNA の誘導作用は示されなかったが、CYP3A4 の mRNA 発現量は濃度依存的に増加し、最大誘導倍率 (本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ の誘導倍率) は 5.40 倍であった。また、ヒト

⁹⁾ 以下の薬剤が用いられた。

CYP1A2 : フラフィリン、CYP2A6 : 8-メルカプトプリン、CYP2B6 : チオテパ、CYP2C8 : ケルセチン、CYP2C9 : スルファフェナゾール、CYP2C19 : チクロピジン、CYP2D6 : キニジン、CYP2E1 : ジエチルジチオカルバメート、CYP3A4 : ケトコナゾール

¹⁰⁾ 以下が基質とされた。

CYP1A2 : エトキシレゾルフィン、CYP2A6 : クマリン、CYP2B6 : プロピオン、CYP2C8 : パクリタキセル、CYP2C9 : トルブタミド、CYP2C19 : S-メフェニトイン、CYP2D6 : プララロール、CYP2E1 : クロルゾキサゾン、CYP3A4 : ミダゾラム、テストステロン及びニフェジピン

凍結肝細胞を用いて、本薬（0.2～20 $\mu\text{mol/L}$ ）の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する本薬の誘導作用が検討され、本薬は検討された濃度範囲ではいずれの CYP 分子種も酵素活性は 2 倍未満の増加であった。申請者は、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）において、投与 1 日目と比較して投与 7 日目の血漿中本薬濃度の低下は認められなかったこと（6.2.5 及び 6.2.6 参照）、CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの薬物動態学的相互作用試験において本薬はミダゾラムの薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられたこと（6.2.7 参照）から、本薬の CYP3A4 誘導作用が併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられると説明している。

6.1.1.6 トランスポーターを介した輸送に関する検討(CTD 5.3.2.3-1:試験番号 HT-ANAM-PK/TK-24)

P-gp 又は BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬 1～100 $\mu\text{mol/L}$ の P-gp 又は BCRP による輸送が検討され、本薬は P-gp の基質であり、BCRP の基質にはならないと考えられた。

また、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて本薬 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ の OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 による輸送が検討され、本薬は OATP1B3 の基質であり、OATP1B1 及び OCT1 の基質にはならないと考えられた。申請者は、国内外の臨床試験¹¹⁾において、本薬と OATP1B3 阻害作用を有する薬剤との併用による有害事象等の発現上昇は認められなかったことから、現時点で本薬の添付文書において、本薬と OATP1B3 阻害作用を有する薬剤との相互作用について注意喚起の必要性はないと説明している。

6.1.1.7 トランスポーター阻害作用の検討（5.3.2.3-1 及び 5.3.2.3-2：試験番号 HT-ANAM-PK/TK-24 及び Y■AG005）

P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び MRP2 の阻害作用について、各種トランスポーター発現細胞又は膜ベシクルを用いて本薬が標準物質¹²⁾の輸送に与える影響について検討され、本薬は P-gp、BCRP、BSEP、OATP1B3、OAT1、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 120.0 $\mu\text{mol/L}$ 超、218.1 $\mu\text{mol/L}$ 、210.5 $\mu\text{mol/L}$ 、24.0 $\mu\text{mol/L}$ 、171.6 $\mu\text{mol/L}$ 、26.7 $\mu\text{mol/L}$ 、33.0 $\mu\text{mol/L}$ 、7.7 $\mu\text{mol/L}$ 及び 209.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。申請者は、日本人がん悪液質患者を対象に臨床推奨用法・用量（1 回 100 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与）で投与したときの定常状態における血漿中本薬濃度の最大値は 2.29 $\mu\text{mol/L}$ であったことから、本薬の MATE1 阻害作用が併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性を検討したところ、国内外の臨床試験¹³⁾において、本薬と MATE1 の基質となる薬剤との相互作用が関与したと考えられる有害事象は認められなかったことから、現時点で本薬の添付文書において、本薬の MATE1 阻害作用を介した注意喚起の必要性はないと説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相単回投与試験(CTD 5.3.3.1-6:試験番号 ONO-7643-01 <20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 48 例：各ステップ 8 例〈プラセボ群 2 例及び本薬群 6 例〉、全 6 ス

¹¹⁾ 国内第 II 相試験（ONO-7643-04）、国内第 III 相試験（ONO-7643-05）及び海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302）

¹²⁾ 以下が標準物質とされた。

P-gp: [³H]ジゴキシン、BCRP: [³H]エストロン-3-硫酸、BSEP: [³H]タウロコール酸、OATP1B1: [³H]エストロン-3-硫酸、OATP1B3: Fluo-3、OAT1: [³H]p-アミノ馬尿酸、OAT3: [³H]エストロン-3-硫酸、OCT1: [¹⁴C]メトホルミン、OCT2: [¹⁴C]メトホルミン、MATE1: [¹⁴C]メトホルミン、MATE2-K: [¹⁴C]メトホルミン、MRP2: [³H]エストラジオール-17-β-D-グルクロニド硫酸

¹³⁾ 国内第 II 相試験（ONO-7643-03）、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）、国内第 III 相試験（ONO-7643-05）及び海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302）

テップ)を対象に、本薬単回経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬10 mg、25 mg、50 mg、75 mg、100 mg又は125 mgをそれぞれ空腹時に単回経口投与することとされた。

総投与症例48例(プラセボ群12例及び本薬群36例)全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本薬群の36例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表16のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、検討された用量の範囲(10~125 mg)において用量比を上回って増加した。なお、本薬50~150 mgを1日1回反復投与したときに蓄積性は認められていない(6.2.2参照)。

本薬10 mg単回経口投与48時間後までの本薬未変化体の累積尿中排泄率は、投与量の0.7%であった。

表16 日本人健康成人に本薬を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
10 mg	6	12±6	0.9 (0.5, 3.0)	49±18	6.6±2.9
25 mg	6	59±24	1.6 (0.3, 3.0)	179±78	8.8±2.0
50 mg	6	176±63	1.8 (0.5, 2.5)	639±263	9.2±1.0
75 mg	6	519±177	1.3 (0.5, 1.5)	1,380±410	8.7±0.8
100 mg	6	707±307	0.8 (0.5, 2.0)	1,970±890	8.8±0.9
125 mg	6	1,230±590	0.5 (0.3, 0.8)	2,900±1,200	8.2±0.7

平均値±標準偏差

a) 中央値(最小値, 最大値)

安全性について、有害事象は空腹時投与においてプラセボ群8.3%(1/12例、「尿中ケトン体陽性」及び「尿中白血球陽性」各1例、重複あり)、本薬25 mg群33.3%(2/6例、「体位性めまい」、「異常感」及び「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」各1例、重複あり)、本薬75 mg群0%(0/6例)、本薬100 mg群16.7%(1/6例、「熱感」)、本薬125 mg群50.0%(3/6例、「熱感」、「口渇」、「鼻閉」及び「鼻咽頭炎」各1例、重複あり)に認められ、本薬25 mg群の「体位性めまい」及び「異常感」、本薬100 mg群の「熱感」及び本薬125 mg群の「熱感」及び「口渇」は本薬との因果関係が否定できない有害事象(以下、「副作用」)とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 国内第I相単回及び反復投与試験(CTD 5.3.3.1-7:試験番号 ONO-7643-02 <20■年■月~20■年■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数48例<Part A:プラセボ群2例及び本薬群6例、Part B:本薬群8例、Part C:ステップ毎にプラセボ群2例及び本薬群6例、計4ステップ>)を対象に、本薬単回又は反復経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験(Part A及びPart C)及び非盲検試験(Part B)が国内1施設で実施された。

<Part A: 単回経口投与>

用法・用量は、プラセボ又は本薬150 mgを空腹時に単回経口投与することとされた。

総投与症例8例(プラセボ群2例及び本薬150 mg群6例)全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本薬150 mg群の6例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表17のとおりであった。

表 17 日本人健康成人に本薬を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
150 mg	6	1,060±350	0.5 (0.5, 2.5)	3,290±1,010	7.9±1.1

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

安全性について、有害事象はプラセボ群 0% (0/2 例) 及び本薬 150 mg 群 33.3% (2/6 例、「多汗症」2 例) に認められ、本薬 150 mg 群で認められた「多汗症」33.3% (2/6 例) は副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<Part B：食事の影響>

Part B では、第 I 期～第 III 期が設定され、各期の間は 1 日の休薬期間が設けられた。

用法・用量は、本薬 50 mg を空腹時¹⁴⁾ (第 I 期)、食前 1 時間 (第 II 期) 及び食後 2 時間 (第 III 期) にそれぞれ単回投与することとされた。

総投与症例 8 例全例が安全性解析対象集団とされ、第 II 期終了後に同意撤回により治験中止となった 1 例を除く 7 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 日本人健康成人に本薬を空腹時、食前 1 時間又は食後 2 時間に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	用法 (本薬の投与時期)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
50 mg	空腹時 (第 I 期)	7	211±96	1.0 (0.5, 2.0)	648±254	8.2±1.1
	食前 1 時間 (第 II 期)	7	225±90	1.5 (0.5, 1.5)	521±217	9.5±1.0
	食後 2 時間 (第 III 期)	7	73±49	1.0 (0.8, 3.0)	316±112	10±1

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

食前 1 時間投与 (第 II 期) の空腹時投与 (第 I 期) に対する比の幾何平均値 (食前 1 時間／空腹時) [95%信頼区間] は、C_{max} 及び AUC_{0-∞} でそれぞれ 1.09 [0.85, 1.40] 及び 0.80 [0.66, 0.96] であり、食事による影響はなかった。食後 2 時間投与 (第 III 期) の空腹時投与 (第 I 期) に対する比の幾何平均値 (食後 2 時間／空腹時) [95%信頼区間] は、C_{max} 及び AUC_{0-∞} でそれぞれ 0.31 [0.20, 0.49] 及び 0.49 [0.44, 0.55] であり、食後 2 時間の本薬投与は本薬の血漿中曝露量に影響を及ぼすことが認められた。なお、本薬とパントプラゾールと相互作用を検討した海外第 I 相試験 (RC-1291-108) 成績より、本薬の吸収は胃内 pH 上昇の影響はないことが確認され、食事成分との相互作用により本薬の曝露量が低下したと考えられる。以上より、以降に実施した臨床試験では、本薬は空腹時に経口投与することとし、本薬投与後 1 時間は食事をしないこととした。

安全性について、有害事象は空腹時 (第 I 期) 25.0% (2/8 例、「熱感」及び「多汗症」各 2 例、重複あり)、食前 1 時間 (第 II 期) 25.0% (2/8 例、「熱感」及び「異常症」各 1 例) 及び食後 2 時間 (第 III 期) 14.3% (1/7 例、「血中尿酸増加」) に認められ、空腹時 (第 I 期) で認められた「熱感」25.0% (2/8 例) 及び「多汗症」25.0% (2/8 例)、食前 1 時間 (第 II 期) で認められた「熱感」12.5% (1/8 例) は副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象認められなかった。

¹⁴⁾ 治験薬投与時間は午前 9 時とされ、投与治験薬投与前日 23 時より治験薬投与 4 時間後まで絶食とされた。

<Part C：反復経口投与>

用法・用量は、プラセボ、本薬 50 mg、100 mg、125 mg 又は 150 mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復投与することとされた。

総投与症例 32 例（プラセボ群 8 例及び本薬群 24 例）全例が安全性解析対象集団とされ、このうち本薬群の 24 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、検討された用量の範囲（50～150 mg）において用量比を上回って増加した。なお、健康成人を対象に臨床推奨用法・用量（1 回 100 mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与）と同じ本薬 100 mg 群では、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与 1 日目と 7 日目で同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

表 19 日本人健康成人に本薬を空腹時に反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	測定時点	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
50 mg	6	投与 1 日目	224±69	1.8 (0.5, 3.0)	574±87	5.8±0.7
		投与 7 日目	158±53	2.0 (0.5, 4.0)	574±132	9.4±0.7
100 mg	6	投与 1 日目	605±276	0.9 (0.5, 1.5)	1,670±570	5.6±0.7
		投与 7 日目	629±203	0.9 (0.5, 1.5)	1,880±430	9.4±0.6
125 mg	6	投与 1 日目	905±515	0.5 (0.5, 0.8)	2,230±970	5.5±0.6
		投与 7 日目	835±362	0.8 (0.5, 1.0)	2,320±780	9.2±0.4
150 mg	6	投与 1 日目	696±255	0.8 (0.5, 2.0)	2,340±630	5.8±0.3
		投与 7 日目	891±216	0.9 (0.8, 4.0)	2,940±1,170	9.6±1.8

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

安全性について、有害事象はプラセボ群 25.0%（2/8 例）、本薬 50 mg 群 16.7%（1/6 例）、本薬 100 mg 群 16.7%（1/6 例）、本薬 125 mg 群 16.7%（1/6 例）及び本薬 150 mg 群 83.3%（5/6 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「ALT 増加」（プラセボ群 0%〈0/8 例〉、本薬 50 mg 群 0%〈0/6 例〉、本薬 100 mg 群 16.7%〈1/6 例〉、本薬 125 mg 群 0%〈0/6 例〉、本薬 150 mg 群 50.0%〈3/6 例〉）及び「血中トリグリセリド増加」（プラセボ群 0%〈0/8 例〉、本薬 50 mg 群 0%〈0/6 例〉、本薬 100 mg 群 0%〈0/6 例〉、本薬 125 mg 群 16.7%〈1/6 例〉、本薬 150 mg 群 33.3%〈2/6 例〉）であった。副作用はプラセボ群 0%（0/8 例）、本薬 50 mg 群 0%（0/6 例）、本薬 100 mg 群 16.7%（1/6 例）、本薬 125 mg 群 0%（0/6 例）及び本薬 150 mg 群 66.7%（4/6 例）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 海外第 I 相試験（マスバランス試験）（CTD 5.3.3.1-3：試験番号 RC-1291-103 <2019 年 11 月>〈参考資料〉）

外国人健康成人男性（目標症例数 8 例）を対象に、本薬の [^{14}C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [^{14}C] 標識体 25 mg（溶液）を空腹時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 8 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。血漿中総放射能に対する未変化体、代謝物 M4 及び M6 の比はそれぞれ約 88～90%、約 7.5～9.5%及び約 2.5%であり、血漿中では主に未変化体が認められた。

表 20 外国人健康成人に本薬の [¹⁴C] 標識体を
空腹時に単回経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
25 mg	8	27.0±16.7	1.6±0.9	125±40	13.4±6.1

平均値±標準偏差

本薬の [¹⁴C] 標識体の投与 192 時間後までの尿及び糞中排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 7～8%及び 92～93%であった。尿中では主に M12 (M4 由来の代謝物、投与放射能の 6～7%) が検出され、未変化体はわずかに (投与放射能の 1%未満) 検出された。糞中では主に未変化体 (投与放射能の 87～89%) が検出され、代謝物として M6 (投与放射能の 2.5%未満)、M4 (投与放射能の 1.5%未満) 等が検出された。

安全性について、有害事象は 75.0% (6/8 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「味覚異常」3 例、「便秘」及び「飢餓」各 2 例であった。「味覚異常」37.5% (3/8 例)、「便秘」25.0% (2/8 例) 及び「頭痛」12.5% (1/8 例) は副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.4 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 ONO-7643-03 <2011 年 3 月～2012 年 9 月>)

日本人非小細胞肺癌のがん悪液質患者 (目標症例数 162 例、各群 54 例) を対象に、本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度及び血漿中非結合型本薬濃度が検討された。

用法・用量はプラセボ、本薬 50 mg 又は本薬 100 mg を 1 日 1 回空腹時に 12 週間経口反復投与することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照)。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中濃度及び血漿中非結合型濃度は表 21 のとおりであった。なお、本薬の血漿中濃度の個体間変動が大きいものの、健康成人を対象に本薬 100 mg を 1 日 1 回空腹時に反復経口投与したときの本薬の血漿中濃度と大きな違いはなかった。

表 21 日本人非小細胞肺癌のがん悪液質患者に本薬を空腹時に反復経口投与したときの
血漿中未変化体濃度及び血漿中非結合型未変化体濃度 (ng/mL)

	週	投与開始日 投与 1 時間後	治験期 4 週又は 8 週 ^{a)}		
		投与前	投与 1～2 時間後	投与 4～6 時間後	
本薬 50 mg 群	例数	65	55	54	54
	血漿中未変化体濃度	543±683	11±11	405±443	146±125
	血漿中非結合型未変化体濃度	49±52	—	32±29	15±15
本薬 100 mg 群	例数	55	47	47	47
	血漿中未変化体濃度	1,430±1,370	29±28	1,250±1,090	452±474
	血漿中非結合型未変化体濃度	128±118	—	107±87	40±36

平均値±標準偏差

a) 被験者は投与期 4 週又は 8 週のいずれかの日に治験薬投与前、投与 1～2 時間後、投与 4～6 時間後に採血することとされた。

血漿中非結合型未変化体濃度は投与期 4 週又は 8 週の治験薬投与前は測定されていない。

6.2.5 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 ONO-7643-04 <2014 年 5 月～2015 年 10 月>)

日本人非小細胞肺癌のがん悪液質患者 (目標症例数 170 例、各群 85 例) を対象に、本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度及び血漿中非結合型本薬濃度が検討された。

用法・用量はプラセボ又は本薬 100 mg を 1 日 1 回空腹時に 12 週間経口反復投与することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照)。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中濃度及び血漿中非結合型濃度は表 22 のとおりであった。なお、本薬の血漿中濃度の個体間変動が大きいものの、健康成人を対象に本薬 100 mg を 1 日 1 回空腹時に反復経口投与したときの本薬の血漿中濃度と大きな違いはなかった。

表 22 日本人非小細胞肺癌のがん悪液質患者に本薬を空腹時に反復経口投与したときの
血漿中未変化体濃度及び血漿中非結合型未変化体濃度 (ng/mL)

	週	投与開始日	治験期 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
本薬 100 mg 群	例数	83	76	76	76
	血漿中未変化体濃度	1,130±990	26±25	1,120±922	385±324
	血漿中非結合型未変化体濃度	83±85	—	78±78	27±22

平均値±標準偏差

a) 被験者は投与期 1 週、3 週又は 6 週のいずれかの日に治験薬投与前、投与 1 時間後、投与 4~6 時間後に採血することとされた。
血漿中非結合型未変化体濃度は投与期 1 週、3 週又は 6 週の治験薬投与前は測定されていない。

6.2.6 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1: 試験番号 ONO-7643-05 <2017 年 2 月~2018 年 4 月>)

日本人大腸癌、胃癌及び膵癌のがん悪液質患者 (目標症例数 50 例) を対象に、本薬を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度及び血漿中非結合型本薬濃度が検討された。

用法・用量は本薬 100 mg を 1 日 1 回空腹時に 12 週間経口反復投与することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.3 参照)。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中濃度及び血漿中非結合型濃度は表 23 のとおりであった。なお、本薬の血漿中濃度の個体間変動が大きいものの、健康成人を対象に本薬 100 mg を 1 日 1 回空腹時に反復経口投与したときの本薬の血漿中濃度と大きな違いはなかった。

表 23 日本人大腸癌、胃癌及び膵癌のがん悪液質患者に本薬を空腹時に反復経口投与した時の
血漿中未変化体濃度及び血漿中非結合型未変化体濃度 (ng/mL)

	週	投与開始日	治験期 1 週、3 週又は 6 週 ^{a)}		
		投与後 1 時間	投与前	投与 1 時間後	投与 4~6 時間後
本薬 100 mg 群	例数	49	44	44	43
	血漿中未変化体濃度	761±703	21±18	711±559	287±248
	血漿中非結合型未変化体濃度	50±43	—	49±37	18±14

平均値±標準偏差

a) 被験者は投与期 1 週、3 週又は 6 週のいずれかの日に治験薬投与前、投与 1 時間後、投与 4~6 時間後に採血することとされた。
血漿中非結合型未変化体濃度は投与期 1 週、3 週又は 6 週の治験薬投与前は測定されていない。

6.2.7 海外第 I 相試験 (CYP3A4 基質との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-1: 試験番号 RC-1291-104 <2017 年 1 月~2017 年 12 月> (参考資料))

外国人健康成人 (目標症例数 10 例: プラセボ群 2 例及び本薬 75 mg 群 8 例) を対象に、本薬がミダゾラム (CYP3A4 基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 75 mg を 1 日 1 回空腹時に 6 日間反復経口投与し、ミダゾラム (液剤)¹⁵⁾ は、本薬投与開始 2 日前に 6 mg 及び本薬投与 6 日目に 3 mg を経口投与することとされた。

ランダム化された 9 例¹⁶⁾ (プラセボ群 1 例及び本薬 75 mg 群 8 例) 全例に治験薬が投与され、本薬投与群 8 例が薬物動態解析対象集団とされた。

ミダゾラムの投与量で補正したミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ について、ミダゾラム単独 (本薬非併用) 投与時 (本薬投与開始 2 日前) に対する、本薬とミダゾラム併用投与時 (本薬投与 6 日目) との幾何平均値比 (併用投与時/非併用投与時) は表 24 のとおりであった。申請者は、ミダゾラムの投与量で補正したミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、ミダゾラム単剤投与時に対して本薬の併用投与時にそれぞれ 18% 上昇及び 5.4% 低下したが、ミダゾラムを経口投与したときのミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の個体内変動はそれぞれ 20.5% 及び 16.2% と報告されていることから (Pharmacology 2018; 101: 170-5)、本薬

¹⁵⁾ ミダゾラム経口製剤は国内未承認。なお、外国人健康成人を対象にミダゾラムの液剤 2 mg 又は 6 mg を単回経口投与したときのミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータから (J Clin Pharmacol 2003; 43: 1091-100 及び Clin Pharmacol Ther 1999; 66: 461-71)、ミダゾラム経口投与時に 2~6 mg の範囲で線形であると考えられると申請者は説明している。

¹⁶⁾ 10 例組み入れられたが、1 例はインフルエンザにより除外された。

はミダゾラムの薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさないと説明している。

表 24 本薬投与によるミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータに及ぼす影響

併用薬 (経口投与)	例数	ミダゾラムの薬物動態パラメータの 幾何平均値比 [90%信頼区間] (本薬併用/本薬非併用)	
		$C_{max}/Dose$	$AUC_{0-\infty}/Dose$
ミダゾラム ^{a)}	8	1.18 [0.90, 1.54]	0.946 [0.78, 1.14]

a) 本薬非併用時は 6 mg、本薬併用時は 3 mg

6.2.8 海外第 I 相試験 (CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-2 : 試験番号 RC-1291-105 <20 年 月~20 年 月> (参考資料))

外国人健康成人男性 (目標症例数 12 例 : 各群 2 例) を対象に、ケトコナゾール (CYP3A4 阻害作用を有する薬剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、投与期 A では本薬 25 mg を空腹時単回経口投与、投与期 C では本薬 25 mg を空腹時単回経口投与及びケトコナゾール 200 mg を 12 時間ごとに 3 回反復経口投与することとされた。各投与期の休薬期間は 5~10 日であった。

本試験に組み入れられた 13 例のうち、最初の投与期の終了後に治験実施計画書の不遵守により治験中止となった 1 例を除く 12 例が薬物動態解析対象集団とされた。

ケトコナゾール非併用時 (投与期 A) 及び併用時 (投与期 C) の本薬の未変化体の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。申請者は、ケトコナゾール非併用時に対してケトコナゾール併用時に、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 3.12 倍及び 3.22 倍に上昇したことから、相互作用があると説明している。

表 25 ケトコナゾール非併用又は併用時の本薬の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	併用薬	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
25 mg	ケトコナゾール非併用	12	118±114	1.53±0.704	261±127	7.25±1.92
	ケトコナゾール併用	12	368±120	0.638±0.221	840±193	8.59±1.66

平均値±標準偏差

6.2.9 海外第 I 相試験 (CYP3A4 誘導作用を有する薬剤及び CYP2D6 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-5 : 試験番号 HT-ANAM-114 <20 年 月~20 年 月> (参考資料))

外国人健康成人 (目標症例数 32 例 : 各パート 16 例) を対象に、リファンピシン (CYP3A4 誘導作用を有する薬剤) 及びパロキセチン (CYP2D6 阻害作用を有する薬剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1 では本薬 100 mg を 1 日 1 回 1 日目及び 18 日目又は 1 日 1 回 8 日目及び 18 日目に経口投与し、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 11 日目から 18 日目に反復経口投与することとされた。パート 2 では、本薬 100 mg を 1 日 1 回 1 日目及び 13 日目に経口投与し、パロキセチン 20 mg を 1 日 1 回 4 日目から 14 日目に反復経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 32 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

リファンピシン非併用時及び併用時の本薬の未変化体の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。申請者は、リファンピシン非併用時に対してリファンピシン併用時に、本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 0.43 倍及び 0.32 倍に低下したことから、リファンピシン (CYP3A4 誘導作用を有する薬剤) による本薬の薬物動態に影響を及ぼしたと説明している。

また、パロキセチン併用時の非併用時に対する本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値比 (併用投与時/

非併用投与時) は表 27 のとおりであった。申請者は、本薬とパロキセチンを併用した時、本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値比の 90%信頼区間は 0.8~1.25 の範囲から逸脱したものの、本薬を経口投与したときの本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の個体内変動はそれぞれ 19.0~33.6%及び 19.7~29.9%であることから、パロキセチンは本薬の薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさないと説明している。

表 26 リファンピシン非併用又は併用時の本薬の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	併用薬 (本薬の投与時期)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100 mg	リファンピシン非併用	16	1,005.9±340.2	1.0±0.7	2,390.7±1,019.2	6.8±3.1
	リファンピシン併用	16	454.3±209.3	0.9±0.5	779.0±454.6	3.6±1.2

平均値±標準偏差

表 27 パロキセチン投与による本薬の血漿中薬物動態パラメータに及ぼす影響

併用薬 (経口投与)	例数	本薬の薬物動態パラメータの 幾何平均値比 [90%信頼区間] パロキセチン併用/パロキセチン非併用	
		C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
パロキセチン 20 mg	16 ^{a)}	1.29 [1.14, 1.45]	0.87 [0.77, 0.99]

a) パロキセチン併用投与時は 15 例

6.2.10 海外第 I 相試験 (QT/QTc 評価試験) (5.3.4.1-1: 試験番号 HT-ANAM-113 <20 年 月~20 年 月> (参考資料))

18 歳以上 45 歳以下の外国人健康成人 (目標症例数 60 例) を対象に、本薬単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 100 mg、300 mg¹⁷⁾ 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 5~7 日間と設定された。

治験薬が投与された 60 例¹⁸⁾ 全例が安全性解析対象集団とされ、このうち 56 例が薬物動態解析集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 10.3% (6/58 例)、本薬 100 mg 群 22.2% (12/54 例)、本薬 300 mg 群 46.4% (26/56 例) 及びモキシフロキサシン群 12.3% (7/57 例) に認められた。副作用はプラセボ群 3.4% (2/58 例)、本薬 100 mg 群 20.4% (11/54 例)、本薬 300 mg 群 46.4% (26/56 例) 及びモキシフロキサシン群 10.5% (6/57 例) に認められた。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 28 及び表 29 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 28 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (58 例)	本薬 100 mg 群 (54 例)	本薬 300 mg 群 (56 例)	モキシフロキサシン 群 (57 例)
全体	10.3 (6)	22.2 (12)	46.4 (26)	12.3 (7)
熱感	1.7 (1)	13.0 (7)	23.2 (13)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	19.6 (11)	3.5 (2)
多汗症	0 (0)	7.4 (4)	12.5 (7)	0 (0)
下痢	0 (0)	1.9 (1)	10.7 (6)	0 (0)
無力症	0 (0)	3.7 (2)	5.4 (3)	0 (0)

MedDRA/J ver.15.0

発現割合% (発現例数)

¹⁷⁾ 治験開始当初、本薬の最高用量は 400 mg と設定されたが、第 I 期において本薬 400 mg が投与された症例のうち 1 例において、QRS 幅延長が認められ、安全性に懸念が生じたことより、第 I 期完了後に中止された。安全性を踏まえ、本薬の最高用量を 300 mg と設定し、試験が再開された。なお、本薬 400 mg が投与された症例における本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは、 C_{max} : 2,934.1 [2,409.1, 3,573.6] ng/mL 及び $AUC_{0-\infty}$: 3,421.85 [3,041.16, 3,850.19] ng·h/mL であった (いずれも 7 例の幾何平均値 [95% 信頼区間])。

¹⁸⁾ 最初のコホートを除く。

表 29 いずれかの群で 3 例以上に認められた副作用

	プラセボ群 (58 例)	本薬 100 mg 群 (54 例)	本薬 300 mg 群 (56 例)	モキシフロキサシン 群 (57 例)
全体	3.4 (2)	20.4 (11)	46.4 (26)	10.5 (6)
熱感	0 (0)	13.0 (7)	23.2 (13)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	19.6 (11)	3.5 (2)
多汗症	0 (0)	7.4 (4)	12.5 (7)	0 (0)
下痢	0 (0)	1.9 (1)	10.7 (6)	0 (0)
無力症	0 (0)	3.7 (2)	5.4 (3)	0 (0)

MedDRA/J ver.15.0

発現割合% (発現例数)

QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 ($\Delta \Delta \text{QTcF}$) の最大値 (95%片側信頼区間の上限値) は、本薬 100 mg 群で 6.16 (7.73) ms、本薬 300 mg 群で 7.38 (10.31) ms であった。なお、モキシフロキサシン群では、 $\Delta \Delta \text{QTcF}$ は事前に選択した 4 時点 (投与 1、2、3 及び 4 時間後) 全てで 90%信頼区間の下限値が 5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

本薬の薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは、本薬 100 mg 群で $C_{\max}$: 680.9 [607.1, 763.6] ng/mL 及び $\text{AUC}_{0-\text{last}}$: 641.59 [575.43, 715.35] ng・h/mL、本薬 300 mg 群で $C_{\max}$: 2,295.4 [2,103.4, 2,504.9] ng/mL 及び $\text{AUC}_{0-\text{last}}$: 2,620.56 [2,389.44, 2,874.05] ng・h/mL であった (いずれも幾何平均値 [95%信頼区間])。

本薬の心機能への影響について、臨床の項で議論する (7.R.2.3.1 参照)。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の反復投与時の蓄積性について

日本人健康成人を対象に本薬を単回経口投与した国内第 I 相試験 (ONO-7643-01) 及び国内第 I 相試験 (ONO-7643-02) において、用量比を上回って曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) が認められたことから、本薬の反復投与時の蓄積性について、申請者は以下のように説明した。

日本人健康成人に本薬 10~150 mg を単回経口投与及び 50~150 mg を反復経口投与したとき、本薬の $C_{\max}$ 及び AUC (単回投与 : $\text{AUC}_{0-\infty}$ 、反復投与 : $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$) は投与量比以上の上昇を示した。一方、単回及び反復投与時いずれにおいても、本薬の $t_{1/2}$ に投与量間で差は認められなかった。したがって、 $C_{\max}$ 及び AUC が投与量比以上の上昇を示した理由として、循環血中からの消失過程における飽和ではなく、投与量に応じたバイオアベイラビリティの上昇が示唆され、吸収過程で排出方向に輸送するトランスポーターや初回通過効果が飽和した可能性が考えられたが、本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は投与 1 日目と 7 日目で同程度であり、反復投与による本薬の蓄積性は認められなかった (6.2.2 参照)。

機構は、申請者の説明を了解した。

6.R.2 CYP3A4 を介した薬物相互作用について

申請者は、CYP3A4 を介した薬物相互作用について、以下のように説明した。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本薬は主に CYP3A4 により代謝されることが示された (6.1.1.3 参照)。海外第 I 相試験 (RC-1291-105) において、本薬 25 mg をケトコナゾールと併用投与したときの本薬の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、単剤投与時と比較してそれぞれ 3.12 及び 3.22 倍上昇したことから (6.2.8 参照)、強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は禁忌とすることが適当と考えた。

中等度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用について、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）、国内第 III 相試験（ONO-7643-05）及び海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302）において、本薬 100 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したときの有害事象及び副作用の発現割合を、中等度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用又は非併用別で比較した。有害事象の発現割合は非併用例 78.1%（503/644 例、Grade3：19.6%、Grade4：3.6%、Grade5：13.5%）、併用例 95.5%（63/66 例、Grade3：28.8%、Grade4：9.1%、Grade5：16.7%）であった。副作用の発現割合は非併用例で 18.5%（119/644 例、Grade3：2.5%、Grade4：0.2%、Grade5：0.2%）、併用例で 30.3%（20/66 例、Grade3：3.0%、Grade4：1.5%、Grade5：0%）であった。非併用例と比較して、併用例で 5%以上発現割合の高かった副作用は Grade2 の悪心（非併用例：0.2%、併用例：6.1%）であったが、いずれも重篤な事象ではなかった。したがって、本薬と中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤は併用注意とすることが適当であると考えた。

本薬と CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との相互作用について、リファンピシン非併用時に対してリファンピシン併用時に、本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 0.43 倍及び 0.32 倍に低下したことから（6.2.9 参照）、CYP3A4 誘導作用を有する薬剤（リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン等）は併用注意とすることが適当と考えた。

機構は、本薬と強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は禁忌とすることは理解する。また、中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 誘導作用を有する薬剤は併用注意とすることは理解するが、現時点で臨床試験における検討例数は限られていることから、引き続き製造販売後調査等において情報収集する必要がある。

6.R.3 P-gp を介した薬物相互作用について

申請者は、P-gp を阻害する薬剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明した。

本薬は P-gp の基質であることが示されたことから（6.1.1.6 参照）、国内第 II 相試験（ONO-7643-03）、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）、国内第 III 相試験（ONO-7643-05）及び海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302）において、本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの有害事象及び副作用の発現割合を、P-gp 阻害作用を有する薬剤と併用又は非併用別で比較した。有害事象の発現割合は非併用例 79.6%（622/781 例、Grade3：20.0%、Grade4：5.0%、Grade5：13.7%）、併用例 91.1%（51/56 例、Grade3：35.7%、Grade4：5.4%、Grade5：10.7%）であった。副作用の発現割合は非併用例で 21.1%（165/781 例、Grade3：3.3%、Grade4：0.3%、Grade5：0.1%）、併用例で 30.4%（17/56 例、Grade3：3.6%、Grade4 及び Grade5：0%）であった。非併用例と比較して、併用例で 5%以上発現割合の高かった副作用は Grade2 の悪心（非併用例：0.3%、併用例：5.4%）であったが、いずれも重篤な事象ではなかった。

また、血液脳関門に P-gp が発現していることが知られているが、国内外の臨床試験において中枢系に関連すると考えられる有害事象について、非併用例 14.3%（112/781 例、Grade3：0.9%、Grade4：0.3%、Grade5：0.3%）、併用例 23.2%（13/56 例、grade3：3.6%、Grade4 及び Grade5：0%）であった。中枢系に関連すると考えられる副作用の発現割合は非併用例で 1.7%（13/781 例、Grade3：0.1%、Grade4 及び Grade5：0%）、併用例で 3.6%（2/56 例、Grade3、Grade4 及び Grade5：0%）であり、P-gp 阻害作用を有する薬剤の併用の有無で違いはなかった。

以上より、本薬と P-gp の阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用について、現時点では本薬の添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、本薬と P-gp の阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用について、現時点では本薬の添付文書で注意喚起しないことは理解するが、現時点で臨床試験における検討例数は限られていることから、引き続き製造販売後調査等において情報収集する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、表 30 に示す国内臨床試験 3 試験が提出された。

表 30 主な有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群（投与例数）	有効性の主要評価項目 ^{a)}
II	ONO-7643-03	非小細胞肺癌のがん悪液質患者	二重盲検 並行群間比較	12 週間	プラセボ群：58 例 本薬 50 mg 群：65 例 本薬 100 mg 群：55 例	・ LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量 ・ 非利き手の握力のベースラインからの 12 週間の平均変化量
II	ONO-7643-04	非小細胞肺癌のがん悪液質患者	二重盲検 並行群間比較	12 週間	プラセボ群：90 例 本薬 100 mg 群：83 例	・ LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量
III	ONO-7643-05	大腸癌、胃癌及び膵癌のがん悪液質患者	非盲検非対照	12 週間	本薬 100 mg：49 例	・ LBM の維持・増加が認められた被験者の割合

a) 国内臨床試験で主要評価に用いられた LBM の測定には、二重 X 線吸収測定法（DEXA 法）が用いられた。

7.1 国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 ONO-7643-03 <2011 年 3 月～2012 年 9 月>）

20 歳以上で非小細胞肺癌のがん悪液質患者（表 31 及び表 32）（目標症例数 162 例、各群 54 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 32 施設で実施された。なお、禁止された治療法及び併用療法は表 33 のとおりであった。

表 31 主な選択基準

・ 非小細胞肺癌と診断され、国際対癌連合の病期分類（UICC-TMN 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 カ月以内に 5% 以上の意図的でない体重減少が認められた患者 ・ 観察期に以下の 5 項目中 3 項目以上を満たしている患者 ・ 食欲不振^{a)} ・ 疲労又は倦怠感^{a)} ・ 全身筋力低下^{a)} ・ 上腕筋囲 (cm) <10 パーセンタイル ・ ①CRP 値>5.0 mg/L、②Hb 値<12 g/dL、③アルブミン値<3.2 g/dL のいずれか 1 項目以上を満たす ・ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status が 1 又は 2 の患者 ・ 4 カ月以上の生存が期待される患者

a) 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 Grade 1 以上に該当するものとした

表 32 主な除外基準

・ 放射線単独療法施行後に再発した患者 ・ 経口摂取、消化吸収ができない若しくは影響する疾患を有する患者（具体的には慢性的な悪心又は嘔吐、食道閉塞、高カルシウム血症、非経口管理下にある患者、放射線療法に伴う消化管の器質的障害等） ・ ドレナージや胸腔穿刺等の処置が必要な腹水、胸水、心嚢液貯留又は利尿剤等の治療を要する患者 ・ 総ビリルビンが 3.0 mg/dL 以上又は AST、ALT が施設基準値上限の 2.5 倍以上（あるいは 100 IU/L 以上）の患者 ・ 血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の患者

表 33 禁止された治療法及び併用療法

- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までの放射線療法（骨転移に対する疼痛緩和のための骨部分に局限した放射線療法及び脳転移に対する放射線療法は除く）
- ・ プレドニゾン換算で 5 mg/ を超える全身性コルチコステロイド（抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐及び過敏症の予防、造影剤投与に伴う過敏症の予防及び放射線療法に伴う脳浮腫の予防は除く）
- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までの成長ホルモン製剤
- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までの酢酸メドロキシプロゲステロン及び酢酸メグesterol
- ・ 治験薬投与開始前 7 日から投与期終了時までの食欲不振に対して使用される漢方薬
- ・ 抗不整脈薬
- ・ アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤
- ・ 治験薬投与開始前 7 日から投与期終了時までの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤
- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までの CYP3A4 誘導作用を有する薬剤
- ・ 治験薬投与開始前 7 日から投与期終了時までのグレープフルーツ（含有する飲食物も含む）
- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までのセント・ジョーンズ・ワート（含有する飲食物も含む）
- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までの他のすべての未承認薬

本試験では、15 日間の観察期、12 週間の投与期及び治験薬投与終了後 28 日間の後観察期が設定され、治験薬投与による安全性の評価は投与期及び後観察期とされた。

用法・用量は、プラセボ、本薬 50 mg 又は本薬 100 mg を 1 日 1 回、朝食前の空腹時に 12 週間経口投与することとされた。なお、服薬後 1 時間は食事しないこととされた。

ランダム化された 180 例（プラセボ群 60 例、本薬 50 mg 群 65 例及び本薬 100 mg 群 55 例）のうち、治験薬が投与された 178 例（プラセボ群 58 例、本薬 50 mg 群 65 例及び本薬 100 mg 群 55 例）全例が安全性解析対象集団とされ、治験実施計画書に規定された投与期間及び服薬率をとともに満たした 115 例（プラセボ群 42 例、本薬 50 mg 群 42 例及び本薬 100 mg 群 31 例）が Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、PPS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 74 例（プラセボ群 20 例、本薬 50 mg 群 29 例及び本薬 100 mg 群 25 例）であり、中止理由は、「被験者による同意撤回」17 例（プラセボ群 3 例、本薬 50 mg 群 8 例及び本薬 100 mg 群 6 例）、「有害事象」33 例（プラセボ群 6 例、本薬 50 mg 群 14 例及び本薬 100 mg 群 13 例）、「原疾患が悪化し、治験責任医師が継続困難と判断」4 例（プラセボ群 2 例、本薬 50 mg 群 1 例及び本薬 100 mg 群 1 例）及び「治験責任医師が継続困難と判断」20 例（プラセボ群 9 例、本薬 50 mg 群 6 例及び本薬 100 mg 群 5 例）であった。

有効性について、主要評価項目である、「LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量」及び「非利き手の握力のベースラインからの 12 週間の平均変化量」は表 34 のとおりであり、いずれも本薬各群のプラセボ群に対する統計学的有意差は示されなかった。本薬各群のプラセボ群に対する優越性は示されなかったが、「LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量」について、本薬各群はプラセボ群に比べ高い傾向が確認された。

表 34 主要評価項目の結果（PPS）

	プラセボ群 (42 例)	本薬 50 mg 群 (42 例)	本薬 100 mg 群 (31 例)
LBM			
ベースラインの LBM 値 (kg) (平均値±標準偏差)	38.77±6.68	37.39±5.58	38.60±6.99 ^{b)}
ベースラインからの 12 週間の平均変化量 (kg) (最小二乗平均値±標準誤差)	0.55±0.29	0.85±0.26	1.15±0.31 ^{b)}
プラセボ群との群間差 ^{a)} (kg) [95%信頼区間]	—	0.30 [-0.26, 0.87]	0.60 [0.00, 1.21]
p 値 ^{c)}	—	0.2903	0.0516
非利き手の握力			
ベースラインの握力 (kg) (平均値±標準偏差)	24.18 ± 9.56	24.57 ± 7.68	23.30 ± 9.59
ベースラインからの 12 週間の平均変化量 (kg) (最小二乗平均値±標準誤差)	0.45±0.62	0.02±0.55	1.07±0.67
プラセボ群との群間差 ^{a)} (kg) [95%信頼区間]	—	-0.43 [-1.67, 0.81]	0.62 [-0.71, 1.95]
p 値 ^{c)}	—	0.4952	0.3597

a) 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、ベースライン値を共変量とし、時点間に無構造共分散構造を仮定した共分散分析

b) ベースライン及び治験薬投与後の値がない 1 例を除いた 30 例のデータ

c) 有意水準両側 5%

有効性が示されなかった理由として、投与期間 6 週間以上投与した患者を有効性解析対象集団の条件の一つとしたが、早期中止脱落例が当初の想定よりも多くなったことが一因と考える。また、握力評価に影響を与える因子は、炎症、全身状態等多く存在するとの報告があることから（BMC Geriatr 2013; 13: 7 等）、本薬の単一介入のみで握力を改善することは困難であると考え。したがって、次試験の国内第 II 相試験（ONO-7643-04）では、がん悪液質患者の病態も踏まえて有効性評価が可能となるように、有効性解析対象集団に早期中止脱落例を含めることとし、主要評価項目は LBM の変化量のみとした。

安全性について、有害事象はプラセボ群 100%（58/58 例）、本薬 50 mg 群 93.8%（61/65 例）及び本薬 100 mg 群 96.4%（53/55 例）、副作用はプラセボ群 20.7%（12/58 例）、本薬 50 mg 群 38.5%（25/65 例）及び本薬 100 mg 群 52.7%（29/55 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用は表 35 及び表 36 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (58 例)	本薬 50 mg 群 (65 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)		プラセボ群 (58 例)	本薬 50 mg 群 (65 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)
全有害事象	100 (58)	93.8 (61)	96.4 (53)	末梢性浮腫	3.4 (2)	4.6 (3)	7.3 (4)
悪心	17.2 (10)	13.8 (9)	30.9 (17)	味覚異常	1.7 (1)	4.6 (3)	7.3 (4)
白血球数減少	31.0 (18)	30.8 (20)	25.5 (14)	血中カルシウム増加	1.7 (1)	3.1 (2)	7.3 (4)
好中球数減少	25.9 (15)	29.2 (19)	23.6 (13)	譫妄	1.7 (1)	3.1 (2)	7.3 (4)
ヘモグロビン減少	25.9 (15)	21.5 (14)	20.0 (11)	貧血	8.6 (5)	1.5 (1)	7.3 (4)
グリコヘモグロビン増加	0 (0)	6.2 (4)	20.0 (11)	血中ナトリウム減少	8.6 (5)	12.3 (8)	5.5 (3)
CRP 増加	32.8 (19)	24.6 (16)	18.2 (10)	口内炎	12.1 (7)	7.7 (5)	5.5 (3)
リンパ球数減少	27.6 (16)	16.9 (11)	18.2 (10)	高血糖	5.2 (3)	6.2 (4)	5.5 (3)
γ-GTP 増加	12.1 (7)	9.2 (6)	18.2 (10)	血中クロール減少	1.7 (1)	4.6 (3)	5.5 (3)
血中ブドウ糖増加	1.7 (1)	4.6 (3)	18.2 (10)	糖尿病	0 (0)	3.1 (2)	5.5 (3)
悪性新生物進行	20.7 (12)	16.9 (11)	16.4 (9)	動悸	0 (0)	3.1 (2)	5.5 (3)
食欲減退	12.1 (7)	15.4 (10)	16.4 (9)	血中カリウム増加	12.1 (7)	1.5 (1)	5.5 (3)
便秘	10.3 (6)	18.5 (12)	14.5 (8)	口唇炎	3.4 (2)	1.5 (1)	5.5 (3)
血中アルカリホスファターゼ増加	12.1 (7)	4.6 (3)	12.7 (7)	高カリウム血症	3.4 (2)	1.5 (1)	5.5 (3)
血中乳酸脱水素酵素増加	10.3 (6)	4.6 (3)	12.7 (7)	上腹部痛	0 (0)	0 (0)	5.5 (3)
発疹	13.8 (8)	3.1 (2)	12.7 (7)	肺炎	12.1 (7)	10.8 (7)	3.6 (2)
嘔吐	17.2 (10)	21.5 (14)	10.9 (6)	血小板数減少	15.5 (9)	7.7 (5)	3.6 (2)
白血球数増加	20.7 (12)	16.9 (11)	10.9 (6)	脱毛症	5.2 (3)	6.2 (4)	3.6 (2)
AST 増加	15.5 (9)	12.3 (8)	10.9 (6)	血中クレアチニン増加	15.5 (9)	4.6 (3)	3.6 (2)
ALT 増加	10.3 (6)	12.3 (8)	10.9 (6)	総蛋白減少	6.9 (4)	3.1 (2)	3.6 (2)
下痢	12.1 (7)	9.2 (6)	10.9 (6)	鼻出血	5.2 (3)	3.1 (2)	3.6 (2)
不眠症	8.6 (5)	4.6 (3)	10.9 (6)	血中尿素増加	19.0 (11)	9.2 (6)	1.8 (1)
赤血球数減少	15.5 (9)	12.3 (8)	9.1 (5)	誤嚥性肺炎	5.2 (3)	6.2 (4)	1.8 (1)
血中アルブミン減少	15.5 (9)	10.8 (7)	9.1 (5)	尿中血陽性	10.3 (6)	4.6 (3)	1.8 (1)
ヘマトクリット減少	13.8 (8)	9.2 (6)	9.1 (5)	血中トリグリセリド増加	5.2 (3)	4.6 (3)	1.8 (1)
倦怠感	6.9 (4)	7.7 (5)	9.1 (5)	胸水	8.6 (5)	3.1 (2)	1.8 (1)
癌疼痛	1.7 (1)	7.7 (5)	9.1 (5)	発熱性好中球減少症	5.2 (3)	3.1 (2)	1.8 (1)
鼻咽頭炎	1.7 (1)	4.6 (3)	9.1 (5)	挫傷	5.2 (3)	1.5 (1)	1.8 (1)
尿中ブドウ糖陽性	3.4 (2)	1.5 (1)	9.1 (5)	血中カルシウム減少	5.2 (3)	1.5 (1)	1.8 (1)
好中球数増加	6.9 (4)	7.7 (5)	7.3 (4)	血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	8.6 (5)	0 (0)	1.8 (1)
腫瘍熱	1.7 (1)	7.7 (5)	7.3 (4)	褥瘡性潰瘍	5.2 (3)	0 (0)	1.8 (1)
発熱	13.8 (8)	6.2 (4)	7.3 (4)	脱水	5.2 (3)	4.6 (3)	0 (0)
呼吸困難	0 (0)	6.2 (4)	7.3 (4)	低血糖症	5.2 (3)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.15.1
発現割合% (例数)

表 36 いずれかの群で 5%以上に認められた副作用

	プラセボ群 (58 例)	本薬 50 mg 群 (65 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)
全副作用	20.7 (12)	38.5 (25)	52.7 (29)
グリコヘモグロビン増加	0 (0)	3.1 (2)	16.4 (9)
血中ブドウ糖増加	0 (0)	0 (0)	12.7 (7)
γ-GTP 増加	0 (0)	3.1 (2)	9.1 (5)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0)	1.5 (1)	7.3 (4)
高血糖	0 (0)	3.1 (2)	5.5 (3)
倦怠感	1.7 (1)	0 (0)	5.5 (3)

MedDRA/J ver.15.1
発現割合% (例数)

死亡例は、プラセボ群 20.7% (12/58 例)、本薬 50 mg 群 12.3% (8/65 例) 及び本薬 100 mg 群 10.9% (6/55 例) に認められた (表 37)。

表 37 死亡例の死因

投与群	事象例
プラセボ群	悪性新生物進行 9 例、誤嚥性肺炎、胃腸出血、脳梗塞 各 1 例
本薬 50 mg 群	悪性新生物進行 3 例、肺障害 ^{a)} 、低酸素症、呼吸不全、食道出血、肺胞出血 各 1 例
本薬 100 mg 群	悪性新生物進行 5 例、間質性肺炎 1 例

MedDRA/J ver.15.1

a) 治験薬との因果関係が否定されなかった事象 (プラセボ群の悪性新生物進行 9 例のうち 1 例で因果関係が否定されなかった)

重篤な有害事象はプラセボ群 50.0% (29/58 例)、本薬 50 mg 群 40.0% (26/65 例) 及び本薬 100 mg 群 30.9% (17/55 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた重篤な有害事象は「悪性新生物進行」 (プラセボ群 19.0% <11/58 例>、本薬 50 mg 群 12.3% <8/65 例> 及び本薬 100 mg 群 16.4% <9/55 例>) 及び「肺炎」 (プラセボ群 5.2% <3/58 例>、本薬 50 mg 群 6.2% <4/65 例> 及び本薬 100 mg 群 3.6% <2/55 例>) であった。重篤な副作用はプラセボ群 6.9% (4/58 例、「悪性新生物進行」、「食欲減退・悪心」、「高カリウム血症・低ナトリウム血症」及び「肺臓炎」各 1 例)、本薬 50 mg 群 4.6% (3/65 例、「肺障害」、「肺炎・脱水」及び「高血糖」各 1 例) 及び本薬 100 mg 群 0% (0/55 例) に認められ、転帰はプラセボ群の「悪性新生物進行」及び本薬 50 mg 群の「肺障害」が死亡、プラセボ群の「肺臓炎」及び本薬 50 mg 群の「肺炎」が追跡不能、プラセボ群の「低ナトリウム血症」が軽快、プラセボ群の「高カリウム血症」及び「食欲減退・悪心」、本薬 50 mg 群の「脱水」及び「高血糖」が回復であった。

投与中止に至った有害事象はプラセボ群 10.3% (6/58 例)、本薬 50 mg 群 21.5% (14/65 例) 及び本薬 100 mg 群 23.6% (13/55 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた投与中止に至った有害事象は「悪性新生物進行」 (プラセボ群 1.7% <1/58 例>、本薬 50 mg 群 6.2% <4/65 例> 及び本薬 100 mg 群 10.9% <6/55 例>) であった。投与中止に至った副作用はプラセボ群 3.4% (2/58 例、「高カリウム血症・低ナトリウム血症・心電図異常 T 波」及び「肺臓炎」各 1 例)、本薬 50 mg 群 6.2% (4/65 例、「下痢」、「無力症・熱感」、「肺炎・脱水」及び「肺障害」各 1 例) 及び本薬 100 mg 群 9.1% (5/55 例、「AST 増加・ALT 増加・γ-GTP 増加・血中乳酸脱水素酵素増加・血中コレステロール増加・血中アルカリホスファターゼ増加」、「高血糖」、「頻脈」、「倦怠感」及び「2 型糖尿病・高血糖・グリコヘモグロビン増加・尿中ブドウ糖陽性」各 1 例) に認められ、投与中止に至った副作用のうち、プラセボ群の「低ナトリウム血症」、本薬 100 mg 群の「高血糖」及び「グリコヘモグロビン増加」が軽快、プラセボ群の「心電図異常 T 波」及び「肺臓炎」、本薬 50 mg 群の「肺炎」、「肺障害」及び本薬 100 mg 群の「倦怠感」が追跡不能であり、その他は回復であった。

7.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 ONO-7643-04 ＜2014年5月～2015年10月＞）

20歳以上で非小細胞肺癌のがん悪液質患者（表38及び表39）（目標症例数170例、各群85例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内43施設で実施された。なお、禁止された治療法及び併用療法は表40のとおりであった。

表38 主な選択基準

・組織診又は細胞診により非小細胞肺癌と診断され、国際対癌連合の病期分類（UICC-TMN分類）第7版において化学放射線療法の適応となるⅢ期又は根治放射不能なⅢ/Ⅳ期と診断された患者又は術後再発患者 ・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カ月以内に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カ月（180日）以内の体重の最大値から比較して5%以上減少した患者） ・観察期に以下の5項目中3項目以上を満たしている患者、ただし、食欲不振については必須合致項目 ・食欲不振^{a)} ・疲労又は倦怠感^{a)} ・全身筋力低下^{a)} ・上腕筋囲（cm）<10パーセントイル ・①CRP値>5.0 mg/L、②Hb値<12 g/dL、③アルブミン値<3.2 g/dLのいずれか1項目以上を満たす ・Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Statusが0、1又は2の患者 ・固形癌の効果判定規準（RECIST）評価が可能な患者（ただし、測定可能病変の有無は不問） ・4カ月以上の生存が期待される患者

a) 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

表39 主な除外基準

・食物、経口剤の経口摂取、消化吸収ができない又は影響する疾患を有する患者（具体的には慢性的な悪心又は嘔吐、食道閉塞、高カルシウム血症、非経口栄養管理下にある患者、放射線療法に伴う消化管の器質的障害等） ・ドレーナージや胸腔穿刺等の処置が必要な腹水、胸水、心嚢液貯留又は利尿剤等の治療を要する患者 ・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180 mmHg/拡張期血圧100 mmHgを超える患者 ・以下のいずれかの心機能に関する基準に該当する患者 ・狭心症又は心筋梗塞を合併している患者、若しくは狭心症又は心筋梗塞に対する治療歴を有する患者 ・第Ⅱ度又はⅢ度の房室ブロックを有する患者 ・心拍数40回/分未満の洞性徐脈、洞房ブロック、洞不全症候群を有する患者 ・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 ・うつ血性心不全の患者、又は心機能が低下している患者 ・QRS幅が110 ms以上の患者 ・コントロール不良の糖尿病患者 ・総ビリルビンが3.0 mg/dL以上又はAST、ALTが施設基準値上限の2.5倍以上（あるいは100 IU/L以上）の患者 ・血清クレアチニンが2.0 mg/dL以上の患者

表40 禁止された治療法及び併用療法

・治験薬投与開始前28日から投与期終了時までの放射線療法（骨転移に対する疼痛緩和のための骨部分に限局した放射線療法及び脳転移に対する放射線療法は除く） ・プレドニゾロン換算で5 mg/日を超える全身性コルチコステロイド（抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐及び過敏症の予防、造影剤投与に伴う過敏症の予防及び放射線療法に伴う脳浮腫の予防は除く） ・治験薬投与開始前28日から投与期終了時までの成長ホルモン製剤 ・治験薬投与開始前28日から投与期終了時までの酢酸メドロキシプロゲステロン及び酢酸メゲストロール ・治験薬投与開始前7日から投与期終了時までの食欲不振に対して使用される漢方薬 ・抗不整脈薬 ・アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤 ・治験薬投与開始前7日から投与期終了時までのCYP3A4阻害作用を有する薬剤 ・治験薬投与開始前28日から投与期終了時までのCYP3A4誘導作用を有する薬剤 ・治験薬投与開始前7日から投与期終了時までのグレープフルーツ（含有する飲食物も含む） ・治験薬投与開始前28日から投与期終了時までのセント・ジョーンズ・ワート（含有する飲食物も含む） ・治験薬投与開始前28日から投与期終了時までの他のすべての未承認薬

本試験では、15日間の観察期、12週間の投与期及び治験薬投与終了後28日間の後観察期が設定され、治験薬投与による安全性の評価は投与期及び後観察期とされた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬100 mgを1日1回、朝食前の空腹時に12週間経口投与することとされた。なお、服薬後1時間は食事しないこととされた。

ランダム化された 174 例（プラセボ群 90 例及び本薬 100 mg 群 84 例）のうち、治験薬未投与の 1 例（本薬 100 mg 群 1 例）を除く 173 例（プラセボ群 90 例及び本薬 100 mg 群 83 例）全例が安全性解析対象集団とされ、不適格の 1 例（本薬 100 mg 群 1 例）を除いた 172 例（プラセボ群 90 例及び本薬 100 mg 群 82 例）が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

中止例は 55 例（プラセボ群 27 例及び本薬 100 mg 群 28 例）であり、中止理由は、「有害事象」7 例（プラセボ群 2 例及び本薬 100 mg 群 5 例）、「がん悪液質の悪化」6 例（プラセボ群 5 例及び本薬 100 mg 群 1 例）及び「その他¹⁹⁾」42 例（プラセボ群 20 例及び本薬 100 mg 群 22 例）であった。

有効性について、主要評価項目である、「LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量」は表 41 のとおりであり、本薬 100 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示された（ $p < 0.0001$ 、共分散分析、有意水準両側 5%）。

表 41 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 (90 例)	本薬 100 mg 群 (82 例)
ベースラインの LBM 値 (kg) (平均値±標準偏差)	37.06±6.34	38.77±7.04
ベースラインからの 12 週間の平均変化量 (kg) (最小二乗平均値±標準誤差)	-0.17±0.17 ^{c)}	1.38±0.18 ^{d)}
プラセボ群との群間差 ^{a)} (kg) [95%信頼区間]	—	1.56 ^{d)} [1.11, 2.00]
p 値 ^{b)}	—	<0.0001

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

b) 有意水準両側 5%

c) ベースライン及び治験薬投与後の値がない 7 例を除いた 83 例のデータ

d) ベースライン及び治験薬投与後の値がない 9 例を除いた 73 例のデータ

安全性について、有害事象はプラセボ群 81.1%（73/90 例）及び本薬 100 mg 群 89.2%（74/83 例）、副作用はプラセボ群 22.2%（20/90 例）及び本薬 100 mg 群 41.0%（34/83 例）に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 42 のとおりであった。いずれかの群で 5%以上に認められた副作用は、「発疹」（プラセボ群 1.1%〈1/90 例〉及び本薬 100 mg 群 6.0%〈5/83 例〉）、「第一度房室ブロック」（プラセボ群 0%〈0/90 例〉及び本薬 100 mg 群 6.0%〈5/83 例〉）及び「悪心」（プラセボ群 5.6%〈5/90 例〉及び本薬 100 mg 群 1.2%〈1/83 例〉）であった。

表 42 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (90 例)	本薬 100 mg 群 (83 例)		プラセボ群 (90 例)	本薬 100 mg 群 (83 例)
全有害事象	81.1 (73)	89.2 (74)	白血球数減少	6.7 (6)	6.0 (5)
下痢	10.0 (9)	14.5 (12)	倦怠感	2.2 (2)	6.0 (5)
末梢性浮腫	0 (0)	12.0 (10)	食欲減退	2.2 (2)	6.0 (5)
悪心	10.0 (9)	9.6 (8)	末梢性ニューロパチー	2.2 (2)	6.0 (5)
貧血	4.4 (4)	9.6 (8)	γ -GTP 増加	1.1 (1)	6.0 (5)
発疹	3.3 (3)	9.6 (8)	譫妄	0 (0)	6.0 (5)
鼻出血	2.2 (2)	9.6 (8)	口内炎	5.6 (5)	4.8 (4)
好中球数減少	8.9 (8)	7.2 (6)	嘔吐	10.0 (9)	3.6 (3)
便秘	5.6 (5)	7.2 (6)	脱毛症	7.8 (7)	1.2 (1)
不眠症	4.4 (4)	7.2 (6)	第一度房室ブロック	0 (0)	6.0 (5)

MedDRA/J ver.16.0

発現割合%（例数）

死亡例は、プラセボ群 12.2%（11/90 例、いずれも「がんの自然経過」）及び本薬 100 mg 群 7.2%（6/83 例、「がんの自然経過」5 例及び「肺感染」1 例）に認められ、「肺感染」1 例のみ死因の原因となった

¹⁹⁾ 「治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断」27 例、「被験者からの治験中止の申し出」13 例及び「除外基準に抵触」2 例。

有害事象とされたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群 8.9% (8/90 例、「発熱性好中球減少」、「腹痛」、「腸炎」、「胆嚢炎」、「低血糖症」、「食欲減退」、「髄膜転移」、「肺臓炎」及び「手掌・足底発赤知覚不全症候群」各 1 例、重複あり) 及び本薬 100 mg 群 19.3% (16/83 例、「肺感染」2 例、「貧血」、「心膜炎」、「下痢」、「出血性腸憩室」、「出血性十二指腸潰瘍」、「悪心」、「カンピロバクター胃腸炎」、「感染」、「肺炎」、「胸椎骨折」、「好中球数減少」、「脱水」、「結腸癌」、「癌疼痛」、「意識消失」、「前立腺炎」及び「白内障手術」各 1 例、重複あり) に認められた。重篤な副作用は、本薬 100 mg 群の「意識消失」及び「前立腺炎」であり、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象はプラセボ群 2.2% (2/90 例、「右脚ブロック」及び「髄膜転移」各 1 例) 及び本薬 100 mg 群 3.6% (3/83 例、「肺感染」、「意識消失」及び「胸水」各 1 例) に認められた。投与中止に至った副作用は本薬 100 mg 群の「意識消失」及び「胸水」あり、転帰は「意識消失」は回復、「胸水」は未回復であった。

7.3 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 ONO-7643-05 <2017 年 2 月～2018 年 4 月>)

20 歳以上で大腸癌、胃癌又は膵癌のがん悪液質患者 (表 43 及び表 44) (目標症例数 50 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 19 施設で実施された。なお、禁止された治療法及び併用療法は表 45 のとおりであった。

表 43 主な選択基準

- ・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癌又は術後再発の患者 (癌に対する未治療、既治療は不問とした)
- ・過去 6 カ月以内に 5% 以上の恣意的でない体重減少が認められた患者
- ・観察期に以下の 5 項目中 3 項目以上を満たしている患者、ただし、食欲不振については必須合致項目
 - ・食欲不振^{a)}
 - ・疲労又は倦怠感^{a)}
 - ・全身筋力低下^{a)}
 - ・上腕筋囲 (cm) <10 パーセンタイル
 - ・①CRP 値>0.5 mg/dL、②Hb 値<12 g/dL、③アルブミン値<3.2 g/dL のいずれか 1 項目以上を満たす
- ・Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status が 0、1 又は 2 の患者 (膵癌の患者は 0 又は 1)
- ・4 カ月以上の生存が期待される患者

a) 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

表 44 主な除外基準

- ・同時重複がんを有する患者 (完全切除された基底細胞癌、ステージ I の有棘細胞癌、上皮内癌、粘膜内癌又は表在性膀胱癌、若しくは 5 年間以上の再発が認められない他のがんは登録可能とした)
- ・経口摂取、消化吸収ができない若しくは影響する疾患を有する患者 (具体的には慢性的な悪心又は嘔吐、食道閉塞、高カルシウム血症、非経口管理下にある患者、放射線療法に伴う消化管の器質的障害等)
- ・過去 6 カ月以内の体重減少に明らかに影響を及ぼしたと治験責任医師又は治験分担医師が判断する外科的手術の既往のある患者、若しくは治療期に外科的手術を明らかに予定している患者
- ・Body mass index (BMI) >30 kg/m² の患者
- ・コンピュータ断層撮影 (CT) 所見において骨盤腔から上腹部まで連続する腹水を認める患者
- ・ドレーナージや胸腔穿刺等の処置が必要な腹水、胸水、心嚢液貯留又は利尿剤等の治療を要する浮腫のある患者
- ・以下のいずれかの心機能に関する基準に該当する患者
 - ・狭心症又は心筋梗塞を合併している患者、若しくは狭心症又は心筋梗塞に対する治療歴を有する患者
 - ・第 II 度又は III 度の房室ブロックを有する患者
 - ・心拍数 40 回/分未満の洞性徐脈、洞房ブロック、洞不全症候群を有する患者
 - ・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
 - ・うつ血性心不全の患者、又は心機能が低下している患者
 - ・QRS 幅が 110 ms 以上の患者
- ・コントロール不良の甲状腺機能低下症又は亢進症の患者
- ・酸素療法施行中の患者
- ・コントロール不良な感染症等 CRP 値の上昇を来す疾患を合併している患者
- ・Hb 値の低下をきたす明らかな出血が認められる患者
- ・症候性の脳転移のある患者
- ・コントロール不良の糖尿病患者
- ・総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以上又は AST、ALT が施設基準値上限の 3.0 倍以上 (肝転移を有する場合は 5.0 倍以上) の患者
- ・血清クレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の患者

表 45 禁止された治療法及び併用療法

- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までの放射線療法（骨転移に対する疼痛緩和のための骨部分に局限した放射線療法及び脳転移に対する放射線療法は除く）
- ・ プレドニゾロン換算で 5 mg/日を超える全身性コルチコステロイド（抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐及び過敏症の予防、造影剤投与に伴う過敏症の予防及び放射線療法に伴う脳浮腫の予防は除く）
- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までの成長ホルモン製剤
- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までの酢酸メドロキシプロゲステロン及び酢酸メゲストロール
- ・ 治験薬投与開始前 7 日から投与期終了時までの食欲不振に対して使用される漢方薬
- ・ 抗不整脈薬
- ・ アントラサイクリン系の抗悪性腫瘍剤
- ・ 治験薬投与開始前 7 日から投与期終了時までの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤
- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までの CYP3A 誘導作用を有する薬剤
- ・ 治験薬投与開始前 7 日から投与期終了時までのグレープフルーツ（含有する飲食物も含む）
- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までのセント・ジョーンズ・ワート（含有する飲食物も含む）
- ・ 治験薬投与開始前 28 日から投与期終了時までの他のすべての未承認薬

本試験では、15 日間の観察期、12 週間の投与期及び治験薬投与終了後 28 日間の後観察期が設定され、治験薬投与による安全性の評価は投与期及び後観察期とされた。

用法・用量は、本薬 100 mg を 1 日 1 回、朝食前の空腹時に 12 週間経口投与することとされた。なお、服薬後 1 時間は食事しないこととされた。

本試験に組み入れられた 50 例のうち、治験中止の申出があった 1 例を除く 49 例に本薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

中止例は 19 例であり、中止理由は「被験者より治験中止の申出があった場合」及び「その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合」各 6 例、「治験薬との因果関係の有無にかかわらず有害事象発現のため、治験の継続が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断したため、若しくは、治験薬投与期における中止基準 6) 心機能に関する基準に該当したため」3 例及び「その他²⁰⁾」4 例) であった。

有効性について、主要評価項目である、「LBM の維持・増加が認められた被験者²¹⁾ の割合」は表 46 のとおりであり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された閾値有効率 (30.7%²²⁾) を上回った。

表 46 LBM の維持・増加が認められた被験者の割合 (FAS)

	本薬 100 mg 群 (49 例)
割合% (例数) [95%信頼区間] ^{a)}	63.3 (31) [48.3, 76.6]

a) Clopper-Pearson 正確法による信頼区間

安全性について、有害事象 79.6% (39/49 例)、副作用は 42.9% (21/49 例) に認められた。5%以上に認められた有害事象とその発現割合は、「倦怠感」、「下痢」及び「脱毛症」10.2% (5/49 例)、「 γ -GTP 増加」、「上咽頭炎」、「高血圧」、「悪心」及び「末梢性浮腫」8.2% (4/49 例)、「心電図 QRS 群延長」、「高血糖」、「口内炎」、「上気道感染」及び「末梢性ニューロパチー」6.1% (3/49 例) であった。5%以上に認められた副作用は、「 γ -GTP 増加」8.2% (4/49 例)、「高血糖」及び「心電図 QRS 群延長」6.1% (3/49 例) であった。

死亡例は、6 例（全て「がんの自然経過」）に認められたが、いずれも死亡の原因となった有害事象で

²⁰⁾ 「除外基準に抵触することが判明」、「Grade3 以上かつコントロール不良の腹水貯留が認められた」、「食物、経口剤の経口摂取、消化吸収ができない又は影響する疾患を発症した」及び「原疾患の悪化」各 1 例

²¹⁾ LBM のベースラインからの変化量が一度も 0 未満にならなかった被験者。

²²⁾ 国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)、海外第 II 相試験 (RC-1291-203 及び RC-1291-205)、海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301) 及び海外第 III 相試験 (HT-ANAM-302) の 5 試験におけるプラセボ群の成績を参考に設定された。

※海外臨床試験は、海外第 II 相試験 (RC-1291-203 及び RC-1291-205) を除き、非小細胞肺癌のがん悪液質患者を対象に本薬 100 mg を 1 日 1 回、朝食前及び空腹時に 12 週間経口投与された。海外第 II 相試験 (RC-1291-203 及び RC-1291-205) では、種々のがん患者を対象に本薬 100 mg を 1 日 1 回、朝食前及び空腹時に 12 週間経口投与された。

はなかった。

重篤な有害事象は5例（「食道静脈瘤出血」、「薬物過敏症」、「肺感染」、「糖尿病」及び「2型糖尿病」各1例）に認められ、このうち重篤な副作用は「糖尿病」及び「2型糖尿病」であり、転帰はいずれも回復であった。

投与中止に至った有害事象は5例（「倦怠感」、「上室性期外収縮」、「倦怠感・無力症」、「心電図QRS群延長」及び「2型糖尿病」各1例）に認められ、転帰は「倦怠感」の1例が未回復、その他は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性及び本薬の臨床的意義について

① 欧米における本薬の開発状況について

申請者は、欧米における本薬の臨床試験結果と開発状況について、以下のように説明した。

欧米において2つの海外第III相試験（HT-ANAM-301²³⁾及びHT-ANAM-302²⁴⁾）を実施した。主要評価項目は、Co-primary endpointが設定された。主要評価項目の一つとして、がん悪液質に対する治療介入の目的は、骨格筋や臓器組織から構成されるLBMの減少を阻止することであることから「LBM」が設定され、もう一つの主要評価項目として、LBMの増加が運動機能の改善に寄与することを直接的に評価するために「握力」が設定された。実施された2つの海外第III相試験（HT-ANAM-301及びHT-ANAM-302）のいずれにおいても、主要評価項目の一つである「LBMのベースラインからの12週間の平均変化量」はプラセボ群に対する本薬100mg群の有意差が認められたものの、もう一つの主要評価項目である「握力のベースラインからの12週間の平均変化量」はプラセボ群に対する本薬100mg群の有意差が認められなかった。

本薬の導入元のヘルシン社は、

また、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）の医薬品委員会（CHMP）において、主要評価項目が達成されなかった臨床試験成績を主要なデータとすることの妥当性について説明を求められ、ヘルシン社は本薬の臨床的意義を説明したが、Negative opinionが出され、EMAでは承認に至っていない。ヘルシン社は、欧米で本薬の承認を取得するために、FDA及びEMAとの協議を経て、主要評価項目を「体重の増加」及び「食欲の改善」と設定した2つの海外第III相試験（ANAM-17-20及びANAM-17-21）²⁵⁾を新たに実施中である。

申請者は、欧米において実施された2つの海外第III相試験（HT-ANAM-301及びHT-ANAM-302）は、

²³⁾ 非小細胞肺癌のがん悪液質患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的でプラセボ又は本薬100mgを1日1回12週間経口投与された。2つの主要評価項目のうち「除脂肪体重のベースラインからの12週間の平均変化量」は有意差が認められたが（プラセボ群-0.47kg、本薬100mg群0.99kg（ $p<0.001$ ））、「握力のベースラインからの12週間の平均変化量」は有意差が認められなかった（プラセボ群-1.58kg、本薬100mg群-1.10kg（ $p=0.148$ ））。

²⁴⁾ 非小細胞肺癌のがん悪液質患者に対する本薬の有効性及び安全性を検討する目的でプラセボ又は本薬100mgを1日1回12週間経口投与された。2つの主要評価項目のうち「除脂肪体重のベースラインからの12週間の平均変化量」は有意差が認められたが（プラセボ群-0.98kg、本薬100mg群0.65kg（ $p<0.001$ ））、「握力のベースラインからの12週間の平均変化量」は有意差が認められなかった（プラセボ群-0.95kg、本薬100mg群-1.49kg（ $p=0.648$ ））。

²⁵⁾ 2つの海外第III相試験（ANAM-17-20及びANAM-17-21）は、非小細胞肺癌のがん悪液質患者を対象とし、プラセボ又は本薬100mgを1日1回24週間経口投与。

しているように、主要評価項目の一つである握力においてプラセボ群に対する本薬 100 mg 群の有効性が検証されていないが、本薬 100 mg 群はプラセボ群と比較して LBM を有意に増加させ、探索的ではあるものの食欲不振の改善は示されていることから、本薬の一定の臨床的意義が示されたと考えている。

② 国内臨床試験における LBM の結果について

申請者は、国内臨床試験における LBM の結果について、以下のように説明した。

非小細胞肺癌のがん悪液質患者を対象とした国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) では、主要評価項目である「LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量」について、本薬 100 mg 群とのプラセボ群の差 (本薬 100 mg 群－プラセボ群) の最小二乗平均値 [95 %信頼区間] は 1.56 [1.11, 2.00] kg であり、本薬 100 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示された (7.2、表 41)。また、大腸癌、胃癌又は膵癌のがん悪液質患者を対象とした国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) では、主要評価項目である「LBM の維持・増加が認められた被験者の割合」は 63.3 [48.3, 76.6] %であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値有効率 (30.7%) を上回ったことから、本薬 100 mg 群の有効性が期待できる。

患者背景別の LBM の結果は表 47 のとおりであり、特定の集団で本薬の有効性が低くなる傾向は認められなかった。

表 47 国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) 及び国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) の患者背景別の有効性 (FAS)

主要評価項目		国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)	国内第 III 相試験 (ONO-7643-05)
		LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量 本薬 100 mg 群とプラセボ群との群間差 ^{a)} (kg) [95%信頼区間]	LBM の維持・増加が認められた 被験者の割合 本薬 100 mg 群 (49 例)
性別	男性	1.70 [1.15, 2.26] (プラセボ群 54 例、本薬 100 mg 群 49 例)	51.7 (15/29 例)
	女性	1.35 [0.68, 2.02] (プラセボ群 29 例、本薬 100 mg 群 24 例)	80.0 (16/20 例)
年齢	65 歳未満	1.61 [0.72, 2.49] (プラセボ群 28 例、本薬 100 mg 群 24 例)	63.2 (12/19 例)
	65 歳以上	1.48 [0.95, 2.02] (プラセボ群 55 例、本薬 100 mg 群 49 例)	63.3 (19/30 例)
BMI	20 kg/m ² 未満	1.66 [1.14, 2.17] (プラセボ群 51 例、本薬 100 mg 群 42 例)	67.7 (21/31 例)
	20 kg/m ² 以上	1.72 [0.86, 2.58] (プラセボ群 32 例、本薬 100 mg 群 31 例)	55.6 (10/18 例)
ベースラインでの 体重減少の程度	5%以上 10%以下	1.65 [1.11, 2.19] (プラセボ群 49 例、本薬 100 mg 群 44 例)	57.7 (15/26 例)
	10%超	1.36 [0.58, 2.14] (プラセボ群 34 例、本薬 100 mg 群 29 例)	69.6 (16/23 例)
がんの種類	大腸癌		61.5 (24/39 例)
	胃癌		40.0 (2/5 例)
	膵癌		100 (5/5 例)
投与期における 癌に対する薬物療法の有無	無	2.62 [1.31, 3.93] (プラセボ群 16 例、本薬 100 mg 群 11 例)	50.0 (4/8 例)
	有	1.53 [1.03, 2.02] (プラセボ群 67 例、本薬 100 mg 群 62 例)	65.9 (27/41 例)

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

また、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) 及び国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) の各評価時期における LBM のベースラインからの変化量は、図 1 及び図 2 のとおりであった。いずれの試験においても本薬 100 mg 群において投与期 3 週目から LBM の増加が認められ、LBM の経時的な増加は認められないものの、投与期を通して維持された。

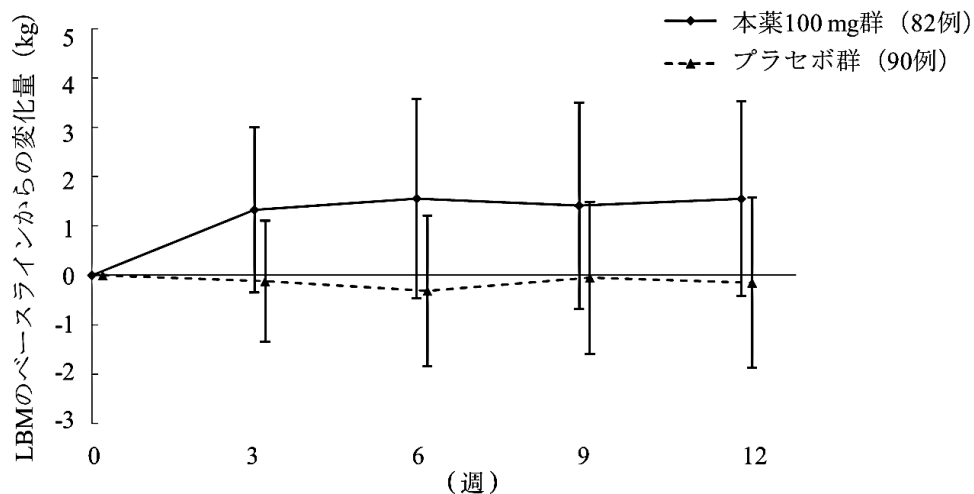


図1 国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-04）の各評価時期におけるLBMのベースラインからの変化量（kg）（FAS）

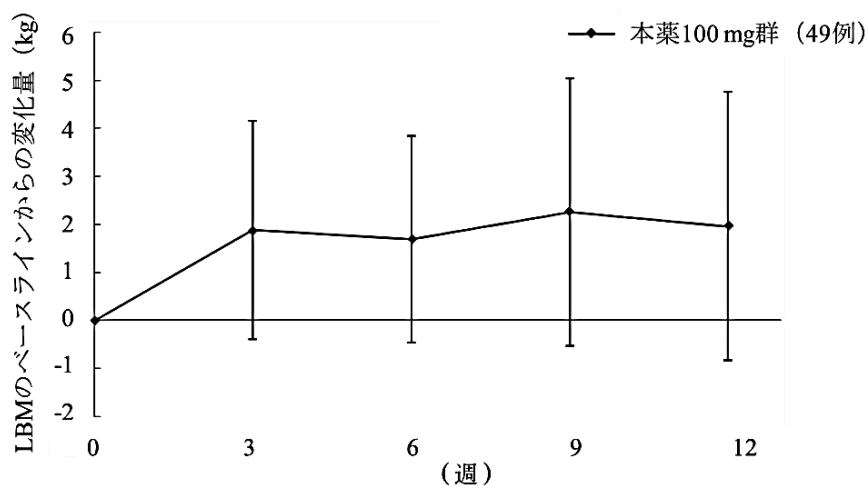


図2 国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05）の各評価時期におけるLBMのベースラインからの変化量（kg）（FAS）

以上より、非小細胞肺癌のがん悪液質患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-04）及び大腸癌、胃癌又は膵癌のがん悪液質患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05）の成績から、本薬投与によりLBMの増加が確認されたことから、本薬の一定の臨床的意義が示されたと考える。

③ 国内臨床試験におけるLBM以外の結果について

申請者は、国内臨床試験におけるLBM以外の結果について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-04）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05）では、副次評価項目としてQOLについてQOL-ACD²⁶⁾（The QOL Questionnaire for Cancer Patients Treated with Anticancer Drugs）を用いて評価した。QOL-ACDの合計得点のベースラインからの12週間の平均変化量は表48のとおりであり、いずれの試験においても本薬投与によりベースラインからの変化は認められなかった。

²⁶⁾ 主に4つの観点（機能的、身体的、精神的、心理社会的）に関する合計22の質問項目について、1～5の尺度で過去数日間の患者の状態を評価する自己評価尺度。

表 48 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)

	国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)		国内第 III 相試験 (ONO-7643-05)
	プラセボ群 (89 例)	本薬 100 mg 群 (79 例)	本薬 100 mg 群 (49 例)
ベースラインからの 12 週間の平均変化量 (点) (最小二乗平均値±標準誤差)	0.0±1.0	-0.3±1.0	0.0±1.5
プラセボ群との群間差 ^{a)} (点) [95%信頼区間]	—	-0.3 [-2.9, 2.3]	

a) 投与群、時点 (週) 及び体重減少の程度 (5%以上 10%以下、10%超) を因子とし、ベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析

なお、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) 及び国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) において、QOL-ACD の食欲関連質問項目²⁷⁾ のベースラインからの 12 週間の平均変化量は表 49 のとおりであり、本薬 100 mg 群ではプラセボ群に比べ食欲が改善する傾向が認められた。

表 49 QOL-ACD の食欲関連項目^{a)}のベースラインからの 12 週間の平均変化量 (FAS)

	国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)		国内第 III 相試験 (ONO-7643-05)
	プラセボ群 (89 例)	本薬 100 mg 群 (79 例)	本薬 100 mg 群 (49 例)
ベースラインからの 12 週間の平均変化量 (点) (最小二乗平均値±標準誤差)	0.3±0.1	0.7±0.1	0.6±0.1
プラセボ群との群間差 ^{b)} (点) [95%信頼区間]	—	0.4 [0.2, 0.6]	

a) 質問項目 8 「食欲はありましたか」

b) 投与群、時点 (週) 及び体重減少の程度 (5%以上 10%以下、10%超) を因子とし、ベースライン値を共変量とした反復測定データに対する共分散分析

その他の国内外の臨床試験において現時点で LBM 以外の指標で本薬の有効性を検証した臨床試験成績はない。有効性についてさらに情報を取得するため、現在、新たな国内第 III 相試験 (ONO-7643-06) を実施中である。国内第 III 相試験 (ONO-7643-06) は、実施可能性を考慮し非盲検非対照試験としたが、海外で新たに実施中の第 III 相試験 (ANAM-17-20 及び ANAM-17-21) を参考に、同様の主要評価項目 (体重及び食欲) 及び試験期間 (24 週間) とした (7.R.5 参照)。国内第 III 相試験 (ONO-7643-06) の結果については、速やかに機構に報告する。

機構は、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) 及び国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) において、本薬投与による LBM の増加が認められたこと、十分にバリデートされた評価ではないものの食欲関連の QOL の改善傾向が認められたこと等を勘案すると、試験の対象とされたがん悪液質に対する本薬の一定の臨床的意義は示されたと考える。ただし、製造販売後に、現在実施中の国内第 III 相試験 (ONO-7643-06) の結果の確認が必要と考える。

なお、本薬の臨床的位置付けと投与対象については、7.R.3 において別途議論する。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 の検討の結果、がん悪液質に対する本薬の一定の臨床的意義を踏まえると安全性は許容可能と考えるが、製造販売後調査等において本薬の安全性情報を収集する必要があると考える。

²⁷⁾ 質問項目 8 「食欲はありましたか」を食欲関連質問項目とした。

7.R.2.1 有害事象の発現状況について

申請者は、主な臨床試験における本薬の安全性について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) 及び国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) の有害事象等の発現状況の概要は、表 50 のとおりであった。国内第 II 相試験 (ONO-7643-03) 及び国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) において、プラセボ群と比較して本薬群で副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び死亡で大きな差はなかった。また、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) と国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) の本薬 100 mg 群で異なる傾向はなかった。

表 50 主な国内臨床試験における有害事象等の概要

	国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)			国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)		国内第 III 相試験 (ONO-7643-05)
	プラセボ群 (58 例)	本薬 50 mg 群 (65 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)	プラセボ群 (90 例)	本薬 100 mg 群 (83 例)	本薬 100 mg 群 (49 例)
有害事象	100 (58)	93.8 (61)	96.4 (53)	81.1 (73)	89.2 (74)	79.6 (39)
副作用	20.7 (12)	38.5 (25)	52.7 (29)	22.2 (20)	41.0 (34)	42.9 (21)
重篤な有害事象	50.0 (29)	40.0 (26)	30.9 (17)	8.9 (8)	19.3 (16)	10.2 (5)
重篤な副作用	6.9 (4)	4.6 (3)	0 (0)	0 (0)	2.4 (2)	4.1 (2)
投与中止に至った有害事象	10.3 (6)	21.5 (14)	23.6 (13)	2.2 (2)	3.6 (3)	10.2 (5)
投与中止に至った副作用	3.4 (2)	6.2 (4)	9.1 (5)	1.1 (1)	2.4 (2)	10.2 (5)
死亡	20.7 (12)	12.3 (8)	10.9 (6)	12.2 (11)	7.2 (6)	12.2 (6)

発現割合 (%) (例数)

7.R.2.2 患者背景別の安全性について

申請者は、主な患者背景別の副作用の発現割合について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) 及び国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) における背景因子別の副作用の発現割合は表 51 のとおりであった。各集団の例数に限りがあるものの、特段問題となる傾向はなかった。

表 51 主な国内臨床試験における主な患者背景別の副作用

	国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)			国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)		国内第 III 相試験 (ONO-7643-05)
	プラセボ群 (58 例)	本薬 50 mg 群 (65 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)	プラセボ群 (90 例)	本薬 100 mg 群 (83 例)	本薬 100 mg 群 (49 例)
性別						
男	15.8 (6/38 例)	38.0 (19/50 例)	48.6 (17/35 例)	24.6 (14/57 例)	39.7 (23/58 例)	48.3 (14/29 例)
女	30.0 (6/20 例)	40.0 (6/15 例)	60.0 (12/20 例)	18.2 (6/33 例)	44.0 (11/25 例)	35.0 (7/20 例)
年齢						
65 歳未満	11.5 (3/26 例)	32.4 (11/34 例)	39.1 (9/23 例)	23.3 (7/30 例)	19.2 (5/26 例)	47.4 (9/19 例)
65 歳以上	28.1 (9/32 例)	45.2 (14/31 例)	62.5 (20/32 例)	21.7 (13/60 例)	50.9 (29/57 例)	40.0 (12/30 例)
BMI						
20 kg/m ² 未満	22.9 (8/35 例)	30.8 (12/39 例)	48.3 (14/29 例)	25.0 (14/56 例)	40.9 (18/44 例)	38.7 (12/31 例)
20 kg/m ² 以上	17.4 (4/23 例)	50.0 (13/26 例)	57.7 (15/26 例)	17.6 (6/34 例)	41.0 (16/39 例)	50.0 (9/18 例)
ベースラインでの体重減少の程度						
5%以上 10%以下 ^{a)}	22.2 (8/36 例)	39.5 (15/38 例)	55.3 (21/38 例)	19.2 (10/52 例)	36.0 (18/50 例)	46.2 (12/26 例)
10%超 ^{a)}	18.2 (4/22 例)	37.0 (10/27 例)	47.1 (8/17 例)	26.3 (10/38 例)	48.5 (16/33 例)	39.1 (9/23 例)
投与期における癌に対する治療の有無						
無	22.2 (2/9 例)	38.5 (5/13 例)	80.0 (8/10 例)	15.8 (3/19 例)	66.7 (12/18 例)	50.0 (4/8 例)
有	20.4 (10/49 例)	38.5 (20/52 例)	46.7 (21/45 例)	23.9 (17/71 例)	33.8 (22/65 例)	41.5 (17/41 例)
がんの種類						
大腸癌						48.7 (19/39 例)
胃癌						20.0 (1/5 例)
膵癌						20.0 (1/5 例)

発現割合 (%) (発現例数 / 各集団の例数)

a) 国内第 II 相試験 (ONO-7643-03) は 5%以上 10%未満、10%以上で区分した

機構は、国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) 及び国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) において、各集団の例数は限られていることに留意する必要があるものの、特定の患者集団で本薬の副作用の発現割合が上昇する傾向はないことを確認した。引き続き製造販売後調査等において、患者背景別の安全性について情報収集する必要があると考える。

7.R.2.3 重要な有害事象について

申請者は、本薬の臨床試験で比較的多く認められた有害事象、非臨床薬理試験成績、毒性試験成績等を踏まえ、特に注意すべき有害事象を中心に、以下の検討を行った。

7.R.2.3.1 心機能への影響について

申請者は、本薬投与による心機能への影響について以下のように説明した。

本薬は電位性ナトリウムチャネル阻害作用を有していることから、国内外の主な臨床試験における心血管イベントに関連する有害事象及び心電図異常に関連する有害事象等を中心に検討した。

国内第 II 相試験 (ONO-7643-03) では、心血管イベントに関連する有害事象は、プラセボ群 19.0% (11/58 例)、本薬 50 mg 群 13.8% (9/65 例) 及び本薬 100 mg 群 12.7% (7/55 例) に認められた。本薬 50 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は「末梢性浮腫」及び「浮腫」(各 3 例)、本薬 100 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は「末梢性浮腫」(4 例)であった。重症度は本薬 50 mg 群で認められた「麻痺」(1 例)は Grade4 と判断されたが、本薬との因果関係は否定された。それ以外の認められた有害事象は Grade2 以下であった。心血管イベントに関連する副作用は、プラセボ群 1.7% (1/58 例)、本薬 50 mg 群 3.1% (2/65 例) 及び本薬 100 mg 群 0% (0/55 例) に認められた。心血管イベントに関連する重篤な副作用及び投与中止に至った副作用はなかった。また、心電図異常に関連する有害事象は、プラセボ群 8.6% (5/58 例)、本薬 50 mg 群 10.8% (7/65 例) 及び本薬 100 mg 群 18.2% (10/55 例) に認められた。本薬 50 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は「動悸」(2 例)、本薬 100 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は「動悸」(3 例)、「頻脈」、「心室性期外収縮」及び「第一度房室ブロック」(各 2 例)であった。重症度はいずれも Grade2 以下であった。心電図異常に関連する副作用は、プラセボ群 0% (0/58 例)、本薬 50 mg 群 4.6% (3/65 例) 及び本薬 100 mg 群 7.3% (4/55 例) に認められた。投与中止に至った副作用は 1 例(「頻脈」)に認められたが、転帰は無処置で回復であった。心電図異常に関連する重篤な副作用はなかった。

国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) では、心血管イベントに関連する有害事象は、プラセボ群 2.2% (2/90 例) 及び本薬 100 mg 群 16.9% (14/83 例) に認められた。本薬 100 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は、「末梢性浮腫」(10 例)及び「浮腫」(3 例)であった。重症度はいずれも Grade2 以下であった。心血管イベントに関連する副作用は、プラセボ群 0% (0/90 例) 及び本薬 100 mg 群 6.0% (5/83 例) に認められた。心血管イベントに関連する重篤な副作用及び投与中止に至った副作用はなかった。また、心電図異常に関連する有害事象は、プラセボ群 2.2% (2/90 例) 及び本薬 100 mg 群 12.0% (10/83 例) に認められた。本薬 100 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は、「第一度房室ブロック」(5 例)、「動悸」及び「頻脈」(各 2 例)であった。重症度は本薬 100 mg 群で認められた「意識消失」(1 例)は Grade3 と判断され、副作用とされた。当該症例は投与中止とされたが、転帰は無処置で回復であった。それ以外の認められた有害事象は Grade2 以下であった。心電図異常に関連する副作用は、プラセボ群 2.2% (2/90 例) 及び本薬 100 mg 群 9.6% (8/83 例) に認められた。心電図異常に関連する重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は、「意識消失」の 1 例以外はなかった。

国内第 III 相試験（ONO-7643-05）では、心血管イベントに関連する有害事象は 14.3%（7/49 例）に認められた。2 例以上に認められた心血管イベントに関連する有害事象は「末梢性浮腫」（4 例）及び「浮腫」（2 例）であった。重症度はいずれも Grade2 以下であった。心血管イベントに関連する副作用及び投与中止に至った副作用はなかった。心電図異常に関連する有害事象は 10.2%（5/49 例）に認められ、いずれも副作用とされた。2 例以上に認められた心電図異常に関連する有害事象は「心電図 QRS 群延長」（3 例）であった。重症度はいずれも Grade2 以下であった。投与中止に至った副作用は 2 例（「心電図 QRS 群延長」及び「上室性期外収縮」）に認められたが、転帰はいずれも無処置で回復であった。心電図異常に関連する重篤な副作用はなかった。

海外では、海外第 I 相試験（HT-ANAM-112²⁸⁾ 及び HT-ANAM-113）において、本薬 300 mg 及び本薬 400 mg の単回投与時に PR 間隔及び QRS 幅の延長が認められた。いずれも一過性であり、臨床的に重大ではないと判断された。

海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302）の併合解析では、心血管イベントに関連する有害事象は、プラセボ群 3.7%（12/322 例）及び本薬 100 mg 群 6.3%（41/650 例）に、副作用はプラセボ群 0.3%（1/322 例）及び本薬 100 mg 群 0.5%（3/650 例）に認められた。重症度は本薬 100 mg 群で認められた副作用「虚血性心筋症」（1 例）は Grade4 と判断され、投与中止により転帰は回復したが後遺症ありであった。心電図異常に関連する有害事象は、プラセボ群 5.6%（18/322 例）及び本薬 100 mg 群 4.3%（28/650 例）に、副作用はプラセボ群 0%（0/322 例）及び本薬 100 mg 群 0.2%（1/650 例）認められた。重症度は本薬 100 mg 群で認められた有害事象「心房細動」2 例及び「発作性頻脈」（1 例）は Grade3 と判断されたが、本薬との因果関係は否定された。

以上より、いずれの試験でも心血管イベントに関連する有害事象及び心電図異常に関連する有害事象の発現割合は本薬 100 mg 群でプラセボ群より高かったが、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は少なかった。本薬の刺激伝導抑制作用による不整脈の発症のリスクを踏まえると、I 群抗不整脈薬を参考に添付文書での注意喚起をすることが必要と考える。ただし、国内外の臨床試験において、本薬 100 mg 群では抗不整脈薬のような重大な心血管リスクは認められていないことから、I 群抗不整脈薬の添付文書にある、頻回の患者の状態観察や投与開始時の入院は不要と考える。

機構は、国内第 II 相試験（ONO-7643-03）、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）、国内第 III 相試験（ONO-7643-05）及び海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302）において、心血管イベントに関連する有害事象及び心電図異常に関連する有害事象の発現状況が本薬 100 mg 群でプラセボ群より高い傾向にあり、重篤な副作用も認められた。本薬の刺激伝導抑制作用による不整脈の発症のリスクを踏まえると、本薬の添付文書において、I 群抗不整脈薬を参考に注意喚起を設定することは妥当と考える。また、引き続き製造販売後調査等において、本薬投与時の心機能に関連する有害事象の発現状況等について情報収集する必要がある。

7.R.2.3.2 血糖上昇について

申請者は、本薬投与による血糖上昇について以下のように説明した。

本薬はグレリン受容体アゴニストであり、血糖値の上昇を引き起こす可能性を有していることから、国内外の主な臨床試験における血糖上昇に関連する有害事象等を中心に検討した。

²⁸⁾ 健康成人を対象に本薬の安全性を検討する目的でプラセボ又は本薬 150 mg、200 mg、300 mg 又は 400 mg を単回経口投与された。

国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) 及び国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) における血糖値の推移は表 52 のとおりであった。国内第 II 相試験 (ONO-7643-03) 及び国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) では、プラセボ群と比較して本薬投与群において空腹時血糖の上昇傾向が認められた。国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) においても同様に、本薬投与により空腹時血糖の上昇傾向が認められた。

表 52 主な国内臨床試験における空腹時血糖値の推移 (mg/dL)

	国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)			国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)		国内第 III 相試験 (ONO-7643-05)
	プラセボ群 (58 例)	本薬 50 mg 群 (65 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)	プラセボ群 (90 例)	本薬 100 mg 群 (83 例)	本薬 100 mg 群 (49 例)
ベースライン	100.6±15.7 (56)	102.6±16.6 (65)	105.0±22.8 (55)	99.2±13.6 (89)	99.3±19.4 (83)	106.0±21.3 (48)
投与 3 週	—	—	—	99.3±15.7 (87)	114.4±31.5 (76)	129.1±54.4 (45)
投与 4 週	100.3±14.5 (54)	110.3±24.6 (57)	122.0±51.6 (49)	—	—	—
投与 6 週	—	—	—	101.1±20.8 (76)	110.5±27.5 (71)	121.6±38.8 (41)
投与 8 週	103.4±20.1 (47)	113.0±30.7 (46)	112.0±24.5 (36)	—	—	—
投与 9 週	—	—	—	102.7±22.3 (71)	109.4±23.3 (62)	121.0±32.9 (35)
投与 12 週	105.2±23.3 (42)	107.9±27.1 (37)	102.6±18.4 (30)	97.5±17.5 (64)	108.9±30.9 (58)	111.0±21.5 (31)

平均値±標準偏差、括弧内は各時点の例数

国内第 II 相試験 (ONO-7643-03) では、血糖上昇に関連する有害事象は、プラセボ群 20.7% (12/58 例)、本薬 50 mg 群 24.6% (16/65 例) 及び本薬 100 mg 群 30.9% (17/55 例) に認められた。本薬 50 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は「グリコヘモグロビン増加」、「高血糖」(各 4 例)、「血中ブドウ糖増加」、「血中トリグリセリド増加」及び「脱水」(各 3 例)、「糖尿病」及び「血中コレステロール増加」(各 2 例) 及び本薬 100 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は「グリコヘモグロビン増加」(11 例)、「血中ブドウ糖増加」(10 例)、「尿中ブドウ糖陽性」(5 例)、「高血糖」及び「糖尿病」(各 3 例) であった。重症度は本薬 50 mg 群で認められた「高血糖」、「血中ブドウ糖増加」及び「脱水」(各 1 例) 及び本薬 100 mg 群で認められた「高血糖」(3 例) 及び「血中ブドウ糖増加」(1 例) は Grade3 と判断された。それ以外の認められた有害事象は Grade2 以下であった。血糖上昇に関連する副作用は、プラセボ群 1.7% (1/58 例)、本薬 50 mg 群 10.8% (7/65 例) 及び本薬 100 mg 群 23.6% (13/55 例) に認められた。本薬 50 mg 群で認められた「高血糖」及び「脱水」(各 1 例) は重篤な副作用とされた。投与中止に至った副作用は本薬 50 mg 群で 1 例(「脱水」、本薬 100 mg 群で 3 例(「高血糖」2 例、「2 型糖尿病」及び「血中コレステロール増加」1 例、重複あり)に認められたが、1 例の軽快を除き、いずれも転帰は回復であった。

国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) では、血糖上昇に関連する有害事象は、プラセボ群 6.7% (6/90 例) 及び本薬 100 mg 群 16.9% (14/83 例) に認められた。本薬 100 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は、「糖尿病」(4 例)、「高血糖」(3 例)、「グリコヘモグロビン増加」、「耐糖能障害」(各 2 例) であった。重症度は、「意識消失」、「高血糖」及び「耐糖能障害」(各 1 例) は Grade3 と判断された。それ以外の有害事象は Grade2 以下であった。血糖上昇に関連する副作用は、プラセボ群 3.3% (3/90 例) 及び本薬 100 mg 群 12.0% (10/83 例) に認められた。本薬 100 mg 群で重篤な副作用が 1 例(「意識消失」)に認められ、投与中止とされたが、転帰は無処置で回復であった。

国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) では、血糖上昇に関連する有害事象は 14.3% (7/49 例) に認められ、いずれも副作用とされた。2 例以上に認められた血糖上昇に関連する有害事象は「高血糖」(3 例) 及び「糖尿病」(2 例) であった。重症度は、「糖尿病」(2 例) 及び「2 型糖尿病」(1 例) は Grade3 と判断された。それ以外の有害事象は Grade2 以下であった。重篤な副作用(「2 型糖尿病」)が認められた 1 例は、投与中止とされたが、転帰はインスリンの投与等により回復であった。

海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302）の併合解析では、血糖上昇に関連する有害事象は、プラセボ群 8.1%（26/322 例）及び本薬 100 mg 群 16.2%（105/650 例）に、副作用はプラセボ群 3.4%（11/322 例）及び本薬 100 mg 群 6.5%（42/650 例）に認められた。重症度は本薬 100 mg 群で認められた副作用「高トリグリセリド血症」（1 例）は Grade4、「高血糖」（5 例）、「血中ブドウ糖増加」、「糖尿病」及び「コントロール不良の糖尿病」（各 1 例）は Grade3 と判断され、投与中止又は経口血糖降下薬の投与等により転帰は回復であった。

以上より、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、添付文書において、コントロール不良な糖尿病患者は本薬を慎重に投与すること、血糖値や尿糖の測定を行うこと等を注意喚起する必要があると考える。

機構は、国内第 II 相試験（ONO-7643-03）、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）、国内第 III 相試験（ONO-7643-05）及び海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302）において、血糖上昇に関連する有害事象が本薬 100 mg 群でプラセボ群より高い傾向にあり、Grade3 以上の副作用や重篤な副作用が認められたことを確認した。本薬投与後は血糖値等の測定を行うなど観察を十分に行い、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必要がある。また、引き続き製造販売後調査等において、本薬投与時の血糖上昇に関連する有害事象の発現状況等について情報収集する必要がある。

7.R.2.3.3 肝機能への影響について

申請者は、本薬投与による肝機能障害について以下のように説明した。

国内第 II 相試験（ONO-7643-03）では、肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群 27.6%（16/58 例）、本薬 50 mg 群 16.9%（11/65 例）及び本薬 100 mg 群 25.5%（14/55 例）に認められた。本薬 50 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は「AST 増加」、「ALT 増加」（各 8 例）、「 γ -GTP 増加」（6 例）及び「血中アルカリホスファターゼ増加」（3 例）、本薬 100 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は「 γ -GTP 増加」（10 例）、「血中アルカリホスファターゼ増加」（7 例）、「AST 増加」、「ALT 増加」（各 6 例）及び「血中ビリルビン増加」（2 例）であった。重症度は本薬 50 mg 群で認められた「AST 増加」、「ALT 増加」（各 1 例）及び本薬 100 mg 群で認められた「 γ -GTP 増加」（2 例）及び「ALT 増加」（1 例）は Grade3 と判断され、本薬 100 mg 群で認められた「 γ -GTP 増加」及び「ALT 増加」（各 1 例）は副作用とされた。それ以外の認められた有害事象は Grade2 以下であった。肝機能障害に関連する副作用は、プラセボ群 3.4%（2/58 例）、本薬 50 mg 群 4.6%（3/65 例）及び本薬 100 mg 群 9.1%（5/55 例）に認められた。肝機能障害に関連する重篤な副作用はなかった。

国内第 II 相試験（ONO-7643-04）では、肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群 4.4%（4/90 例）及び本薬 100 mg 群 10.8%（9/83 例）に認められた。本薬 100 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は、「 γ -GTP 増加」（5 例）及び「肝機能異常」（3 例）であった。重症度はいずれも Grade2 以下であった。肝機能障害に関連する副作用は、プラセボ群 1.1%（1/90 例）及び本薬 100 mg 群 3.6%（3/83 例）に認められた。肝機能障害に関連する重篤な副作用及び投与中止に至った副作用はなかった。

国内第 III 相試験（ONO-7643-05）では、肝機能障害に関連する有害事象は 10.2%（5/49 例）、副作用は 8.2%（4/49 例）に認められた。2 例以上に認められた肝機能障害に関連する有害事象は「 γ -GTP 増加」（4 例）であった。重症度は「 γ -GTP 増加」（1 例）は Grade3 と判断されたが、無処置で回復した。それ以外の認められた有害事象は Grade2 以下であった。肝機能障害に関連する副作用及び投与中止に至った副作用はなかった。

海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302) の併合解析では、肝機能障害に関連する有害事象は、プラセボ群 10.9% (35/322 例) 及び本薬 100 mg 群 13.7% (89/650 例) に、副作用はプラセボ群 1.2% (4/322 例) 及び本薬 100 mg 群 0.8% (5/650 例) に認められた。重症度は本薬 100 mg 群で認められた「AST 増加」(7 例)、「 γ -GTP 増加」(2 例)、「ALT 増加」、「INR 増加」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」(各 1 例)は Grade3 と判断された。

機構は、国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)、国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) 及び海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302) において、肝機能障害に関連する重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかったことを確認した。しかしながら、国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) において、肝機能障害に関連する副作用はプラセボ群に比較して本薬群で高い傾向であり、また、国内第 II 相試験 (ONO-7643-03) において本薬が投与された 2 例で Grade3 の副作用 (「ALT 増加」及び「 γ -GTP 増加」) が認められた。したがって、添付文書において、肝機能障害に関する注意喚起するとともに、引き続き製造販売後調査等において、本薬投与時の肝機能障害に関連する有害事象の発現状況等について情報収集する必要があると考える。

7.R.2.3.4 浮腫について

申請者は、臨床試験において比較的多く認められた浮腫について以下のように説明した。

国内第 II 相試験 (ONO-7643-03) では、浮腫に関連する有害事象は、プラセボ群 17.2% (10/58 例)、本薬 50 mg 群 10.8% (7/65 例) 及び本薬 100 mg 群 12.7% (7/55 例) に認められた。本薬 50 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は「末梢性浮腫」及び「浮腫」(各 3 例)、「胸水」(2 例) 及び本薬 100 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は「末梢性浮腫」(4 例) 及び「リンパ浮腫」(2 例) であった。重症度は本薬 50 mg 群で認められた「心嚢液貯留」及び「胸水」(各 1 例)は Grade5、本薬 100 mg 群で認められた「リンパ浮腫」(1 例)は Grade3 と判断されたが、本薬との因果関係は否定された。それ以外の認められた有害事象は Grade2 以下であった。浮腫に関連する副作用は、プラセボ群 0% (0/58 例)、本薬 50 mg 群 1.5% (1/65 例) 及び本薬 100 mg 群 0% (0/55 例) に認められた。重篤な副作用、投与中止に至った副作用はなかった。

国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) では、浮腫に関連する有害事象は、プラセボ群 1.1% (1/90 例) 及び本薬 100 mg 群 16.9% (14/83 例) に認められた。本薬 100 mg 群で 2 例以上に認められた有害事象は、「末梢性浮腫」(10 例) 及び「浮腫」(3 例) であった。重症度はいずれも Grade2 以下であった。浮腫に関連する副作用は、プラセボ群 0% (0/90 例) 及び本薬 100 mg 群 6.0% (5/83 例) に認められた。重篤な副作用、投与中止に至った副作用はなかった。

国内第 III 相試験 (ONO-7643-05) では、浮腫に関連する有害事象は 12.2% (6/49 例) に認められた。2 例以上に認められた浮腫に関連する有害事象は「末梢性浮腫」(4 例) 及び「浮腫」(2 例) であり、重症度はいずれも Grade2 以下で副作用とされた事象はなかった。

海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302) の併合解析では、浮腫に関連する有害事象は、プラセボ群 3.7% (12/322 例) 及び本薬 100 mg 群 5.2% (34/650 例) に、副作用はプラセボ群 0.3% (1/322 例) 及び本薬 100 mg 群 0.5% (3/650 例) に認められた。重症度は本薬 100 mg 群で認められた「心嚢液貯留」(2 例) 及び「末梢性浮腫」(1 例)は Grade3 と判断されたが、本薬との因果関係は否定された。

機構は、国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)、国内第 III 相試験 (ONO-

7643-05) 及び海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302) において、浮腫に関連する重篤な有害事象は少なく、臨床的大きな問題となる事象は認められていないことを確認した。ただし、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) ではプラセボ群に比べ本薬群で浮腫に関連する有害事象の発現割合が高いこと、臨床試験では浮腫に留意が必要なドレナージが必要となる腹水、胸水、心嚢液貯留又は利尿剤等の治療を要する患者は除外されていたことから、浮腫の発現には注意が必要であり、製造販売後調査等において、引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.3.5 腫瘍への影響について

申請者は、本薬投与による腫瘍への影響について以下のように説明した。

本薬は、IGF-1 を上昇させ、IGF-1 は腫瘍増殖を促進することが報告されている (3.R.2 参照)。国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) 及び海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302) において、本薬を 12 週間経口投与したときの総合効果における腫瘍の増悪率²⁹⁾ は、表 53 のとおりであり、本薬投与による腫瘍増殖は認められなかった。

表 53 本薬を 12 週間経口投与したときの総合効果における腫瘍の増悪率^{a)}

国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)		国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)		海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301)		海外第 III 相試験 (HT-ANAM-302)	
プラセボ群 (58 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)	プラセボ群 (90 例)	本薬 100 mg 群 (83 例)	プラセボ群 (161 例)	本薬 100 mg 群 (320 例)	プラセボ群 (161 例)	本薬 100 mg 群 (330 例)
42.1 (24/57 例)	41.8 (23/55 例)	63.5 (47/74 例)	56.7 (38/67 例)	20.9 (14/67 例)	24.5 (35/143 例)	32.6 (14/43 例)	24.8 (26/105 例)

a) 固形癌の効果判定規準 (RECIST) のカテゴリー分類のうち、PD (progressive disease) に該当した症例の割合 (該当例数/評価例数)

機構は、国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04) 及び海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302) において、腫瘍増殖への作用が示されていないことを確認した。

7.R.2.4 肝機能障害を有する患者における本薬の安全性について

申請者は、肝機能障害を有する患者における本薬の安全性について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験 (ONO-7643-03)、国内第 II 相試験 (ONO-7643-04)、国内第 III 相試験 (ONO-7643-05)、海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302) において、本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの肝機能別の有害事象は、肝機能が正常の患者 80.1% (545/680 例、Grade3 : 20.9%、Grade4 : 4.4% 及び Grade5 : 13.4%)、軽度の肝機能障害を有する患者 82.7% (124/150 例、Grade3 : 21.3%、Grade4 : 7.3% 及び Grade5 : 14.7%) 及び中等度の肝機能障害を有する患者 50.0% (3/6 例、Grade3 : 33.3%、Grade4 及び Grade5 : 0%) であった。肝機能別の副作用は、肝機能が正常の患者 20.9% (142/680 例、Grade3 : 4.0%、Grade4 : 0.3% 及び Grade5 : 0.1%)、軽度の肝機能障害を有する患者 26.0% (39/150 例、Grade3 : 0.7%、Grade4 及び Grade5 : 0%) 及び中等度の肝機能障害を有する患者 16.7% (1/6 例、Grade3、Grade4 及び Grade5 : 0%) であった。重度の肝機能障害を有する患者の投与経験はなかった。肝機能障害を有する患者と肝機能が正常の患者で副作用の発現割合に、現時点で大きな差は認められなかった。また、肝機能の障害の重症度に伴い有害事象及び副作用の事象が重症化する傾向は認められなかった。

ただし、肝機能障害を有する被験者における薬物動態試験は実施しておらず、本薬の体内からの消失には主に肝臓が寄与していること等を踏まえると、肝機能障害を有する患者において本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できない。したがって、本薬の添付文書において、中等度から重度の肝機能障

²⁹⁾ 固形癌の効果判定規準 (RECIST) のカテゴリー分類のうち、PD (progressive disease) に該当した症例の割合。腫瘍内科医により評価された。

害を有する患者を慎重投与に設定し、注意喚起することが適切と考える。

機構は、本薬の添付文書において、中等度から重度の肝機能障害を有する患者を慎重投与に設定し、注意喚起することは妥当と考える。ただし、臨床試験における検討例数は限られていることから、引き続き製造販売後調査等において、肝機能障害を有する患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5 腎機能障害を有する患者における本薬の安全性について

申請者は、腎機能障害を有する患者における本薬の安全性について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験（ONO-7643-03）、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）、国内第 III 相試験（ONO-7643-05）、海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302）において、本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの腎機能別の有害事象は、腎機能が正常の患者 81.0%（255/315 例、Grade3：18.1%、Grade4：4.8%及び Grade5：16.8%）、軽度の腎機能障害を有する患者 80.1%（297/371 例、Grade3：22.1%、Grade4：5.1%及び Grade5：10.2%）、中等度の腎機能障害を有する患者 79.4%（112/141 例、Grade3：24.1%、Grade4：5.7%及び Grade5：13.5%）、重度の腎機能障害を有する患者 90.0%（9/10 例、Grade3：30.0%、Grade4 及び Grade5：0%）であった。腎機能別の副作用は、腎機能が正常の患者 21.3%（67/315 例、Grade3：1.9%、Grade4 及び Grade5：0%）、軽度の腎機能障害を有する患者 21.6%（80/371 例、Grade3：4.3%、Grade4：0.5%及び Grade5：0.3%）、中等度の腎機能障害を有する患者 22.7%（32/141 例、Grade3：3.5%、Grade4 及び Grade5：0%）であった。また、症例数は限られているものの重度の腎機能障害を有する患者では 30.0%（3/10 例、Grade3：10.0%、Grade4 及び Grade5：0%）であった。腎機能障害を有する患者と腎機能が正常の患者で副作用の発現割合に、現時点で大きな違いは認められなかった。また、腎機能の障害の重症度に伴い有害事象及び副作用の事象が重症化する傾向は認められなかった。

なお、腎機能障害を有する被験者における薬物動態試験は実施していないが、ヒトに本薬を経口投与したときの尿中排泄率はわずかであり（6.2.1 及び 6.2.3 参照）、本薬の体内からの消失に腎排泄の寄与は小さく、腎機能低下により本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験における中等度以上の腎機能障害を有する患者の検討例数は限られていることに留意する必要があるものの、特段大きな問題は認められていないことを確認した。臨床試験における検討例数は限られていることから、引き続き製造販売後調査等において、腎機能障害を有する患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

7.R.3 効能・効果等について

申請者は、本薬の効能・効果等について、以下のように説明した。

本薬の国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）では、がん悪液質に対する本薬の一定の臨床的意義が示され、安全性は許容可能と考えた。国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）では、がんの病期として根治切除不能、根治照射不能な進行期（主に IV 期、術後再発を含む）にある患者を対象とし、医療現場においてもこれらの病期にあるがん悪液質患者に、本薬が投与されると想定される。

国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）では、非小細胞肺癌、大腸癌、胃癌、膵癌のがん悪液質患者を対象とし、本薬の有効性及び安全性にがんの種類の影響はないことを確認した。また、種々のがん患者を含めた海外第 II 相試験（RC-1291-203 及び RC-1291-205）においても、

探索的ではあるものの、がんの種類により、がん悪液質に対する本薬の有効性に影響は特段認められなかった。したがって、がんの種類が、がん悪液質に対する本薬の薬効に影響を及ぼす可能性は低いと考える。ただし、これまでの国内臨床試験で検討されていないがんにおけるがん悪液質に対する本薬の安全性及び有効性については、製造販売後調査等で情報収集する予定である。

なお、疾患名について、欧州緩和ケア研究共同研究会（EPCRC）の診療ガイドラインでは「Cancer cachexia（がん悪液質）」とされている。本邦においても、一般社団法人 日本静脈経腸栄養学会、特定非営利活動法人 日本緩和医療学会等では「がん悪液質」が用いられており、「がん悪液質」は本邦で広く医療現場に浸透していると考えられる。

機構は、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）で対象とされたがん悪液質患者に対し、本薬の LBM 増加は示され、食欲関連の QOL の改善が認められたこと等を勘案すると、がん悪液質に対する一定の臨床的意義はあると考える。したがって、機構は、本薬の対象患者を「がん悪液質」の患者とすることは差し支えないと考える。ただし、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）の対象は、手術適応がなく、一定以上の体重減少、食欲低下、低栄養状態等がある患者とされ、一方で Performance Status が 2 以下で 4 カ月以上の生存が期待される状態（表 31、表 38、表 43）であることが選択基準とされており、がん悪液質のうち早期あるいは末期の状態にある患者に対する有効性は検討されていない。また、非小細胞肺癌及び消化器癌（大腸癌、胃癌又は膵癌）以外のがん患者におけるがん悪液質に対する本薬の安全性及び有効性については、検討されていない。機構は、医師が国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）の対象患者や試験成績から本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬の投与対象を適切に判断する必要があると考える。

7.R.4 用法・用量等について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（ONO-7643-02）において、食事の影響が認められたことから、以降に実施した臨床試験では、空腹時投与とし、また本薬投与後は少なくとも 1 時間絶食とした。また、本薬 50～150 mg を 1 日 1 回、空腹時に 7 日間反復経口投与したときの安全性では、本薬 150 mg 群で他の投与量群と比較して有害事象の発現割合が上昇し、特に肝機能関連の有害事象の発現割合が増加した。一方、薬理作用の指標として用いた成長ホルモン（GH）の分泌促進作用は、本薬 100 mg 群と本薬 150 mg 群で同程度（7 日目投与時の最大値：本薬 100 mg 群 12.97 ng/mL 及び本薬 150 mg 群 12.84 ng/mL）であった。また、非小細胞肺癌に伴うがん悪液質の患者を対象とした国内第 II 相試験（ONO-7643-03）において、「LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量」は本薬 50 mg 群よりも本薬 100 mg 群で大きい傾向が認められた。

以上より、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）における本薬の用法・用量は、1 回あたりの本薬の用量を 100 mg とし、1 日 1 回、空腹時に経口投与することとした。国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）の結果、本薬の一定の臨床的意義は示され（7.R.1 参照）、本薬のベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えられた（7.R.2 参照）。

以上より、本薬の申請用法・用量は、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）に準じて設定した。

機構は、本薬の用法・用量を国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-04）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05）に準じて設定することは差し支えないと考える。なお、本薬を12週間以上投与した試験成績はなく、がん治療成績の向上や生存期間延長等に関する評価は行われていない旨を情報提供する必要があると考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の臨床的意義をより明確にするために、表54に示す国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-06）を現在実施中である。承認取得以降は製造販売後臨床試験として実施する予定である。また、表55に示す製造販売後調査を計画している。

表54 国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-06）骨子

目的	がん悪液質に対する本薬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（非小細胞肺癌のがん悪液質患者：■例、大腸癌、胃癌又は膵癌のがん悪液質患者：■例）
本薬の投与期間	24週間
用法・用量	本薬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 ※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

表55 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	使用実態下におけるがん悪液質患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	非小細胞肺癌、消化器癌、その他のがんのがん悪液質患者
目標症例数	300例
観察期間	12週間
主な調査項目	・患者背景（年齢、性、体重、がんの種類・病期・罹患期間、がん悪液質の病期分類、本薬投与開始前2週間以内の検査値、合併症等）、がんに対する過去の治療状況等 ・本薬投与状況（投与期間、投与量、中止理由を含む） ・併用薬、併用療法 ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等）

機構は、製造販売後において、以下の点についても検討すべきと考える。

- ・本薬投与期間におけるがんに対する治療状況（薬物療法〈薬剤名、用法・用量等〉、放射線療法等）
- ・癌腫別の安全性等
- ・本薬投与期間に合併症に対する薬物療法がなされている場合は、薬剤名、用法・用量等
- ・肝機能障害を有する患者における安全性
- ・腎機能障害を有する患者における安全性
- ・本薬と中程度のCYP3A4阻害作用を有する薬剤と併用したときの安全性等
- ・本薬とCYP3A4誘導作用を有する薬剤と併用したときの安全性等
- ・本薬とP-gp阻害作用を有する薬剤と併用したときの安全性等
- ・本薬とOATP1B3阻害作用を有する薬剤と併用したときの安全性等
- ・本薬とMATE1を基質とする薬剤と併用したときの安全性等

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・原資料の一部（採血時刻に係る記録）の保存不備

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん悪液質に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和元年 8 月 9 日

申請品目

〔販 売 名〕	エドルミズ錠 50 mg
〔一 般 名〕	アナモレリン塩酸塩
〔申 請 者〕	小野薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 30 年 11 月 27 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性及び臨床的意義並びに安全性について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性及び本薬の臨床的意義について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬投与により LBM の増加及び食欲の改善傾向が確認されたことから、本薬のがん悪液質に対する一定の効果が示されたと考える。
- ・ 本邦における本薬の承認後に現在実施中の国内第 III 相試験（ONO-7643-06）及び海外第 III 相試験（ANAM-17-20 及び ANAM-17-21）の試験の成績が得られた段階で本薬の有効性、安全性等を確認する必要があると考えるが、本邦におけるがん悪液質に対する現時点の治療環境等を踏まえると、現時点までに得られている国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）の成績をもって本薬を日常診療で使用可能とすることに意義があると考ええる。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、現在実施中の国内第 III 相試験（ONO-7643-06）及び海外第 III 相試験（ANAM-17-20 及び ANAM-17-21）の試験成績について、民族差も含めた本薬の有効性、安全性等を確認し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考えることから、試験成績が得られた段階で機構に報告するよう申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

1.2 効能・効果等について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.3 効能・効果等について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の対象となる「がん悪液質」について、現時点では、がん悪液質の治療に関する共通認識が医

療現場に浸透しているとは言い難い。また、現在の医療現場では、不可逆性の病態を有する患者に対してステロイドが用いられることが多いが、臨床試験における対象患者は不可逆性の病態までには至っていない患者であったことから、臨床試験で対象とされた患者と医療現場の医師が持つイメージが異なることが懸念される。そのため、本薬の投与対象について臨床試験に基づいて添付文書等で具体的に注意喚起し、関連学会等とも連携しながら医療現場へ周知・徹底していくことが重要である。

機構は、以下のように考える。

現時点で本薬の投与対象を選択する上で唯一の根拠とできるのは、国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-04）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05）の成績であることから、国内臨床試験の選択・除外基準を参考に＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞に患者選択に係る内容を具体的に設定し、当該注意喚起を基に、申請者は、関連学会等とも連携しながら本薬の投与対象を適切に選択するよう医療現場へ周知・徹底することが重要である。また、本薬はがん悪液質の基本的な処置である栄養療法や運動療法を行った上で、効果が不十分な場合に投与する旨を注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたことから、機構は、本薬の【効能又は効果】、＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能又は効果】

がん悪液質

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

1. 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。
2. 6カ月以内に5%以上の体重減少と食欲不振があり、かつ以下の①～③のうち2つ以上を認める患者に使用すること。
①疲労又は倦怠感 ②全身の筋力低下 ③CRP値0.5 mg/dL超、ヘモグロビン値12 g/dL未満又はアルブミン値3.2 g/dL未満のいずれか1つ以上
3. 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。
4. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、臨床試験で対象とされた癌腫や癌の病期等の患者背景、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。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.4 用法・用量等について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬投与開始後に治療効果が認められない場合は、本薬の投与を中止することを検討する必要がある。
- ・ 本薬の有効性が得られた患者においても、不要に本薬の投与を長期的に継続されることのないよう、定期的に本薬の投与継続の必要性を検討すべきである。

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）において、LBM は本薬投与開始 3 週間まで上昇しているが、その後は投与開始 12 週間まで一定で推移したこと（図 1 及び図 2）、12 週間を超える本薬の投与経験がないことから、本薬投与開始 3 週間までに効果を判断すること、また、一定期間投与した後の本薬の投与継続の必要性を定期的に検討することが適切である。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたことから、機構は、本薬の【用法及び用量】、＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のように設定することが適切と判断した。

【用法及び用量】

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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 食事の影響を避けるため本剤は空腹時に服用し、本剤服用後 1 時間は食事をしないこと。
2. 投与開始 3 週間までに本剤の効果が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
3. 12 週間を超える本剤の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。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。なお、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 医療現場においては、国内第 II 相試験（ONO-7643-04）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05）で対象となった非小細胞肺癌、消化器癌以外の癌種のがん悪液質患者に対しても本薬が使用されること等から、使用実態下での本薬の安全性等の情報を速やかに医療現場にフィードバックすることが重要と考える。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、使用実態下における本薬の有効性及び安全性等に関するデータを迅速に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を早期に講じるため、全症例を対象とした製造販売後調査を実施する必要があると考え、製造販売後調査の実施計画を再検討するように申請者に指示したところ、申請者は以下のように回答したことから、機構は了承した。

- ・ 全症例を対象に製造販売後調査を実施する。なお、調査予定症例数については、5,000 例とする。また、観察期間は 1 年間とする。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 56 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 57 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施すること並びに表 58 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

また、実施中の国内第 III 相試験（ONO-7643-06）の骨子及び海外第 III 相試験（ANAM-17-20 及び ANAM-17-21）の骨子がそれぞれ提出された（表 59 及び表 60）。

機構は、医薬品リスク管理計画（案）に示されている臨床試験は試験成績が得られた段階で速やかに公表するよう申請者に指示したところ、申請者は民族差も含めた本薬の有効性、安全性等の確認も含め適切に対応する旨を回答したことから、機構は了承した。

表 56 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
- 肝機能障害 - 刺激伝導系抑制 - 高血糖	- 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		

表 57 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査	- 製造販売後臨床試験（国内第 III 相試験〈ONO-7643-06〉からの移行） - 海外第 III 相試験（ANAM-17-20 及び ANAM-17-21）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資料の作成と提供 - 患者向け資料の作成と提供

表 58 特定使用成績調査計画（案）

目的	使用実態下におけるがん悪液質患者に対する本薬の安全性等を評価・検討する
調査方法	全例調査方式
対象患者	非小細胞肺癌、消化器癌、その他のがんのがん悪液質患者
目標症例数	全症例（目標症例数 5,000 例）
観察期間	1 年間
主な調査項目	- 患者背景（年齢、性、体重、がんの種類・病期・罹患期間、PS、がん悪液質の病期分類、本薬投与開始前 2 週間以内の検査値、合併症等）、がんに対する過去の治療状況（手術歴、抗悪性腫瘍剤の治療歴）等 - 本薬投与状況（投与期間、投与量、中止理由を含む） - 本薬投与期間におけるがんに対する治療状況（薬物療法〈薬剤名、用法・用量等〉、放射線療法等） - 併用薬、併用療法 - 有効性（経時的な体重、食欲等） - 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等）

表 59 製造販売後臨床試験（国内第 III 相試験〈ONO-7643-06〉から移行）骨子

目的	がん悪液質に対する本薬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（非小細胞肺癌のがん悪液質患者：■例、大腸癌、胃癌又は膵癌のがん悪液質患者：■例）
本薬の投与期間	24 週間
用法・用量	本薬 1 回 100 mg 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 ※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

表 60 海外第 III 相試験（ANAM-17-20 及び ANAM-17-21）骨子

目的	がん悪液質に対する本薬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（プラセボ群及び本薬 100 mg 群各 158 例）
本薬の投与期間	24 週間
用法・用量	本薬 1 回 100 mg 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 ※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

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は毒薬及び製剤は劇薬と判断する。

[効能又は効果]

がん悪液質

[用法及び用量]

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

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BMI	Body mass index	体格指数
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性たん白質
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DEXA 法	Dual energy X-ray absorptiometry	二重 X 線吸収測定法
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
ECOG	Eastern cooperative oncology group	米国東海岸がん臨床研究グループ
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EPCRC	European palliative care research collaborative	欧州緩和ケア研究共同研究会
FAACT	Functional Assessment of Anorexia / Cachexia Treatment	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GH	Growth hormone	成長ホルモン
GHS-R _{1a}	Growth hormone secretagogue receptor 1a	成長ホルモン放出促進因子受容体タイプ 1a
γ-GTP	γ-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	－	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号)
ICR	Institute of cancer research	－
IGF-1	Insulin-like growth factor-1	インスリン様成長因子-1

INR	International normalised ratio	—
IR	Infrared spectroscopy	赤外吸収スペクトル法
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LBM	Lean body mass	除脂肪体重
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
M4	Metabolite 4	アナモレリンの一酸化体
M6	Metabolite 6	アナモレリンの <i>N</i> -脱メチル体
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCKII	Madin-Darby canine kidney cell.II	Madin-Darby イヌ腎臓 II 細胞
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連たん白質
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NAG	<i>N</i> -acetyl- β -D-glucosaminidase	<i>N</i> -アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NK ₂	Neurokinin 2	ニューロキニン タイプ 2
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New zealand white	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PS	Performance status	全身状態
PTP	Press through packaging	—
QOL	Quality of life	生活の質
QOL-ACD	The QOL questionnaire for cancer patients treated with anticancer drugs	がん薬物療法における解析対象集団
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
Radio-HPLC	—	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの効果判定規準
RH	Relative humidity	相対湿度
S9	—	肝臓ホモジネート 9000 g 上清
SD	Sprague-Dawley	—
SDH	Sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UICC-TMN 分類	—	国際対癌連合の病期分類
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル

UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
WBP	Whole body plethysmography	全身プレチスモグラフィー
$\Delta\Delta QTcF$	—	QTcF のベースラインからの変化量とプラセボ投与時の変化量との差
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本剤	—	エドルミズ錠 50 mg
本薬	—	アナモレリン塩酸塩

審査報告書（2）

令和 2 年 11 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エドルミズ錠 50 mg
[一 般 名] アナモレリン塩酸塩
[申 請 者] 小野薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 11 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にアナモレリン塩酸塩 50 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果] 令和元年 8 月 29 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会での審議を踏まえ、申請者から追加提出された資料を含めた承認申請資料から、本品目の非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌におけるがん悪液質に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[用法及び用量]

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

[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。

1. 審査の経緯と対応内容

がん悪液質患者を対象とした国内臨床試験（ONO-7643-04 及び ONO-7643-05）等に基づき、機構は本品目のがん悪液質に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した（「エドルミズ錠 50 mg 審査報告書」〈令和元年 8 月 20 日〉参照）。機構における審査結果を踏まえて、厚生労働省は、本品目の承認の可否等を薬事・食品衛生審議会に諮問し、令和元年 8 月 29 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会（以下、「医薬品第一部会」）において本品目に係る審議がなされた。

医薬品第一部会では、国内外の臨床試験で示された本薬のベネフィット・リスク並びに本薬の投与対象について、実施済みの臨床試験成績等を再度整理した上で、本薬の承認の可否等について改めて審議することが適切であるとされた。当該審議を踏まえ、機構は本薬のベネフィット・リスクを改めて精査した上で、本薬の適正使用について再度検討することとした。

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

なお、本審査報告書（2）では、承認申請時までに国内で実施された臨床試験のうち、開発後期に行われた 2 つの臨床試験、すなわち非小細胞肺癌のがん悪液質患者を対象とした臨床試験（ONO-7643-04）及び胃癌、膵癌又は大腸癌のがん悪液質患者を対象とした臨床試験（ONO-7643-05）を、それぞれ「04 試験」及び「05 試験」と略して記載する。

1.1 本薬の安全性について

本薬の安全性について、機構は、本薬の国内外の臨床試験で認められた有害事象、非臨床試験成績等を踏まえて判断したが（「エドルミズ錠 50 mg 審査報告書」〈令和元年 8 月 20 日〉〈以下、「審査報告書」〉参照）、医薬品第一部会での審議において、本薬の安全性に関して以下の指摘がなされた。

- ① がん悪液質患者に本薬 100 mg を 1 日 1 回投与したときの本薬未変化体の血漿中濃度は個体間変動が大きい。また、本薬は肝代謝型の薬物であり、肝機能障害を有する患者では本薬の曝露量が高くなる可能性がある。健康成人を対象とした本薬の海外 QT/QTc 評価試験では、最大投与量である本薬 400 mg が投与された 1/7 例で QRS 幅延長が認められた結果、検討用量を 300 mg に減量して再開された（審査報告書 6.2.10 参照）。本薬の安全性評価にあたっては、海外 QT/QTc 評価試験における安全性等も十分に考慮した上で慎重に検討する必要がある。
- ② 海外で実施された本薬の臨床試験では、約 900 例のうち SMQ「Torsades de pointes/QT 延長」に該当する有害事象が 3 例認められていること、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）の医薬品委員会（以下、「CHMP」）の assessment report では、海外臨床試験における心電図のモニタリングの頻度等の安全性評価の適切性について指摘がなされていることも踏まえて、本薬の心機能への影響は慎重に検討する必要がある。
- ③ 本薬と併用される可能性のある抗悪性腫瘍剤のセツキシマブ（遺伝子組換え）は低マグネシウム血症等の電解質異常が発現することが知られている。本薬を心機能又は電解質に影響を及ぼす可能性のある抗悪性腫瘍剤と併用した場合、心不全や不整脈等が顕在化していない患者においても心関連事象の発現リスクが高くなる可能性がある。臨床試験において抗悪性腫瘍剤を併用された被験者における安全性を改めて整理するとともに、製造販売後においても併用薬剤等に関する情報を集積し、必要に応じて添付文書の改訂等を含めて適切に対応する必要がある。

医薬品第一部会における指摘を踏まえて、機構が改めて検討した内容を以下に記載する。

① がん悪液質患者における本薬の薬物動態と安全性について

機構は、がん悪液質患者における本薬未変化体の血漿中濃度の個体間変動及び本薬の薬物動態に影響を及ぼす因子を考慮した上で、がん悪液質患者に本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときに想定される最大曝露量と安全性について説明するように求めたところ、申請者は以下のように回答した。

PPK 解析より、本薬未変化体の血漿中濃度に影響を及ぼす共変量として、「体重」及び「 α 1-酸性糖タンパク（以下、「AGP」）濃度」が同定された。したがって、PPK 解析に供したがん悪液質患者集団における体重の 5%値（38.6 kg）及び AGP 濃度の 95%値（242 mg/dL）を用いることで、個体間変動を踏まえた最大曝露量を推定することが可能と考え、正常な肝機能のがん悪液質患者に本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与時の定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} を予測した。その上で、PBPK 解析モデルを用いて、本薬の薬物動態に影響を及ぼすと考えられる肝機能障害の程度及び CYP3A4 阻害作用を有する薬剤の併用の有無を考慮して、がん悪液質患者に本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬未変化体の血漿中の推定曝露量を算出した（表 1）。

表 1 がん悪液質患者に本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの本薬未変化体の血漿中の推定最大曝露量

曝露量を上昇させる可能性のある被験者背景		C_{max}		AUC_{τ}	
肝機能障害の程度	中程度の CYP3A4 阻害剤 ^{a)}	上昇倍率 ^{b)}	定常状態時の予測値 ^{c)} (ng/mL)	上昇倍率 ^{b)}	定常状態時の予測値 ^{c)} (ng·h/mL)
正常	併用なし	—	2,300 ^{d)}	—	6,820 ^{d)}
軽度	併用なし	1.0	2,300	1.3	8,870
	併用あり	1.4	3,220	2.0	13,600
中等度	併用なし	1.6	3,680	2.3	15,700
	併用あり	2.0	4,600	3.2	21,800
重度	併用なし	1.8	4,140	3.0	20,500
	併用あり	2.1	4,830	3.9	26,600

a) 強い CYP3A4 阻害剤は併用禁忌と設定していることから、中程度の CYP3A4 阻害剤との併用で検討

b) PBPK モデルにより予測された正常な肝機能のがん悪液質患者の推定曝露量（ C_{max} 及び AUC ）に対する上昇倍率

c) 正常な肝機能のがん悪液質患者における推定最大曝露量に、PBPK モデルにより予測された上昇倍率を乗じて算出

d) 個体間変動を踏まえた推定最大曝露量。PPK 解析により共変量として同定された体重及び AGP 濃度を用いて、がん悪液質患者（体重 38.6 kg 及び AGP 濃度 242 mg/dL、それぞれ PPK 解析に供した集団における 5%値及び 95%値）における定常状態時の C_{max} 及び AUC_{τ} を予測した。

海外 QT/QTc 評価試験において認められた QRS 幅の延長作用は、ナトリウムチャネル電流に対する阻害作用を介して生じると考えられる（審査報告書 3.R.3 参照）。一般的にチャネルの阻害作用は阻害する被験物質の濃度に依存する。実際、海外 QT/QTc 評価試験において、本薬投与後に QRS 幅の延長作用が認められた症例では、本薬未変化体の血漿中濃度の低下に伴って心電図異常は改善し、投与 24 時間後にはベースライン値に回復した。これらのことから、QRS 幅への影響を考慮する際の曝露量の指標として、本薬未変化体の最高血漿中濃度（ C_{max} ）が適切と考えた。海外 QT/QTc 評価試験において、本薬 400 mg 単回投与期に認められた事象「心電図 QRS 群延長」（ C_{max} : 3,360 ng/mL）及び「心室性期外収縮」（ C_{max} : 3,830 ng/mL）はいずれも軽度であり、本薬投与 6 時間後に無処置で回復しているものの、心機能への影響が懸念される本薬の C_{max} の目安は 3,360 ng/mL 付近と考えられた。

がん悪液質患者を対象とした国内外の臨床試験（本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与）における本薬未変化体の血漿中の最大曝露量の予測値は、 C_{max} : 3,670 ng/mL 及び AUC_{τ} : 14,100 ng·h/mL であり、表 1 における中等度又は重度の肝機能障害を有するがん悪液質患者での推定最大曝露量（ C_{max} 及び AUC_{τ} ）はこれよりも高かった。当該曝露量での本薬の安全性はこれまでの臨床試験で十分確認されておらず、また、心機能への影響も懸念されることから、中等度以上の肝機能障害を有する患者を新たに禁忌に設定することとした。

機構は、これまで実施された国内外の臨床試験において、肝機能障害の重症度に伴い有害事象及び副作用が重症化する傾向は認められていないことを確認しているものの（審査報告書 7.R.2.4 参照）、以下の理由等から、中等度以上の肝機能障害を有する患者を禁忌に設定するとの申請者の対応は受入れ可能と考えた。

- 本薬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（審査報告書 6.2.3 参照）、肝機能障害を有する場合には本薬未変化体の血漿中濃度が上昇する可能性があること。
- 肝機能障害を有する患者に中程度の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤が併用された場合には、さらに本薬未変化体の血漿中濃度が上昇する可能性があること。
- 海外 QT/QTc 評価試験成績より、本薬投与後の QRS 幅の延長作用は、本薬未変化体の血漿中濃度に依存して増強されるおそれがあること。
- がん悪液質患者における本薬未変化体の曝露量は個体間変動が大きいこと（審査報告書 6.2.4～6.2.6 参照）。
- 申請者が推定した体重が 38.6 kg 及び AGP 濃度が 242 ng/mL（それぞれ、PPK 解析に供した集団の 5%値及び 95%値）の中等度以上の肝機能障害を有するがん悪液質患者における本薬未変化体の推定曝露量（ C_{max} ）は、臨床試験で QRS 幅延長が認められた C_{max} 及びこれまで実施されたがん悪液質患者を対象とした国内外の臨床試験（本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与）における本薬の C_{max} を超えること。

また、軽度の肝機能障害を有する患者における本薬未変化体の推定曝露量（ C_{max} ）は、海外 QT/QTc 評価試験で QRS 幅延長が認められた 400 mg 投与時の C_{max} 及びこれまで実施されたがん悪液質患者を対象とした国内外の臨床試験（本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与）における本薬の C_{max} を超えてはいないものの、中程度の CYP3A4 阻害剤を併用投与した場合の本薬未変化体の推定最大曝露量は 3,360 ng/mL 付近に近づくため（表 1 参照）、QRS 幅延長のリスクは否定できないことから、本薬の添付文書において、軽度の肝機能障害を有する患者を慎重投与の項に設定し、注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- 安全性を重視して中等度以上の肝機能障害を有する患者を禁忌とすること、軽度の肝機能障害の患者に対しては慎重に投与することとし、本薬投与中は安全性を十分に確認する必要があるとの機構の方針は妥当と考える。

機構は、専門協議での議論等を踏まえ、中等度以上の肝機能障害を有する患者を禁忌に設定すること、添付文書の慎重投与の項に、軽度の肝機能障害を有する患者を設定した上で、これらの患者において中程度の CYP3A4 阻害剤を併用投与する場合には特に注意を要する旨を注意喚起すること、添付文書の重要な基本的注意の項において、本薬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よう注意喚起することが適切と判断し、申請者に指示したところ、適切に対応されたため、これを了承した。

② 本薬投与による心機能への影響とそのモニタリングについて

機構は、非臨床試験において、ナトリウムチャネル阻害作用が本薬に認められていること、国内外の臨床試験において、心血管イベントに関連する有害事象及び心電図異常に関連する有害事象の発現割合が本薬 100 mg 群ではプラセボ群より高い傾向にあり、重篤な副作用も認められたことから、本薬の添付文書において、本薬の刺激伝導系抑制作用による心電図異常について注意喚起するとともに、臨床使用時には心電図を定期的にモニターし、PR 間隔及び QRS 幅延長が認められた場合には、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うよう注意喚起する必要があると判断していた（審査報告書 3.R.3 及び 7.R.2.3.1 参照）。

なお、EMA の CHMP より、非小細胞肺癌のがん悪液質患者を対象とした海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302) は GCP に関する治験管理上の問題（治験実施施設での原資料の入手可能性、安全性データの収集等）があり、安全性が過小評価されているとの指摘が *assessment report* に記載されたことについては、申請者より以下の説明がなされている。

- CHMP より、医薬品開発業務受託機関として当該試験に参加した [] に対する GCP 査察において、海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302) の一部の治験実施施設 (13/93 施設) は、化学療法を施行している医療機関とは異なることから、当該治験実施施設において被験者の全診療記録を閲覧できず、被験者に生じた有害事象が適切に報告されていない懸念があり、全ての原データを閲覧できた施設と閲覧できなかった施設で有害事象の件数とその内容、化学療法施行前後における使用に限られていたコルチコステロイドの併用割合を比較する必要があるとの指摘がなされた。CHMP からの指摘を踏まえて、本薬の導入元であるヘルシン社及び [] が確認した結果、GCP 査察の対象となった治験実施施設では、閲覧可能な診療記録の情報はすべて適切に収集されており、有害事象の報告漏れは見出されなかった。また、化学療法を治験実施施設で受けた場合と別施設で受けた場合（別施設で化学療法を施行した 13 施設のうち、全ての原データが閲覧可能 3 施設、閲覧不可能 10 施設）のいずれにおいても、Grade 3 以上の内容とその発現頻度は同程度であった。Grade 2 以下の有害事象の発現頻度は、化学療法が別施設で施行された場合に低い傾向であったものの、全ての原データを閲覧できた 3 施設における有害事象報告の発生率が最も低かったことから、原データへのアクセスの違いが有害事象の発現頻度と関連していると断定することはできない。また、コルチコステロイドについても、原データへのアクセスの違いに関わらず、多くの被験者で併用されていた。したがって、CHMP が指摘している有害事象及び併用療法の収集不足の可能性について、本薬の安全性の評価への影響はないものと考える。

機構は、別施設で化学療法を施行した 13 施設のうち、全ての原データが閲覧可能 3 施設のみであり、併用療法の情報が十分に取得できていなかった可能性は残るものの、その影響は大きくないとする申請者の説明には一定の合理性はあると考える。ただし、海外臨床試験の安全性成績は過小に評価されている可能性もあることから参考情報として利用しつつ、国内臨床試験を中心に本薬の安全性を評価することが適切であると判断した。

医薬品第一部会において、海外臨床試験で SMQ 「Torsades de pointes/QT 延長」に該当する有害事象が認められた 3 例について、審査報告書で言及されていないとの指摘がなされたことから、国内外の臨床試験における Torsades de pointes 等の発現状況等を以下に記載する。

- 海外臨床試験において、SMQ 「Torsades de pointes/QT 延長」に該当する有害事象が認められた 3 例

の事象（PT）は、「心室頻拍」2例^{1) 2)}及び「QT延長」1例³⁾であり、心室頻拍の1例は重篤と判断されたものの、いずれの事象も本薬との因果関係は否定され、本薬の投与も継続された。

- 国内で実施された 04 試験及び 05 試験は、主要な海外臨床試験が全て終了した後に試験が開始されており、海外 QT/QTc 評価試験成績も含め、それまでに得られていた国内外の臨床試験における有害事象の発現状況等も踏まえた上で、以下のような安全対策が講じられて実施された。
 - i) 基礎疾患として狭心症又は心筋梗塞を有する患者、QRS 幅延長のリスクが高い（QRS 幅が 110 ms 以上）患者等を除外
 - ii) 過去に国内で実施された ONO-7643-03 試験よりも定期の来院間隔を短縮
 - iii) ONO-7643-03 試験で設定された中止基準に加えて、12 誘導心電図所見、血圧の推移及び自覚症状に伴う休薬基準を新たに追加
 - iv) 12 誘導心電図は、ONO-7643-03 試験でも投与開始前及びその後の定期来院ごとに必須検査とされていたが、04 試験及び 05 試験では定期来院の間隔短縮に伴い試験期間内での測定頻度を増やすとともに、心電図所見に基づき休薬した場合には、次来院時に治験薬投与前後で 12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧・脈拍）を確認し、治験継続の可否を判断する規定を追加
 - v) 中止基準に刺激伝導系に対して抑制的に作用したときのリスクを踏まえた項目を追加
 - vi) ONO-7643-03 試験で設定された心機能に関する注意喚起基準を 04 試験及び 05 試験でも設定
- 上記の安全対策を講じて実施された 04 試験において、12 誘導心電図所見、血圧、不整脈等の心機能に関する中止基準に該当したのは本薬 100 mg 群 1 例（1.2%）及びプラセボ群 1 例（1.1%）（以下、同順序）、同休薬基準に該当したのは 3 例（3.6%）及び 2 例（2.2%）、同注意喚起基準に該当したのは 14 例（16.9%）及び 4 例（4.4%）であった。非対照試験である 05 試験では、心機能に関する中止基準、休薬基準及び注意喚起基準に該当したのはそれぞれ 0 例（0%）、3 例（6.1%）及び 6 例（12.2%）であった。
- これまでに実施された国内外の臨床試験において、本薬の投与により *Torsades de pointes* が認められた症例はない。

機構は、以下のように考えた。

海外臨床試験において、SMQ「*Torsades de pointes*/QT延長」に該当する有害事象が認められた 3 例は、いずれも本薬との因果関係は否定され、本薬の投与も継続されたこと、国内臨床試験は海外臨床試験を踏まえて新たな安全対策を講じた上で実施され、臨床的に大きな問題となるような事象は認められなかったことを確認した。本薬の心機能に及ぼす影響を踏まえ、添付文書の重要な基本的注意の項において、本薬の投与に際して定期的に心電図測定等を行い、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うよう注意喚起すべきという判断は、前回の医薬品第一部会時と同様である。ただし、本薬の刺激伝導系抑制のリスクを管理する上では、製造販売後も 04 試験及び 05 試験の規定に準じた安全対策を講じることも重要であることから、添付文書の「臨床成績」の項及び医療従事者向け資料等において、04 試験及び 05 試験の心機能に関する中止基準、休薬基準及び注意喚起基準、並びにこれらの基準に該当した患者の発現状況も情報提供した上で、本薬の投与前及び投与中は、04 試験及び 05 試験における心電図等の測定頻度を参考に、定期的に患者の状態を把握し、異常が認められた場合には本薬の中止等の適

¹⁾ 海外第Ⅱ相試験（RC-1291-205）において、本薬 50 mg を 1 日 1 回反復投与された 8 歳男性。投与 8 日目に認められた。

²⁾ 海外第Ⅲ相試験（HT-ANAM-301）において、本薬 100 mg を 1 日 1 回反復投与された 6 歳男性。投与 75 日目に認められた。

³⁾ 海外第Ⅱ相試験（ST-ANAM-207）において、本薬 100 mg を 1 日 1 回反復投与された 5 歳女性。投与 85 日目に認められた。

切な対応を行うよう、注意喚起を徹底する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は支持された。

③ 抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、本薬と心毒性を有する抗悪性腫瘍剤等との併用の可否及び注意喚起の要否について、再度検討した。

国内臨床試験（ONO-7643-03 試験、04 試験及び 05 試験）では、本薬 100 mg を 1 日 1 回反復経口投与した被験者のうち、抗悪性腫瘍剤を併用していた被験者の割合は 79.1%（148/187 例）（ONO-7643-03 試験：78.2%（43/55 例）、04 試験：77.1%（64/83 例）及び 05 試験：83.7%（41/49 例））であった。併用された抗悪性腫瘍剤は表 2 のとおりである。

表 2 併用された抗悪性腫瘍剤（ONO-7643-03 試験、04 試験及び 05 試験）

併用薬剤	ONO-7643-03 試験		04 試験	05 試験
	本薬 50 mg 群 (65 例)	本薬 100 mg 群 (55 例)	本薬 100 mg 群 (83 例)	本薬 100 mg 群 (49 例)
抗悪性腫瘍剤併用	78.5% (51 例)	78.2% (43 例)	77.1% (64 例)	83.7% (41 例)
パクリタキセル	9.2% (6 例)	12.7% (7 例)	18.1% (15 例)	8.2% (4 例)
カルボプラチン	18.5% (12 例)	23.6% (13 例)	16.9% (14 例)	0% (0 例)
ベバシズマブ（遺伝子組換え）	21.5% (14 例)	18.2% (10 例)	14.5% (12 例)	30.6% (15 例)
ペメトレキセド	21.5% (14 例)	23.6% (13 例)	13.3% (11 例)	0% (0 例)
エルロチニブ	15.4% (10 例)	14.5% (8 例)	13.3% (11 例)	0% (0 例)
ドセタキセル	12.3% (8 例)	12.7% (7 例)	10.8% (9 例)	0% (0 例)
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	15.4% (10 例)	9.1% (5 例)	10.8% (9 例)	14.3% (7 例)
ゲフィチニブ	4.6% (3 例)	10.9% (6 例)	7.2% (6 例)	0% (0 例)
アフアチニブ	0% (0 例)	0% (0 例)	7.2% (6 例)	0% (0 例)
ゲムシタビン	10.8% (7 例)	5.5% (3 例)	4.8% (4 例)	6.1% (3 例)
シスプラチン	1.5% (1 例)	0% (0 例)	4.8% (4 例)	2.0% (1 例)
ビノレルビン	12.3% (8 例)	9.1% (5 例)	2.4% (2 例)	0% (0 例)
イリノテカン	1.5% (1 例)	0% (0 例)	2.4% (2 例)	38.8% (19 例)
アムルピシン ^{a)}	1.5% (1 例)	3.6% (2 例)	1.2% (1 例)	0% (0 例)
レンチナン	0% (0 例)	0% (0 例)	1.2% (1 例)	0% (0 例)
フルオロウラシル	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	34.7% (17 例)
レボホリナート	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	34.7% (17 例)
ラムシルマブ（遺伝子組換え）	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	18.4% (9 例)
オキサリプラチン	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	12.2% (6 例)
トリフルリジン・チピラシル	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	12.2% (6 例)
カペシタビン	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	8.2% (4 例)
セツキシマブ（遺伝子組換え）	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	6.1% (3 例)
パニツマブ（遺伝子組換え）	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	4.1% (2 例)
レゴラフェニブ	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	4.1% (2 例)
アフリベルセプト	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	2.0% (1 例)
トラスツズマブ（遺伝子組換え）	0% (0 例)	0% (0 例)	0% (0 例)	2.0% (1 例)

a) ONO-7643-03 試験の 3 例は本薬投与終了後に投与された。04 試験の 1 例は、医師の判断により併用投与され、併用翌日に本薬は中止された。

これらの国内臨床試験において、本薬と併用された抗悪性腫瘍剤のうち、心毒性を有する抗悪性腫瘍剤⁴⁾について、併用例（247 例：プラセボ群 85 例、本薬 50 mg 群 41 例及び本薬 100 mg 群 121 例）と非併用例（553 例：プラセボ群 211 例、本薬 50 mg 群 89 例及び本薬 100 mg 群 253 例）で有害事象及び副作用の発現割合を比較した。

⁴⁾ 抗悪性腫瘍剤の添付文書における注意喚起を参考に、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤に加えて、イリノテカン、フルオロウラシル、レボホリナート、ラムシルマブ（遺伝子組換え）、オキサリプラチン、カペシタビン、セツキシマブ（遺伝子組換え）、アフリベルセプト（遺伝子組換え）、カルボプラチン、ベバシズマブ（遺伝子組換え）、ドセタキセル、パクリタキセル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、ビノレルビン、ゲムシタビン、シスプラチン、テガフル・ウラシル、アフアチニブ、レゴラフェニブ、トラスツズマブ（遺伝子組換え）が申請者により抽出された。

心不全（SMQ 狭域検索）に該当する有害事象は、「うっ血性心不全」が本薬 100 mg 群で 1 例（心毒性を有する抗悪性腫瘍剤併用なし）に認められたが、因果関係は否定された。心毒性を有する抗悪性腫瘍剤併用あり集団では、心不全（SMQ 狭域検索）に該当する有害事象は認められなかった。また、刺激伝導系抑制に該当する有害事象及び副作用の発現割合は表 3 のとおりであった。

表 3 心毒性を有する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
(ONO-7643-03 試験、04 試験及び 05 試験)

	プラセボ群		本薬 50 mg 群		本薬 100 mg 群	
	併用あり (85 例)	併用なし (211 例)	併用あり (41 例)	併用なし (89 例)	併用あり (121 例)	併用なし (253 例)
有害事象	8.2 (7 例)	10.0 (21 例)	19.5 (8 例)	11.2 (10 例)	14.9 (18 例)	19.8 (50 例)
副作用	2.4 (2 例)	1.9 (4 例)	9.8 (4 例)	4.5 (4 例)	9.1 (11 例)	11.5 (29 例)

MedDRA/J ver. 20.1

以上より、国内臨床試験において、心不全（SMQ 狭域検索）及び刺激伝導系抑制に該当する有害事象及び副作用の発現状況に、心毒性を有する抗悪性腫瘍剤の併用の有無別で臨床的に問題となるような違いは認められなかった。

機構は、国内臨床試験において、心毒性を有する抗悪性腫瘍剤の併用の有無別で臨床的に問題となるような安全性への影響は認められなかったものの、本薬の併用により心機能への悪影響が増強される可能性は否定できないことから、心毒性を有する抗悪性腫瘍剤は併用注意に設定することが適切と考えた。

また、抗悪性腫瘍剤の併用の有無に関わらず、電解質異常を有する患者に本薬を投与した場合には刺激伝導系抑制のリスクが上昇する可能性は否定できないことから、低マグネシウム血症等の電解質異常を有する患者を添付文書の慎重投与の項に新たに追加するとともに、重要な基本的注意の項において、本薬投与前及び投与期間中は定期的に電解質検査を実施するよう新たに注意喚起することが適切と考えた。その上で、製造販売後においても、本薬投与期間におけるがんに対する治療状況（薬物療法〈薬剤名、用法・用量等〉、放射線療法等）と安全性について情報収集することは適切と考えた。

なお、セツキシマブ（遺伝子組換え）及びパニツムマブ（遺伝子組換え）が併用された 5 例において、電解質異常及び刺激伝導系抑制に関連する有害事象は認められなかったものの、製造販売後においても、電解質異常を発現することが知られている抗悪性腫瘍剤との併用時における刺激伝導系抑制の発現状況を情報収集する必要がある。また、臨床試験で本薬と併用された抗悪性腫瘍剤の種類は限られており、製造販売後は他の抗悪性腫瘍剤と併用される可能性もある。したがって、医療従事者向け資材等において、本薬の臨床試験で併用された抗悪性腫瘍剤を情報提供するとともに、本薬の臨床試験で使用経験がない又は少ない抗悪性腫瘍剤を併用する際には、製造販売後に一定の使用経験と安全性情報が得られるまでは、本薬投与中は患者の状態をより慎重に観察するよう周知することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤は、伝導障害による不整脈や QT 延長に加えて心筋障害による心不全があり、多くの場合は蓄積毒性が問題になるため、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与歴のある患者についても、添付文書の慎重投与の項で注意喚起することが適切である。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、添付文書の慎重投与の項において、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与歴のある患者を設定することが適切と判断し、申請者に指示したところ、適切に対応されたため、これを了承した。

1.2 本薬の有効性及び臨床的意義について

本薬の有効性及び臨床的意義について、機構は、以下のように判断していた（審査報告書 7.R.1 参照）。

04 試験及び 05 試験で対象とされたがん悪液質患者に対し、本薬の LBM 増加は示され、食欲関連の QOL の改善が認められたこと等を勘案すると、がん悪液質に対する一定の臨床的意義はあると考える。

医薬品第一部会での本薬の有効性と臨床的意義に関する指摘を踏まえて、機構が検討した内容を以下に記載する。

(1) 有効性指標の妥当性について

がん悪液質は、「がん患者において通常の栄養サポートでは完全には回復しない持続的な体重（特に筋肉量）減少を特徴とする複合的代謝異常であり、がん化学療法への忍容性の低下や生活の質（以下、「QOL」）の著しい低下等を生じ、予後に影響する」（Support Care Cancer 2016; 24: 3473-80、BMC Cancer 2009; 9: 255 等）と定義されているように、症状は様々である。また、国内外のがん悪液質の診療ガイドラインにおいて、がん悪液質は筋組織の減少によって特徴付けられ、その治療薬には、食欲不振の改善、抗炎症作用や蛋白合成促進作用又は蛋白異化抑制作用に基づく体重、特に骨格筋や臓器組織から構成される LBM の維持・改善が期待されるとされている（EPCRC. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia: European Clinical Guidelines 2011、特定非営利活動法人日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会 終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン 2013 年版⁵⁾）。

04 試験及び 05 試験では、上記の診療ガイドラインを踏まえて、主要評価項目として二重 X 線吸収測定法（DEXA 法）を用いた「除脂肪体重」が設定された。また、がん悪液質に伴う様々な症状は、患者の QOL に影響を及ぼし、特に体重減少と食欲不振は重要な因子であるとされており（Cachexia Sarcopenia Muscle :95-109, 2013 等）、「食欲」に関する項目も副次評価項目の一つとして設定された。

機構は、国内外のがん悪液質の診療ガイドラインにおけるがん悪液質の定義及び治療薬に期待される作用に加え、本薬はグレリン様作用を有する薬剤であり、グレリンは食欲亢進、脂肪生成促進等の生体内エネルギー代謝を調節することが報告されていること、04 試験及び 05 試験の計画時点ではがん悪液質患者における食欲不振に対して十分にバリデートされた調査法が確立していなかった状況等も踏まえると、04 試験及び 05 試験において、「LBM」を主要評価項目、「食欲」に関する項目を副次評価項目の一つとしてそれぞれ設定し、これらの結果に基づき本薬の有効性を総合的に評価することは受入れ可能と判断した。

なお、有効性指標の妥当性について、以下の報告から、本薬の臨床試験において用いられた有効性指標（LBM 増加、食欲関連の QOL の改善）は、近年の総説報告で示されている様々な臨床試験における臨床評価指標の中では比較的多くの臨床試験で用いられているものであり、がん悪液質の病態改善の全てではないものの、一定の評価を可能とするものであると考える。

- Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: a systematic review of clinical trials. (BMC Cancer 2018, 18:1174-98)

2004～2018 年の文献レビューにより、19 の文献報告（計 20 のランダム化比較試験）を確認。これらの文献における有効性指標は以下のとおり。

⁵⁾ ガイドライン作成に関わる委員全員の利益相反に関する開示が行われ、特定非営利活動法人 日本緩和医療学会で承認されている。

- ・ QOL（スコア種は問わず‘QOL’と明記ある報告）：12 試験
- ・ LBM：8 試験
- ・ Body weight：7 試験
- ・ Handgrip strength：8 試験
- ・ Appetite：6 試験
- ・ Physical activity：3 試験
- ・ 10% nonfluid weight gain from baseline：2 試験
- ・ その他（Anorexia (FAACT)、Anorexia cachexia Score、BMI、Body composition、FACIT-F、Fatigue、Functional assessment、Muscle mass、Survival、Symptom assessment、ASAS score）：各 1 試験

著者らは、がん悪液質が複合的病態であり、その治療評価は単純なものではないこと、体重に関連した指標に限界があることを指摘しつつも、本薬の有効性に関して特記している。

- Evaluation of the true endpoint of clinical trials for cancer cachexia. (Asia Pac J Oncol Nurs 2019;6:227-33)
2003～2018 年の文献レビューにより、計 65 のランダム化比較試験報告を確認。これらの文献における有効性指標は以下のとおり（頻度 20%以上の指標、順不同）。
 - ・ Body weight/BMI：75%
 - ・ LBM：48%
 - ・ Food intake：35%
 - ・ Performance status：29%
 - ・ Hand-grip strength：23%
 - ・ Symptom-Anorexia：37%
 - ・ Symptom-Fatigue：26%
 - ・ QOL-Global：66%
 - ・ Overall survival：32%
 - ・ Biomarker-Inflammatory：38%
 - ・ Biomarker-Nutritional：38%
 - ・ Biomarker-Metabolic：20%

著者は、がん悪液質の最終治療目標は明確ではないこと、筋力・生理機能・QOL・生存期間の改善がともに得られることが理想的ではあるが、これらの指標が必ずしも並列相関するものでないことも指摘している。その上で、がん悪液質の病態の早期に体重減少が出現し、その後に筋力や歩行能力の低下が生じ、さらには複合的な生活の障害に至るとするデータも示している。

(2) 試験で示された有効性の臨床的意義について

非小細胞肺癌のがん悪液質患者を対象とした 04 試験では、主要評価項目である「LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量」について、本薬 100 mg 群では 1.38 ± 0.18 kg 及びプラセボ群では -0.17 ± 0.17 kg（いずれも平均値±標準偏差）、群間差（本薬 100 mg 群－プラセボ群）の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は 1.56 [1.11, 2.00] kg であり、本薬 100 mg 群のプラセボ群に対する統計学的有意差が示された。また、体重のベースラインからの 12 週間の平均変化量は、本薬 100 mg 群では 1.06 ± 0.20 kg 及びプラセボ群では -0.50 ± 0.19 kg（いずれも平均値±標準偏差）、群間差（本薬 100 mg 群－プラセボ群）の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は 1.56 [1.13, 1.99] kg であった。食欲について、QOL-ACD の食欲関連質問項目のベースラインからの 12 週間の平均変化量は、本薬 100 mg 群ではプラセボ群に比べ

食欲が改善する傾向が認められた。

胃癌、膵癌又は大腸癌のがん悪液質患者を対象とした 05 試験では、主要評価項目である「LBM の維持・増加が認められた被験者の割合」は 63.3 [48.3, 76.6] %であり、95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値有効割合 (30.7%) を上回った。LBM のベースラインからの 12 週間の平均変化量は 1.89 ± 0.36 kg と改善傾向が認められ、体重のベースラインからの 12 週間の平均変化量 (1.36 ± 0.41 kg 〈平均値±標準偏差〉) 及び QOL-ACD の食欲関連質問項目も本薬投与により改善する傾向が認められた。

04 試験及び 05 試験では、本薬群のベースライン時の LBM は 38.9 kg 及び 37.1 kg、体重は 52.2 kg 及び 50.7 kg であり、LBM 及び体重のベースラインからの 12 週間の平均変化量は、ベースライン時の LBM 及び体重の 3.6% 及び 2.0%、並びに 5.1% 及び 2.7% に相当する。なお、海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302) における本薬群のベースライン時の LBM は 45.9 kg 及び 43.9 kg、体重は 67.6 kg 及び 63.9 kg であり、各試験における LBM 及び体重のベースラインからの 12 週間の平均変化量 (0.99 kg 及び 2.20 kg、並びに 0.65 kg 及び 0.95 kg) は、ベースライン時の LBM 及び体重の 2.2% 及び 3.2%、並びに 1.5% 及び 1.5% に相当する。

また、QOL について、04 試験及び 05 試験では、副次評価項目としてがん薬物療法における QOL 調査票 (QOL-ACD)⁶⁾ (The QOL Questionnaire for Cancer Patients Treated with Anticancer Drugs) を用いて評価したが、いずれの試験においても総スコアは本薬投与によりベースラインからの変化は認められなかった。QOL-ACD 総スコアは様々な因子により影響を受けること等から、グレリン様作用を主体とする本薬のみでは QOL-ACD 総スコアの改善効果を検出するには至らなかったものと考ええる。一方、04 試験及び 05 試験において、十分にバリデートされた評価ではないことに留意する必要があるが、QOL-ACD の中の食欲関連質問項目⁷⁾ のベースラインからの 12 週間の平均変化量は、本薬 100 mg 群ではプラセボ群に比べ改善する傾向が認められた。

欧州においては、EMA より、海外第 III 相試験の成績からベネフィット・リスクのバランスを踏まえた Negative Opinion が出され、本薬は承認には至っていないが (審査報告書 7.R.1 参照)、がん悪液質は通常の栄養サポートでは完全には回復しない持続的な体重減少を特徴とする複合的代謝異常疾患であり、04 試験のプラセボ群では、12 週時の LBM はベースラインから減少していたこと、国内では、がん悪液質を効能・効果とする医薬品がなく、新たな治療法が強く望まれていることを勘案すると、国内臨床試験において認められた本薬投与時の LBM 増加量は、著しい改善とまでは言えないものの、がん悪液質患者における LBM 減少の進行を本薬が抑制する傾向が示唆され、かつ食欲の改善傾向も伴っていることから、適切な安全対策等が講じられることを前提とした場合には、現在の国内治療環境において、臨床的に一定の意義のある結果であると考ええる。

専門協議において、以上の海外における開発状況も踏まえた上での機構の判断について、全ての専門委員により支持された。また、以下の意見が出された。

- 本薬の臨床試験において用いられた有効性指標 (LBM、食欲関連の QOL)、がん悪液質の病態改善を示唆するものとして妥当と考える。がん悪液質は、持続的な体重減少が認められ、通常の栄養サポートでは完全には回復しない。体重減少とともに患者の QOL の著しい低下にも繋がり、予後にも影響することから、体重を維持できるだけでも十分に意義がある。国内臨床試験では、本薬 100 mg

⁶⁾ 主に 4 つの観点 (機能的、身体的、精神的、心理社会的) に関する合計 22 の質問項目について、1~5 の 5 段階尺度で過去数日間の患者の状態を評価する自己評価尺度。

⁷⁾ 質問項目 8 「食欲はありましたか」を食欲関連質問項目とした。

投与により LBM の増加 (1.38 kg、プラセボ群との差 1.58 kg) が認められており、その結果として、食欲の改善が得られたと考えられる。したがって、本薬の臨床試験で認められた LBM の変化量は、日本人のがん悪液質患者においては臨床的意義がある値と考える。

- がん悪液質患者に対し、本薬の LBM 増加は示されたこと、食欲関連の QOL の改善が認められたこと等を勘案すると、本薬はがん悪液質に対する一定の臨床的意義があると考ええる。

1.3 本薬の適正使用について

医薬品第一部会において、本薬の適正使用について、以下の意見が出された。

- 本薬の使用に際しては、臨床試験で示された有効性及び安全性に関して、十分な注意喚起及び情報提供がなされ、適正使用が徹底されるべきである。
- 本薬による治療を継続するか否かを医師が判断する際には、個々のがん悪液質患者の QOL の状況を問診等により確認することが重要である。患者自らが本薬の臨床効果を十分に理解し、効果判定に関連する情報を医師に伝達することが重要であることを周知・徹底する必要がある。

機構は、申請者に、本薬の製造販売後における適正使用を推進するための方策について、関連学会とも連携した上で検討するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

がん患者の治療や緩和ケア等に携わる医師や医療関係者等に対し、本薬の適正使用を周知するため、外部の医学専門家を含めた「アナモレリン適正使用委員会」を社内に設置した。外部の医学専門家からの意見も踏まえて、がん悪液質の診断、本薬の臨床的位置付け、本薬の投与対象、使用上の注意を「エドルミズ錠 50 mg の適正使用に関するお願い」として取り纏め、本薬が承認された際に発出する予定である。また、本薬を投与する際の患者選択及び投与患者における有効性、安全性等を評価するチェックシートを作成し、本薬を使用した全症例を対象とした製造販売後調査において当該チェックシートを用い、本薬の適正使用の推進を図る予定である。

さらに、患者向け資材において、本薬の有効性に関する結果及び不足している情報を記載した上で、患者又はその家族が本薬の有効性を十分理解した上で投与を開始され、本薬投与中は食欲等の効果判定に関する情報を定期的に医師に伝える必要がある旨を記載する。

機構は、以下のように考える。

本薬が、がん悪液質の診断及び治療に十分な知識・経験を有する医師が、本薬の臨床試験で対象とされた患者背景等を含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィット及びリスクを慎重に判断し、本薬の投与の適否を慎重に判断すること、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、投与開始及び投与継続の判断がなされるよう、添付文書の【警告】の項において、新たに注意喚起することが必要である。また、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項及び用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起しているように、病態が進行し食事の経口摂取が困難又は食事の消化吸収不良となった場合には、本薬の投与を中止すること、体重や問診による食欲の確認等を行い、効果が認められない場合は、投与開始3週後を目途に原則中止すること、定期的に投与継続の必要性を検討することが適切である。

その上で、本薬の適正使用に係る取組みとして、「エドルミズ錠 50 mg の適正使用に関するお願い」等を用いて適正使用に関する情報を周知すること、患者向け資材において本薬の有効性や食欲等を定期的に医師に伝えることの必要性等について情報提供することは妥当である。また、全症例を対象とした

製造販売後調査等により本薬の使用状況（投与患者の背景情報）、安全性、有効性等を早期に把握し、速やかに必要な対応を講じる体制を整備しておくことは妥当である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 関連学会との連携、チェックシート、e-learning 等も活用した啓発等により、申請者は本薬の適正使用に関する周知徹底を図るべきである。

機構は、専門協議での議論及び臨床試験の対象患者を踏まえ、関連学会等を通じて、本薬の適正使用に関する周知徹底を図るよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答したことから、これを了承した。

- 関連学会⁸⁾ に本薬の適正使用の推進に関する協力を依頼し、「エドルミズ錠 50 mg の適正使用に関するお願い」を各学会のホームページに掲載する。また、学術集会等を通じて、継続的かつ定期的に本薬の適正使用を周知徹底していくとともに、医師及び医療従事者に対して、本薬の適正使用を啓発していく予定である。さらに、e-learning も用いて、関連学会から発行された本文書を閲覧・参照できるようにし、情報提供に努める。

1.4 本薬の投与対象について

機構は、1.1 から 1.3 における検討に加え、臨床試験で検討されていない患者（癌腫、がん悪液質の病期）への投与についても、医薬品第一部会で議論がなされたこと等を踏まえ、国内臨床試験（04 試験及び 05 試験）に準じて効能・効果を設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項の内容をより具体的に明示することが適切と判断した。

なお、国内臨床試験（04 試験及び 05 試験）では、薬効評価の観点から、Performance Status が 2 以下で 4 カ月以上の生存が期待される患者が組み入れられたが、いずれの試験においても、本薬投与中に Performance Status が 3 以上に至った患者が認められた。よって、Performance Status 又は生命予後により、一律に本薬投与を制限することは適切ではないと考える。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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、適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は毒薬及び製剤は劇薬と判断する。

⁸⁾ 公益社団法人日本臨床腫瘍学会、一般社団法人日本癌治療学会、一般社団法人日本がんサポーターシップケア学会、特定非営利活動法人日本緩和医療学会、一般社団法人日本臨床栄養代謝学会、日本外科代謝栄養学会、特定非営利活動法人日本肺癌学会、一般社団法人日本呼吸器学会、一般財団法人日本消化器病学会及び一般社団法人日本消化器外科学会

[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

[用法及び用量]

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

[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。

[警告]

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

[禁忌]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
3. 心筋梗塞又は狭心症のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
4. 高度の刺激伝導系障害（完全房室ブロック等）のある患者〔本剤はナトリウムチャネル阻害作用を有するため、刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。〕
5. 次の薬剤を投与中の患者：クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、リトナビル含有製剤、コビススタット含有製剤
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。〕
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

[効能・効果に関連する使用上の注意]

1. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌のがん悪液質患者に使用すること。
2. 栄養療法等で効果不十分ながん悪液質の患者に使用すること。
3. 6 カ月以内に 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
 - ③ CRP 値 0.5 mg/dL 超、ヘモグロビン値 12 g/dL 未満又はアルブミン値 3.2 g/dL 未満のいずれか 1 つ以上
4. 食事の経口摂取が困難又は食事の消化吸収不良の患者には使用しないこと。

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

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

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AGP	α 1-acid glycoprotein	α 1-酸性糖タンパク
ASAS	Anderson Symptom Assessment Scale	—
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DEXA 法	Dual energy X-ray absorptiometry	二重 X 線吸収測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EPCRC	European palliative care research collaborative	欧州緩和ケア研究共同研究会
FAACT	Functional Assessment of Anorexia / Cachexia Treatment	—
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue	—
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
LBM	Lean body mass	除脂肪体重
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of life	生活の質
QOL-ACD	The QOL questionnaire for cancer patients treated with anticancer drugs	QOL 調査票
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
SMQ	Standard MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
04 試験	—	非小細胞肺癌のがん悪液質患者を対象とした臨床試験（ONO-7643-04 試験）
05 試験	—	胃癌、膵癌又は大腸癌のがん悪液質患者を対象とした臨床試験（ONO-7643-05 試験）
審査報告書	—	エドルミズ錠 50 mg 審査報告書（令和元年 8 月 20 日）
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本剤	—	エドルミズ錠 50 mg
本薬	—	アナモレリン塩酸塩
医薬品第一部会	—	薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会