

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.1	生物薬剤学試験及び関連する分析法	4
2.7.1.1	背景及び概観	4
2.7.1.2	個々の試験結果の要約	18
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	24
2.7.1.4	付録	25
2.7.1.5	参考文献	25

表

表 2.7.1-1	臨床試験用製剤，国内市販予定製剤及び海外市販予定製剤の処方	6
表 2.7.1-2	国内第II相試験で使用された製剤（TAB-B 製剤，50 mg 錠，標準製剤）と国内第III相試験で使用された製剤（TAB-C 製剤，50 mg 錠，試験製剤，国内市販予定製剤）の溶出比較結果	8
表 2.7.1-3	国内第I相試験で使用された製剤（TAB-A 製剤，25 mg 錠，標準製剤）と国内第III相試験で使用された製剤（TAB-C 製剤，50 mg 錠，試験製剤，国内市販予定製剤）の溶出比較結果	9
表 2.7.1-4	海外第III相試験で使用された製剤（TAB-H 製剤，100 mg 錠，標準製剤，海外市販予定製剤）と国内第III相試験で使用された製剤（TAB-C 製剤，50 mg 錠，試験製剤，国内市販予定製剤）の溶出比較結果	10
表 2.7.1.1.2-1	生体試料中アナモレリン及び代謝物濃度分析法バリデーション	12
表 2.7.1.2-1	健康成人におけるアナモレリンの薬物動態を評価した臨床試験の概要	18
表 2.7.1.2-2	健康成人にアナモレリン塩酸塩及びフリー体 25 mg の単剤投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	20
表 2.7.1.2-3	健康成人に本剤 50 mg のカプセル剤及び錠剤の空腹時，錠剤の食後投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	21
表 2.7.1.2-4	健康成人に本剤 100 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	23

図

図 2.7.1-1	製剤開発及び生物学的同等性検討の概略	5
図 2.7.1.2-1	HT-ANAM-114 試験の試験デザイン	22
図 2.7.1.2-2	健康成人に本剤 100 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移	23

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
AUCinf	area under the curve from time 0 hours to infinity	投与0から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BEGL	bioequivalence guideline	生物学的同等性試験ガイドライン
Cmax	maximum observed concentration in plasma	最高血漿中濃度
HPLC-UV	high performance liquid chromatography-ultraviolet	紫外検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
LC/MS	liquid chromatography mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC/MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
radio-HPLC	radio-high performance liquid chromatography	放射能検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
T1/2	terminal elimination half-life	消失半減期
Tmax	time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 アナモレリン塩酸塩

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概観

一般的な経口剤である即放性錠剤として、アナモレリン塩酸塩錠 50 mg を開発した。製剤開発及び生物学的同等性検討の概略を図 2.7.1-1 に示す。また、国内臨床試験において使用した製剤、国内市販予定製剤及び海外市販予定製剤の処方を表 2.7.1-1 に示す。なお、ヘルシン社の海外市販予定製剤（TAB-H 製剤）は、有効成分アナモレリン塩酸塩 100 mg を含有する薄い黄色の楕円形フィルムコーティング錠である。

国内第 I 相試験（ONO-7643-01 及び ONO-7643-02 試験）では、5 mg カプセル（CAP-A 製剤）及び 25 mg 錠（TAB-A 製剤）を使用した。国内第 II 相試験（ONO-7643-03 試験）では、TAB-A 製剤の素錠成分と組成比が同一で、フィルムの色を青色から黄色に変更した円形の 50 mg 錠（TAB-B 製剤）を使用した。国内第 II 相試験（ONO-7643-04 試験）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05 試験）では、服薬性の改善を目的として錠剤形状を変更し、XXXXXXXXXXの添加量を増加した楕円形の 50 mg 錠（TAB-C 製剤）を使用した。国内市販予定製剤は TAB-C 製剤と同一処方であり、有効成分アナモレリン塩酸塩 50 mg を含有する薄い黄色の楕円形フィルムコーティング錠である。

海外第 I 相試験及び海外第 II 相試験では 5 mg カプセル（CAP-A 製剤）、25 mg カプセル（海外臨床試験用製剤）又は 50 mg 錠（海外臨床試験用製剤）を使用した。海外第 I 相試験（HT-ANAM-112、HT-ANAM-113 及び HT-ANAM-114 試験）及び海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 及び HT-ANAM-302 試験）では、100 mg 錠（TAB-H 製剤）を使用した。海外市販予定製剤は、海外第 III 相試験で使用した TAB-H 製剤と同一処方であり、素錠部の構成成分は国内市販予定製剤の TAB-C 製剤と同一成分である。TAB-H 製剤と TAB-C 製剤間ではフィルム層の構成成分及び処方比率も同じであり、非機能性のフィルムコーティングを施している。また、製剤の製造は、両製剤ともに同等の製造方法により製造している。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

図 2.7.1-1 製剤開発及び生物学的同等性検討の概略

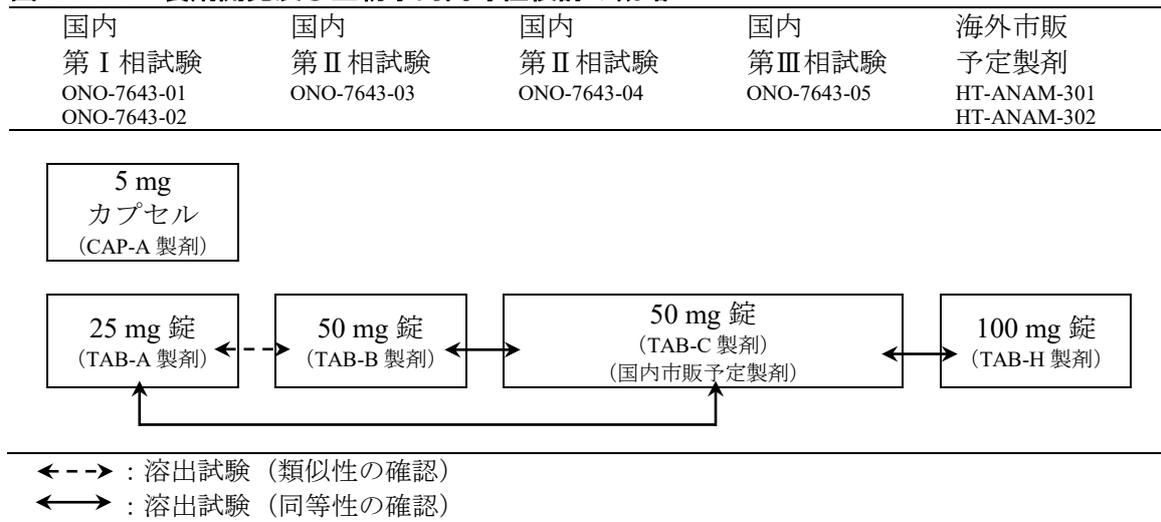


表 2.7.1-1 臨床試験用製剤, 国内市販予定製剤及び海外市販予定製剤の処方

用途		国内第 I 相試験		国内第 II 相試験		国内第 II 相試験 国内第 III 相試験 (国内市販予定 製剤)	海外第 III 相試験 (海外市販予定 製剤)
		CAP-A 製剤	TAB-A 製剤	TAB-B 製剤	TAB-C 製剤	TAB-H 製剤	
製剤名		5 mg	25 mg	50 mg	50 mg	50 mg	100 mg
製剤含量		5.0	25.0	50.0	50.0	50.0	100.0
アナモレリン塩酸塩	有効成分	5.0	25.0	50.0	50.0	50.0	100.0
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	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
カプセル内容物 又は 素錠		████████	████████	████████	████████	████████	████████
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		████████	████████	████████	████████	████████	████████
青色 1 号アルミニウムレーキ		████████	████████	████████	████████	████████	████████
黄色三二酸化鉄		████████	████████	████████	████████	████████	████████
フィルムコーティング錠		████████	████████	████████	████████	████████	████████
カプセル		1 個	—	—	—	—	—

— : 該当なし, 単位 : mg

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 アナモレリン塩酸塩

1) 処方変更製剤間の生物学的同等性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 1, 以下, 後発 BEGL）」, 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（別紙 2, 以下, 含量違い BEGL）」又は「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（別紙 3, 以下, 処方変更 BEGL）」で求められる溶出試験条件で臨床試験に用いた製剤間の溶出挙動を比較した。国内第 I 相試験用製剤 25 mg 錠（TAB-A 製剤）と国内第 II 相試験（ONO-7643-03 試験）用製剤 50 mg 錠（TAB-B 製剤）は, いずれの試験条件でも後発 BEGL の溶出挙動の類似性の判定基準を満たした。国内第 II 相試験（ONO-7643-03 試験）用製剤 50 mg 錠（TAB-B 製剤）と, 国内第 II 相試験（ONO-7643-04 試験）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05 試験）用製剤 50 mg 錠（TAB-C 製剤）は, いずれの試験条件でも処方変更 BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たした（表 2.7.1-2）。国内第 I 相試験用製剤 25 mg 錠（TAB-A 製剤）と国内市販予定製剤 50 mg 錠（TAB-C 製剤）は, いずれの試験条件でも含量違い BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たした（表 2.7.1-3）。

国内市販予定製剤 50 mg 錠（TAB-C 製剤）とヘルシン社の海外市販予定製剤 100 mg 錠（TAB-H 製剤）は, 含量違い BEGL で求められる溶出試験条件で, 両製剤の溶出挙動を比較した結果, いずれの試験条件でも含量違い BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たした（表 2.7.1-4）。

表 2.7.1-2 国内第Ⅱ相試験で使用された製剤（TAB-B 製剤，50 mg 錠，標準製剤）と国内第Ⅲ相試験で使用された製剤（TAB-C 製剤，50 mg 錠，試験製剤，国内市販予定製剤）の溶出比較結果

製剤比較	パドル 回転数 (rpm)	試験液	平均溶出率						個々の 溶出率 判定 ^{a)}	溶出挙動 の判定
			判定基準	結果 (%)	判定	f2 関数				
						判定基準	結果	判定		
標準製剤 1 錠 及び 試験製剤 1 錠	50	溶出試験第 1 液 (pH1.2)	60%及び 85%付近の溶出率 の差 (15 分及び 30 分) : ±10%		適合				適合	適合
	50	薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH5.0)	15 分における溶出率 : 85%以上		適合				適合	適合
	50	溶出試験第 2 液 (pH6.8)	15 分における溶出率 : 85%以上		適合				適合	適合
	50	0.2%塩化ナトリ ウム溶液 ^{b)}	15 分における溶出率 : 85%以上		適合				適合	適合
	100	溶出試験第 1 液 (pH1.2)	15 分における溶出率 : 85%以上		適合				適合	適合

a) : 判定基準：最終比較時点における試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で，±25%を超えるものがない。

b) : 水において薬物が  に  し低い溶出率を示すため，水に替えて 0.2%塩化ナトリウム溶液を用いた。

表 2.7.1-3 国内第 I 相試験で使用された製剤 (TAB-A 製剤, 25 mg 錠, 標準製剤) と国内第 III 相試験で使用された製剤 (TAB-C 製剤, 50 mg 錠, 試験製剤, 国内市販予定製剤) の溶出比較結果

製剤比較	パドル 回転数 (rpm)	試験液	平均溶出率						個々の 溶出率 判定 ^{a)}	溶出挙動 の判定
			判定基準	結果 (%)	判定	f2 関数				
						判定基準	結果	判定		
標準製剤 2 錠 及び 試験製剤 1 錠	50	溶出試験第 1 液 (pH1.2)	40%及び 85%付近の溶出率の差 (15 分及び 60 分) : ±10%	■	適合	/	/	/	適合	適合
	50	薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH5.0)	40%及び 85%付近の溶出率の差 (15 分及び 60 分) : ±10%	■	適合	/	/	/	適合	適合
	50	溶出試験第 2 液 (pH6.8)	40%及び 85%付近の溶出率の差 (15 分及び 120 分) : ±10%	■	不適	50 以上	●	適合	適合	適合
	50	0.2%塩化ナトリウム溶液 ^{b)}	40%及び 85%付近の溶出率の差 (15 分及び 120 分) : ±10%	■	不適	50 以上	●	適合	適合	適合
	100	溶出試験第 1 液 (pH1.2)	15 分における溶出率 : 85%以上	■	適合	/	/	/	適合	適合

a): 判定基準: 最終比較時点における試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, ±25%を超えるものがない。

b): 水において薬物が ■ に ● し低い溶出率を示すため, 水に替えて 0.2%塩化ナトリウム溶液を用いた。

表 2.7.1-4 海外第Ⅲ相試験で使用された製剤 (TAB-H 製剤, 100 mg 錠, 標準製剤, 海外市販予定製剤) と国内第Ⅲ相試験で使用された製剤 (TAB-C 製剤, 50 mg 錠, 試験製剤, 国内市販予定製剤) の溶出比較結果

製剤比較	パドル 回転数 (rpm)	試験液	平均溶出率						個々の 溶出率 判定 ^{a)}	溶出挙動 の判定
			判定基準	結果 (%)	判定	f2 関数				
						判定基準	結果	判定		
標準製剤 1 錠 及び 試験製剤 1 錠	50	溶出試験第 1 液 (pH1.2)	40%及び 85%付近の溶出率 の差 (15 分及び 90 分) : ±10%		適合				適合	適合
	50	薄めた McIlvaine 緩衝液 (pH5.0)	15 分における溶出率 : 85%以上		適合				適合	適合
	50	溶出試験第 2 液 (pH6.8)	40%及び 85%付近の溶出率 の差 (15 分及び 45 分) : ±10%		適合				適合	適合
	50	0.2%塩化ナトリ ウム溶液 ^{b)}	60%及び 85%付近の溶出率 の差 (15 分及び 30 分) : ±10%		適合				適合	適合
	100	溶出試験第 1 液 (pH1.2)	15 分における溶出率 : 85%以上		適合				適合	適合

a): 判定基準: 最終比較時点における試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で, ±25%を超えるものがない。

b): 水において薬物が  に  低い溶出率を示すため, 水に替えて 0.2%塩化ナトリウム溶液を用いた。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 アナモレリン塩酸塩

2.7.1.1.2 分析法の概観

臨床試験における生体試料中アナモレリン及び代謝物（M4 及び M6）濃度分析にはバリデートされた LC/MS/MS 法を用いた。用いた分析法のバリデーション試験の結果を表 2.7.1.1.2-1 に示した。選択性、真度及び精度等を確認し、いずれも薬物動態を評価するのに十分な信頼性を有する分析法であった。アナモレリン及び代謝物は試料採取から分析されるまでの期間において安定であった。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.1.1.2-1 生体試料中アナモレリン及び代謝物濃度分析法バリデーション

バリデーション	076101	3063251	161173
報告書番号	076102		
試料	血漿	血漿	血漿
試料の使用量	100 µL	100 µL	100 µL
分析対象物質	アナモレリン	アナモレリン	アナモレリン
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	液液抽出	液液抽出	液液抽出
定量下限	0.100 ng/mL	0.100 ng/mL	0.100 ng/mL
検量線範囲	0.100~100 ng/mL	0.100~100 ng/mL	0.100~100 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度			
LLOQ	-10.8~1.0% ^{a)}	1.0~2.0% ^{a)}	92.5~96.9% ^{b)}
>LLOQ	-6.5~0.4% ^{a)}	-1.5~4.0% ^{a)}	93.5~100.5% ^{b)}
分析単位内精度 ^{c)}			
LLOQ	2.9~11.9%	3.0~4.0%	1.3~2.5%
>LLOQ	0.5~3.2%	0.6~3.4%	0.5~2.6%
分析単位間真度			
LLOQ	-3.5% ^{a)}	2.0% ^{a)}	95.2% ^{b)}
>LLOQ	-3.5~-1.4% ^{a)}	-0.1~2.5% ^{a)}	95.0~98.9% ^{b)}
分析単位間精度 ^{c)}			
LLOQ	8.8%	2.9%	2.8%
>LLOQ	1.5~4.1%	1.2~2.4%	1.3~2.6%
凍結融解安定性	3回 (-20°C)	076101 参照	076101 参照
短期保存安定性	24時間 (室温) 7日 (2~8°C)	076101 参照	076101 参照
長期保存安定性	202日 (-25~-15°C)	076102 参照	076102 参照
前処理後試料安定性	72時間 (4°C)	076101 参照	076101 参照
実施施設			
分析法を用いた臨床試験	ONO-7643-01 ONO-7643-02 ONO-7643-03	ONO-7643-04	ONO-7643-05

a) 真度 (%) = (測定濃度の平均値 - 理論値) / 理論値 × 100

b) 真度 (%) = 測定濃度の平均値 / 理論値 × 100

c) 精度 (%) = 測定濃度の標準偏差 / 測定濃度の平均値 × 100

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.1.1.2-1 生体試料中アナモレリン及び代謝物濃度分析法バリデーション (続き)

バリデーション 報告書番号	23423	addendum)	addendum)
試料	血漿	血漿	血漿
試料の使用量	500 μL	500 μL	100 μL
分析対象物質	アナモレリン	アナモレリン	アナモレリン
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	液液抽出	液液抽出	液液抽出
定量下限	0.0800 ng/mL	0.080 ng/mL	2.00 ng/mL
検量線範囲	0.0800~40.0 ng/mL	0.080~40.000 ng/mL	2.00~1000 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	参照
分析単位内真度			
LLOQ	未実施	8.05~11.44% ^{a)}	6.15~6.85% ^{a)}
>LLOQ	90.9~106.9% ^{b)}	-5.38~6.12% ^{a)}	-1.13~3.20% ^{a)}
分析単位内精度 ^{c)}			
LLOQ	未実施	3.53~4.01%	1.90~6.20%
>LLOQ	3.1~13.6%	2.42~10.06%	1.43~4.98%
分析単位間真度			
LLOQ	未実施	9.87% ^{a)}	6.49% ^{a)}
>LLOQ	95.0~100.3% ^{b)}	-1.34~2.08% ^{a)}	-0.81~1.48% ^{a)}
分析単位間精度 ^{c)}			
LLOQ	未実施	3.81%	3.96%
>LLOQ	6.8~11.1%	3.71~6.69%	2.53~3.16%
凍結融解安定性	3回 (-20℃)	5回 (-20℃)	参照
短期保存安定性	4時間 (室温)	23423 参照	参照
長期保存安定性	3カ月 (-20℃)	327日 (-20℃)	参照
前処理後試料安定性	24時間 (4℃)	39.58時間 (常温) 121.93時間 (4℃)	参照
実施施設			
分析法を用いた臨床 試験	RC-1291-102	RC-1291-101 RC-1291-103 RC-1291-104 RC-1291-105 RC-1291-107 RC-1291-108	RC-1291-203/205

a) 真度 (%) = (測定濃度の平均値 - 理論値) / 理論値 × 100

b) 真度 (%) = 測定濃度の平均値 / 理論値 × 100

c) 精度 (%) = 測定濃度の標準偏差 / 測定濃度の平均値 × 100

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.1.1.2-1 生体試料中アナモレリン及び代謝物濃度分析法バリデーション (続き)

バリデーション 報告書番号	7904P1	7904P2 (7904P1 addendum)	102P1
試料	血漿	血漿	血漿
試料の使用量	150 μ L	50 μ L	50 μ L
分析対象物質	アナモレリン	アナモレリン	アナモレリン
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	除タンパク	除タンパク	除タンパク
定量下限	1.00 ng/mL	5.00 ng/mL	25.0 ng/mL
検量線範囲	1.00~512 ng/mL	5.00~1280 ng/mL	25.0~6400 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	7904P1 参照	妨害ピークなし
分析単位内真度 ^{a)}			
LLOQ	-5.9~-0.8%	-3.0~3.9%	-2.8~1.4%
>LLOQ	-3.6~4.5%	-5.6~3.4%	-0.8~4.6%
分析単位内精度 ^{b)}			
LLOQ	4.1~7.1%	4.8~5.8%	2.6~3.6%
>LLOQ	2.4~11.8%	1.9~4.9%	1.1~4.0%
分析単位間真度 ^{a)}			
LLOQ	-3.8%	0.5%	-0.7%
>LLOQ	-2.7~2.0%	-4.4~1.8%	1.2~2.9%
分析単位間精度 ^{b)}			
LLOQ	5.9%	6.3%	3.7%
>LLOQ	5.8~7.0%	3.3~4.6%	1.9~3.1%
凍結融解安定性	5回 (-20°C)	7904P1 参照	3回 (-20°C) 4回 (-70°C)
短期保存安定性	24時間 (室温)	7904P1 参照	6時間 (室温)
長期保存安定性	54日 (-20°C及び-70°C)	1272日 (-20°C)	598日 (-20°C及び-70°C)
前処理後試料安定性	28.75時間 (常温) 46.58時間 (4°C)	7904P1 参照	7904P1 参照
実施施設			
分析法を用いた 臨床試験	RC-1291-206	ST-ANAM-110 ST-ANAM-111 HT-ANAM-112 HT-ANAM-113 HT-ANAM-114 HT-ANAM-301	HT-ANAM-112 HT-ANAM-113

a) 真度 (%) = (測定濃度の平均値 - 理論値) / 理論値 \times 100

b) 精度 (%) = 測定濃度の標準偏差 / 測定濃度の平均値 \times 100

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.1.1.2-1 生体試料中アナモレリン及び代謝物濃度分析法バリデーション (続き)

バリデーション 報告書番号	██████████ 100P1	██████████ 100P1	██████████ 3901UF
試料	血漿	血漿	血漿ろ液
試料の使用量	100 μL	100 μL	150 μL
分析対象物質	M4	M6	非結合型アナモレリン
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	除タンパク	除タンパク	希釈
定量下限	0.500 ng/mL	0.500 ng/mL	1.00 ng/mL
検量線範囲	0.500~96.0 ng/mL	0.500~96.0 ng/mL	1.00~100 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度 ^{a)}			
LLOQ	-10.7~-0.2%	-8.3~-2.5%	-7.0~2.9%
>LLOQ	-4.7~7.8%	-3.2~4.4%	-7.1~1.5%
分析単位内精度 ^{b)}			
LLOQ	2.9~8.8%	2.9~6.1%	3.7~7.6%
>LLOQ	1.1~7.6%	1.0~5.5%	1.6~5.3%
分析単位間真度 ^{a)}			
LLOQ	-7.1%	-5.7%	-1.8%
>LLOQ	-0.8~2.9%	-2.3~2.4%	-3.0~-1.1%
分析単位間精度 ^{b)}			
LLOQ	8.0%	5.2%	7.0%
>LLOQ	5.1~6.1%	3.0~3.5%	4.2~4.7%
凍結融解安定性	4回 (-70℃)	4回 (-70℃)	4回 (-20℃)
短期保存安定性	6時間 (室温)	6時間 (室温)	6時間 (室温)
長期保存安定性	114日 (-20℃) 764日 (-70℃)	114日 (-20℃) 764日 (-70℃)	1431日 (-20℃)
前処理後試料安定性	68時間 (常温及び冷蔵)	68時間 (常温及び冷蔵)	28.75時間 (常温) 46.58時間 (4℃)
実施施設	██████████	██████████	██████████
分析法を用いた 臨床試験	HT-ANAM-112 HT-ANAM-114	HT-ANAM-112 HT-ANAM-114	ST-ANAM-110 HT-ANAM-301

a) 真度 (%) = (測定濃度の平均値 - 理論値) / 理論値 × 100

b) 精度 (%) = 測定濃度の標準偏差 / 測定濃度の平均値 × 100

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.1.1.2-1 生体試料中アナモレリン及び代謝物濃度分析法バリデーション (続き)

バリデーション 報告書番号	06251	3063251	61391
試料	血漿ろ液	血漿ろ液	血漿ろ液
試料の使用量	150	150	150
分析対象物質	非結合型アナモレリン	非結合型アナモレリン	非結合型アナモレリン
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	希釈	希釈	希釈
定量下限	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL	1.00 ng/mL
検量線範囲	1.00~100 ng/mL	1.00~100 ng/mL	1.00~100 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度			
LLOQ	-5.7~4.0% ^{a)}	-5.9~0.9% ^{a)}	90.3~96.0% ^{b)}
>LLOQ	-7.3~2.1% ^{a)}	-3.3~0.4% ^{a)}	96.7~100.7% ^{b)}
分析単位内精度 ^{c)}			
LLOQ	2.5~3.8%	1.6~3.1%	1.4~1.7%
>LLOQ	0.7~3.3%	0.7~2.8%	0.8~2.7%
分析単位間真度			
LLOQ	-0.5% ^{a)}	-3.4% ^{a)}	93.4% ^{b)}
>LLOQ	-5.3~1.3% ^{a)}	-2.7~-0.1% ^{a)}	98.0~98.7% ^{b)}
分析単位間精度 ^{c)}			
LLOQ	5.3%	3.1%	3.0%
>LLOQ	2.0~2.8%	1.5~2.1%	1.4~2.0%
前処理後試料安定性	72 時間 (4℃)	06251 参照	106251 参照
実施施設			
分析法を用いた 臨床試験	ONO-7643-03	ONO-7643-04	ONO-7643-05

a) 真度 (%) = (測定濃度の平均値 - 理論値) / 理論値 × 100

b) 真度 (%) = 測定濃度の平均値 / 理論値 × 100

c) 精度 (%) = 測定濃度の標準偏差 / 測定濃度の平均値 × 100

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.1.1.2-1 生体試料中アナモレリン及び代謝物濃度分析法バリデーション (続き)

バリデーション 報告書番号			101U1
試料	尿	尿	尿
試料の使用量	500 μ L	50 μ L	100 μ L
分析対象物質	アナモレリン	アナモレリン	アナモレリン
分析機器及び分析法	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
前処理法	液液抽出	液液抽出	希釈
定量下限	0.080 ng/mL	30.00 ng/mL	25.0 ng/mL
検量線範囲	0.080~40.000 ng/mL	30.00~4000.00 ng/mL	25.0~6400 ng/mL
選択性	妨害ピークなし	妨害ピークなし	妨害ピークなし
分析単位内真度 ^{a)}			
LLOQ	-9.91~-4.27%	-2.33~-9.23%	-0.8~1.3%
>LLOQ	-7.13~5.01%	-1.86~6.36%	-2.3~2.4%
分析単位内精度 ^{b)}			
LLOQ	3.72~5.86%	3.54~7.50%	3.0~5.3%
>LLOQ	1.35~6.77%	2.52~10.19%	1.2~3.1%
分析単位間真度 ^{a)}			
LLOQ	-7.13%	4.18%	0.2%
>LLOQ	-3.35~1.94%	1.97~6.06%	-0.8~1.5%
分析単位間精度 ^{b)}			
LLOQ	5.05%	6.54%	4.4%
>LLOQ	2.63~5.06%	4.09~6.70%	2.3~2.5%
凍結融解安定性	5回 (-20°C)	5回 (-20°C)	4回 (-70°C)
短期保存安定性	4時間 (室温)	4時間 (室温)	6.25時間 (室温)
長期保存安定性	3カ月 (-20°C)	3カ月 (-20°C)	184日 (-20°C及び-70°C)
前処理後試料安定性	24時間5分 (常温) 25時間23分 (4°C)	参照	3日 (常温) 3日 (4°C)
実施施設			
分析法を用いた 臨床試験	RC-1291-101 RC-1291-103	RC-1291-101 RC-1291-103	HT-ANAM-112

a) 真度 (%) = (測定濃度の平均値 - 理論値) / 理論値 \times 100

b) 精度 (%) = 測定濃度の標準偏差 / 測定濃度の平均値 \times 100

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

健康成人におけるアナモレリンの薬物動態を評価した生物薬剤学試験（国内：2 試験，海外 5 試験）の概要を表 2.7.1.2-1 に示した。

国内第 I 相試験について，ONO-7643-01 試験ではアナモレリン塩酸塩（以下，本剤）を単回投与したときの食事（標準食）がアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。ONO-7643-02 試験では，本剤を単回投与したときの各用法〔空腹時／食事（標準食）開始前 1 時間／食事終了後 2 時間投与〕の違いがアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

海外第 I 相試験について，RC-1291-105 試験では，カプセル剤を投与したときの食事（高脂肪食）がアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。RC-1291-108 試験では，プロトンポンプ阻害剤（パントプラゾール）がアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。RC-1291-109 試験では，カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するとともに，錠剤を投与したときの食事（低脂肪食）がアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。HT-ANAM-112 試験では，本剤の海外市販予定製剤を単回投与したときのアナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。HT-ANAM-114 試験では，本剤の海外市販予定製剤を投与したときの食事（高脂肪食）がアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

表 2.7.1.2-1 健康成人におけるアナモレリンの薬物動態を評価した臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	評価	本剤の用法用量
国内第 I 相試験 ONO-7643-01	健康成人	食事の影響の評価	錠剤 50 mg の単回経口投与
国内第 I 相試験 ONO-7643-02	健康成人	用法検討（空腹時，食事開始前 1 時間，食事終了後 2 時間投与）	錠剤 50 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 RC-1291-105	健康成人	食事の影響の評価	カプセル剤 25 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 RC-1291-108	健康成人	パントプラゾールとの薬物相互作用の評価	<u>アナモレリン塩酸塩</u> カプセル剤 25 mg の単回経口投与 <u>アナモレリンのフリー体</u> カプセル剤 25 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 RC-1291-109	健康成人	カプセル剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティの評価 錠剤における食事の影響の評価	カプセル剤 50 mg の単回経口投与 錠剤 50 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 HT-ANAM-112	健康成人	絶対的バイオアベイラビリティの評価 （本治験のパート 2 にて評価）	注射剤 5 及び 10 mg の単回静脈内投与 錠剤 ^{a)} 100 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 HT-ANAM-114	健康成人	食事の影響の評価 （本治験のパート 1 にて評価）	錠剤 ^{a)} 100 mg の単回経口投与

^{a)}：海外市販予定製剤

ONO-7643-01，ONO-7643-02，RC-1291-105 及び HT-ANAM-112 試験の詳細は [2.7.2.2.2] に記載した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

2.7.1.2.1 健康成人を対象とした国内第 I 相単回投与試験 (ONO-7643-01 試験)

本治験において、アナモレリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した結果を [2.7.2.2.2.1] に示した。

2.7.1.2.2 健康成人を対象とした国内第 I 相反復投与試験 (ONO-7643-02 試験)

本治験において、各用法の違いがアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した結果を [2.7.2.2.2.2] に示した。

2.7.1.2.3 健康成人を対象に食事の影響を評価した海外第 I 相試験 (RC-1291-105 試験)

本治験において、アナモレリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した結果を [2.7.2.2.2.10] に示した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

2.7.1.2.4 健康成人を対象としたパントプラゾールとの海外薬物相互作用試験（RC-1291-108 試験）

本試験では非日本人の健康成人を対象に、プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾールがアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、パントプラゾールとの薬物相互作用試験を実施した。4 期（アナモレリン塩酸塩 25 mg の単剤投与期、アナモレリン塩酸塩 25 mg とパントプラゾール 80 mg の併用投与期、アナモレリンのフリー体 25 mg の単剤投与期、アナモレリンのフリー体 25 mg とパントプラゾール 80 mg の併用投与期）にて空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。なお、アナモレリン塩酸塩又はフリー体を投与したときのパントプラゾールがアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した結果は [2.7.2.2.2.12] に示した。

アナモレリン塩酸塩及びフリー体の単剤投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-2 に示した。塩酸塩投与時に対するフリー体投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は、それぞれ 0.685（0.481～0.974）及び 0.916（0.719～1.167）であった。塩酸塩投与時と比較してフリー体投与時の C_{max} の低下が認められたものの、その低下の程度（31.5%低下）は両剤投与時の C_{max} のばらつき（変動係数%：塩酸塩投与時 68.7%，フリー体投与時 100.2%）の範囲内であり、臨床上問題となる差ではなかった。また、AUC_{inf} の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、両剤投与時の AUC_{inf} に大きな差は認められなかった。以上、塩酸塩とフリー体を単剤投与したときのアナモレリンの血漿中曝露量に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.1.2-2 健康成人にアナモレリン塩酸塩及びフリー体 25 mg の単剤投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

	塩酸塩投与時	フリー体投与時	フリー体/塩酸塩 ^{a)}
N	12	12	12/12
C _{max} (ng/mL)	127 (87.4)	101 (101)	0.685 (0.481 - 0.974)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	291 (215)	266 (181)	0.916 (0.719 - 1.167)
T _{max} (h)	1.25 (0.25 - 3)	2 (0.5 - 3)	-
T _{1/2} (h)	8.54 (1.21)	9.53 (1.51)	-

算術平均値（標準偏差），T_{max} は中央値（最小値，最大値）

^{a)}：幾何平均値の比及びその 90%信頼区間

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

2.7.1.2.5 健康成人を対象にカプセル剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した海外第 I 相試験 (RC-1291-109 試験)

本治験では非日本人の健康成人を対象に、本剤のカプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するとともに、錠剤投与時のアナモレリンの薬物動態に及ぼす食事（低脂肪食）の影響を評価した。本治験は 6 群 3 期 [カプセル剤 50 mg (25 mg×2 カプセル) の空腹時投与期, 錠剤 50 mg (50 mg×1 錠) の空腹時投与期, 錠剤 50 mg (50 mg×1 錠) の食後投与期] のクロスオーバー試験にて実施し、単回投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。

本剤のカプセル剤及び錠剤の空腹時、錠剤の食後投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3 に示した。カプセル剤に対する錠剤投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は、それぞれ 0.845 (0.539~1.324) 及び 0.940 (0.736~1.199) と 90%信頼区間は 1 を含んでおり、カプセル剤及び錠剤を投与したときのアナモレリンの血漿中曝露量に大きな違いは認められなかった。錠剤の空腹時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は、それぞれ 0.395 (0.262~0.597) 及び 0.544 (0.432~0.687) であり、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす食事の影響が認められた。

表 2.7.1.2-3 健康成人に本剤 50 mg のカプセル剤及び錠剤の空腹時、錠剤の食後投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

	Cap 空腹	Tab 空腹	Tab 食後	幾何平均値の比及びその 90%信頼区間	
				Tab 空腹 / Cap 空腹	Tab 食後 / Tab 空腹
N	10	12	12		
C _{max} (ng/mL)	244 (126)	210 (86.4)	110 (115)	0.845 (0.539 - 1.324)	0.395 (0.262 - 0.597)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	571 (317)	504 ^{a)} (223)	296 (172)	0.940 (0.736 - 1.199)	0.544 (0.432 - 0.687)
T _{max} (h)	1.25 (0.500 - 2.00)	0.875 (0.250 - 2.00)	2.50 (0.750 - 4.00)	-	
T _{1/2} (h)	6.26 (2.87)	6.96 ^{a)} (3.14)	6.32 (2.22)	-	

算術平均値（標準偏差），T_{max} は中央値（最小値，最大値）

Cap 空腹：カプセル剤の空腹時投与，Tab 空腹：錠剤の空腹時投与，Tab 食後：錠剤の食後投与

^{a)}：N = 11

2.7.1.2.6 健康成人を対象に最大耐用量及び絶対的バイオアベイラビリティを評価した海外第 I 相試験 (HT-ANAM-112 試験)

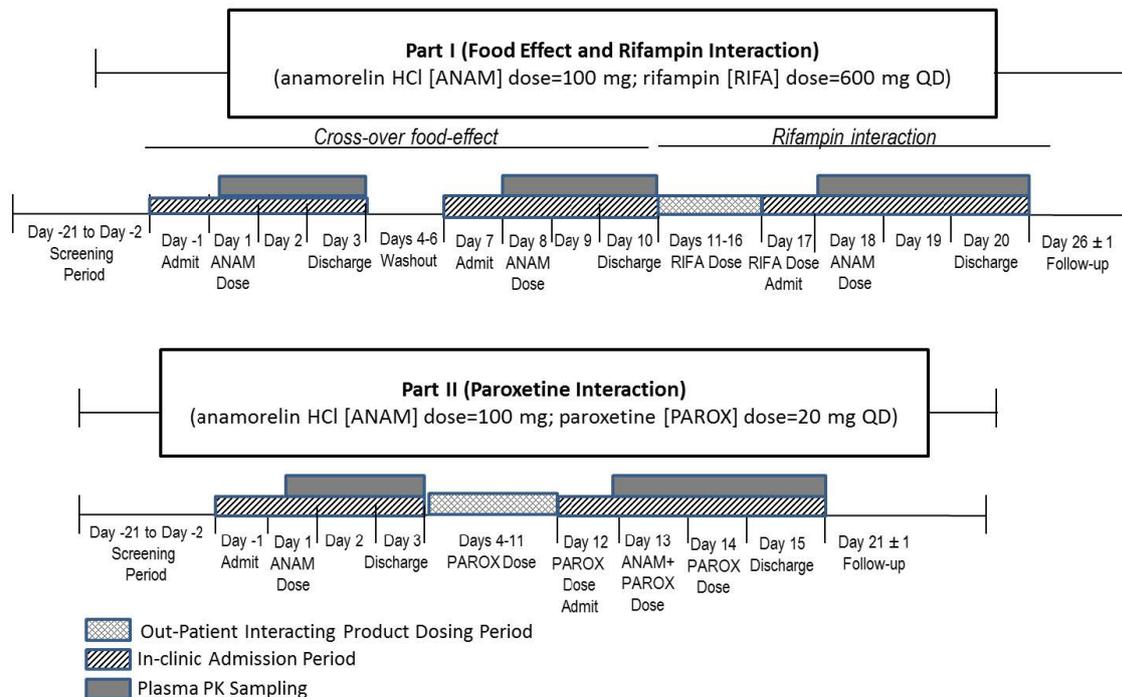
本治験において、アナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した結果を [2.7.2.2.2.15] に示した。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

2.7.1.2.7 健康成人を対象に海外市販予定製剤における食事の影響，リファンピシン及びパロキセチンとの薬物相互作用を評価した海外第 I 相試験（HT-ANAM-114 試験）

本治験では非日本人の健康成人を対象に，海外市販予定製剤を投与したときのアナモレリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するとともに，強い CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシン及び強い CYP2D6 の阻害剤であるパロキセチンがアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため，リファンピシン及びパロキセチンとの薬物相互作用試験を実施した。本治験の試験デザインを図 2.7.1.2-1 に示した。パート 1 ではまず本剤 100 mg を 2 期（空腹時投与，高脂肪食摂取開始 30 分後投与）にて単回経口投与したときのアナモレリン及びその代謝物（一酸化体 M4 及び脱メチル化体 M6）の薬物動態を評価した。引き続き，リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した後に本剤 100 mg を単回経口投与し，リファンピシン併用投与したときのアナモレリン及びその代謝物（M4 及び M6）の薬物動態を評価した。パート 2 では本剤 100 mg を空腹時単回経口投与した後に，Day 4～Day 14 においてパロキセチン 20 mg を 1 日 1 回 11 日間空腹時反復経口投与し，併せて Day 13 に本剤 100 mg を空腹時単回経口投与したときのアナモレリン及びその代謝物（M4 及び M6）の薬物動態を評価した。なお，本治験におけるリファンピシン及びパロキセチンとの薬物相互作用を評価した結果は [2.7.2.2.17] に記載した。

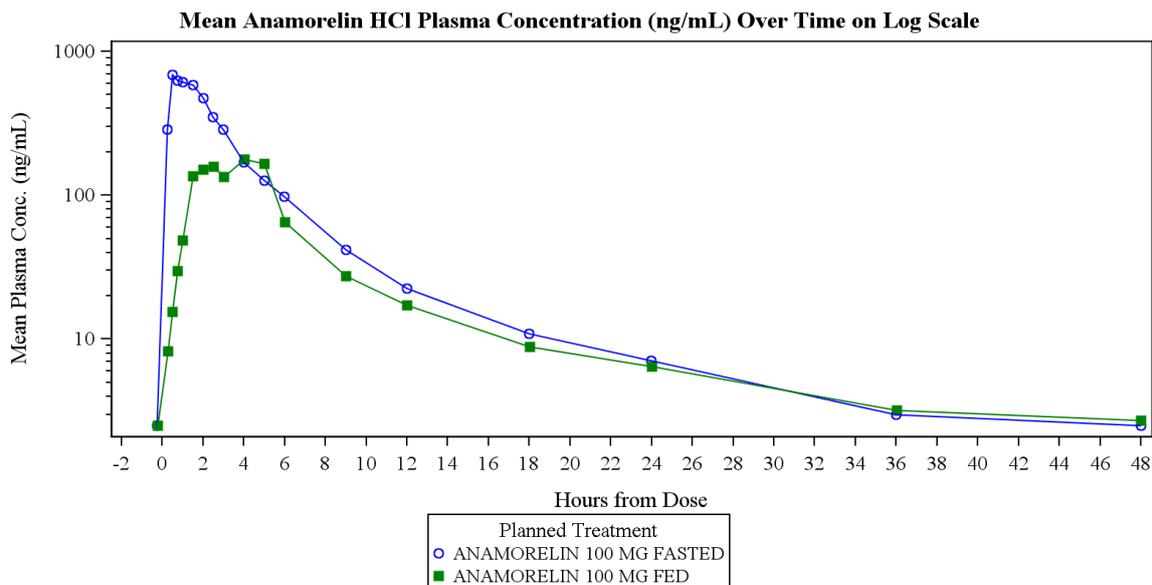
図 2.7.1.2-1 HT-ANAM-114 試験の試験デザイン



2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
アナモレリン塩酸塩

本剤の空腹時及び食後投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.1.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-4 に示した。空腹時に対する食後投与時のアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比（その 90%信頼区間）は、それぞれ 0.35 (0.28~0.43) 及び 0.47 (0.39~0.57) であり、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす食事の影響が認められた。

図 2.7.1.2-2 健康成人に本剤 100 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移



算術平均値 (16名)

表 2.7.1.2-4 健康成人に本剤 100 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

Dose	100 mg	100 mg
Formulation	Tablets (1 × 100 mg)	Tablets (1 × 100 mg)
Number of Subjects	16	16
Status	Fasted	Fed, Dosed 30 min Post-Meal [1]
Anamorelin Parameters	Mean (SD)	Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	1005.9 (340.18)	367.1 (172.58)
T_{max} (hours)	1.017 (0.7017)	3.238 (1.5462)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	2323.96 (1004.364)	1038.63 (406.071)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	2390.70 (1019.241)	1114.56 (426.173)
$t_{1/2}$ (hr)	6.802 (3.1341)	7.966 (4.0089)

1. Subjects were fed a standardized high-fat breakfast 30 minutes prior to anamorelin HCl administration. $AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero until the last measurement; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; ND = no data or not determined; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration.

AUC_{0-t} : 投与後 48 時間までの採血時間における最終定量時点までの血漿中濃度を用いて算出

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 アナモレリン塩酸塩

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 吸収及び絶対的バイオアベイラビリティ

CYP2D6の extensive metabolizer (EM) 及び poor metabolizer (PM) における絶対的バイオアベイラビリティ試験 (HT-ANAM-112 試験) の成績より, EM 3 名及び PM 5 名の合計 8 名におけるアナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティは 37.0%であった。

2.7.1.3.2 剤形間の比較

国内第Ⅱ相試験 (ONO-7643-03 試験) 用製剤 50 mg 錠 (TAB-B 製剤) と, 国内第Ⅱ相試験 (ONO-7643-04 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (ONO-7643-05 試験) 用製剤 50 mg 錠 (TAB-C 製剤) は, いずれの試験条件でも処方変更 BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。国内第Ⅰ相試験用製剤 25 mg 錠 (TAB-A 製剤) と国内市販予定製剤 50 mg 錠 (TAB-C 製剤) は, いずれの試験条件でも含量違い BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。また, 国内市販予定製剤 50 mg 錠 (TAB-C 製剤) とヘルシン社の海外市販予定製剤 100 mg 錠 (TAB-H 製剤) は, 含量違い BEGL で求められる溶出試験条件で, 両製剤の溶出挙動を比較した結果, いずれの試験条件でも含量違い BEGL の溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。

健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験 (RC-1291-109 試験) において, 本剤 50 mg のカプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果, カプセル剤及び錠剤を投与したときのアナモレリンの血漿中曝露量に大きな違いは認められなかった。

2.7.1.3.3 胃内 pH の影響

健康成人を対象とした海外薬物相互作用試験 (RC-1291-108 試験) において, プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾールが血漿中アナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した結果, アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼすパントプラゾールの影響は認められなかった。以上の結果より, 本剤とプロトンポンプ阻害剤との併用時において注意喚起する必要はないと考えられた。

2.7.1.3.4 食事の影響

健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 (ONO-7643-01 試験) において, 血漿中アナモレリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。本剤 50 mg を食事 (標準朝食) 終了後 30 分に単回投与したとき, アナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時と比較してそれぞれ 0.21 及び 0.29 倍に低下し, 食事の影響が認められた。健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 (ONO-7643-02 試験) において, 本剤 50 mg を空腹時, 食事 (標準朝食) 開始前 1 時間又は

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 アナモレリン塩酸塩

食事（標準朝食）終了後 2 時間に単回投与したときの血漿中アナモレリンの薬物動態を評価した。食事開始前 1 時間に投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、空腹時と比較してそれぞれ 1.09 及び 0.80 倍であった。アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす投与後 1 時間の食事摂取の影響の程度は、空腹時及び食事開始前 1 時間に投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} のばらつきの範囲内であり、臨床上問題となる影響ではないと考えられた。一方、食事終了後 2 時間に投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、空腹時と比較してそれぞれ 0.31 及び 0.49 倍に低下し、食事の影響が認められた。健康成人を対象とした海外第 I 相試験（HT-ANAM-114 試験）において、血漿中アナモレリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。海外市販予定製剤 100 mg を空腹時又は食事（高脂肪朝食）開始後 30 分に単回投与したとき、食後投与時のアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、空腹時と比較してそれぞれ 0.35 及び 0.47 倍に低下し、食事の影響が認められた。

以上の結果より、本剤を食後投与することによりアナモレリンの血漿中曝露量が低下するため、本剤の食後投与は避けるべきであると考えられた。したがって、本剤を投与する際は、空腹時投与とし、投与後 1 時間以上は絶食とすることが推奨される。

2.7.1.4 付録

なし

2.7.1.5 参考文献

なし

2.7.2 臨床薬理試験

小野薬品工業株式会社

目次

2.7.2	臨床薬理試験.....	7
2.7.2.1	背景及び概観.....	7
2.7.2.2	個々の試験結果の要約.....	11
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較と解析.....	54
2.7.2.4	特別な試験.....	69
2.7.2.5	参考文献.....	69

表

表 2.7.2.1.1-1	ヒト生体試料を用いた in vitro 試験一覧	7
表 2.7.2.1.2-1	健康成人におけるアナモレリンの薬物動態を評価した臨床試験の概要	9
表 2.7.2.1.2-2	がん悪液質患者におけるアナモレリンの薬物動態を評価した臨床試験 の概要	10
表 2.7.2.2.2-1	健康成人に本剤 10～125 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物 動態パラメータ	16
表 2.7.2.2.2-2	健康成人に本剤 50 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中アナモレリンの 薬物動態パラメータ	16
表 2.7.2.2.2-3	健康成人に本剤 10～150 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物 動態パラメータ	19
表 2.7.2.2.2-4	健康成人に本剤 50 mg を各用法（空腹時／食事開始前 1 時間／食事終 了後 2 時間）で単回投与したときの血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	21
表 2.7.2.2.2-5	健康成人に本剤 50～150 mg 反復投与時の血漿中アナモレリンの薬物 動態パラメータ	23
表 2.7.2.2.2-6	がん悪液質患者に本剤 50 及び 100 mg 反復投与時の血漿中アナモレリ ン及び非結合形アナモレリン濃度	24
表 2.7.2.2.2-7	がん悪液質患者に本剤 100 mg 反復投与時の血漿中アナモレリン及び 非結合形アナモレリン濃度	25
表 2.7.2.2.2-8	がん悪液質患者にアナモレリン 100 mg 反復投与時の血漿中アナモレ リン及び非結合形アナモレリン濃度	26
表 2.7.2.2.2-9	健康成人に本剤 10～50 mg 単回投与時のアナモレリンの薬物動態パラ メータ	26
表 2.7.2.2.2-10	健康成人に本剤 5～20 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動 態パラメータ	27

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.2.2.2-11 健康成人に ¹⁴ C-アナモレリン塩酸塩 25 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	29
表 2.7.2.2.2-12 健康成人に ¹⁴ C-アナモレリン塩酸塩 25 mg 単回投与時のマスバランスと代謝物	29
表 2.7.2.2.2-13 健康成人に本剤 25~75 mg 反復投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	30
表 2.7.2.2.2-14 健康成人にミダゾラム 6 mg 単剤投与時及びミダゾラム 3 mg と本剤 75 mg 併用投与時の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ	31
表 2.7.2.2.2-15 健康成人に本剤 25 mg 空腹時, 食後投与時及びケトコナゾール 200 mg 併用投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	32
表 2.7.2.2.2-16 健康成人に本剤 25 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	34
表 2.7.2.2.2-17 健康成人にアナモレリン塩酸塩及びフリー体 25 mg の単剤投与時及びパントプラゾール併用投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	36
表 2.7.2.2.2-18 健康成人に本剤 150 mg 反復投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	36
表 2.7.2.2.2-19 健康成人にスマトリプタン 25 mg の単剤投与時及びスマトリプタン 25 mg と本剤 100 mg の併用投与時の血漿中スマトリプタンの薬物動態パラメータ	37
表 2.7.2.2.2-20 健康成人に本剤 150~400 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	39
表 2.7.2.2.2-21 パワーモデルを用いたアナモレリンの C _{max} 及び AUC の用量比例性	39
表 2.7.2.2.2-22 健康成人に本剤 5 及び 10 mg 単回静脈内投与, 及び本剤 100 mg 単回経口投与時のアナモレリンの薬物動態パラメータ	40
表 2.7.2.2.2-23 健康成人に本剤単回投与時のアナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティ	40
表 2.7.2.2.2-24 健康成人に本剤単回投与時のアナモレリンに対する血漿中代謝物 (M4 及び M6) の薬物動態パラメータの比	40
表 2.7.2.2.2-25 健康成人に本剤 100 及び 300 mg 単回経口投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ (Final Cohort)	42
表 2.7.2.2.2-26 健康成人に本剤 400 mg 単回経口投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ (Initial Cohort)	42
表 2.7.2.2.2-27 血漿中アナモレリン濃度と心電図パラメータの関係	44

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.2.2.2-28 健康成人に本剤 100 mg 単剤投与時及びリファンピシン 600 mg 併用 投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	48
表 2.7.2.2.2-29 健康成人に本剤 100 mg 単剤投与時及びリファンピシン 600 mg 併用 投与時の血漿中代謝物 (M4 及び M6) の薬物動態パラメータ	48
表 2.7.2.2.2-30 健康成人に本剤 100 mg 単剤投与時及びパロキセチン 20 mg 併用投与 時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ	49
表 2.7.2.2.2-31 がん悪液質患者に本剤 50 mg 初回投与時の血漿中アナモレリンの薬 物動態パラメータ (RC-1291-203 試験)	51
表 2.7.2.2.2-32 がん悪液質患者に本剤 50 mg の反復投与時の血漿中アナモレリン濃 度 (RC-1291-203/205 試験)	51
表 2.7.2.2.2-33 がん悪液質患者に本剤 50 及び 100 mg の反復投与時の血漿中アナモ レリン濃度	52
表 2.7.2.2.2-34 がん悪液質患者に本剤 100 mg の反復投与時 (投与開始後 43 日目) の血漿中アナモレリン濃度, 蛋白非結合率及び AGP 濃度	53
表 2.7.2.3.2-1 共変量候補の一覧	59
表 2.7.2.3.2-2 最終モデルにおけるアナモレリンの母集団薬物動態パラメータの推定 値	60
表 2.7.2.3.2-3 薬物動態パラメータ (CL/F) に対する共変量の影響	60
表 2.7.2.3.2-4 薬物動態パラメータ (V2/F) に対する共変量の影響	60
表 2.7.2.3.2-5 日本人及び非日本人の健康成人に本剤 10~150 mg 単回投与時の血漿 中アナモレリンの薬物動態パラメータの比較	64
表 2.7.2.3.2-6 日本人及び非日本人の健康成人に本剤 50~150 mg 反復投与時の血漿 中アナモレリンの薬物動態パラメータの比較	64

図

図 2.7.2.2.2-1 健康成人に本剤 10~125 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度 推移	15
図 2.7.2.2.2-2 健康成人に本剤 10~150 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度 推移	18
図 2.7.2.2.2-3 健康成人に本剤 50 mg を各用法 (空腹時/食事開始前 1 時間/食事終 了後 2 時間) で単回投与したときの血漿中アナモレリンの濃度推移	20
図 2.7.2.2.2-4 健康成人に本剤 50~150 mg 反復投与時の血漿中アナモレリンのトラ フ濃度推移	21

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

図 2.7.2.2.2-5 健康成人に本剤 50~150 mg 反復投与時の反復投与 7 日目における血漿中アナモレリンの濃度推移	22
図 2.7.2.2.2-6 健康成人に ¹⁴ C-アナモレリン塩酸塩 25 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移	28
図 2.7.2.2.2-7 健康成人に本剤 25 mg 空腹時, 食後投与時及びケトコナゾール 200 mg 併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移	32
図 2.7.2.2.2-8 健康成人に本剤 25 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移	33
図 2.7.2.2.2-9 健康成人にアナモレリン塩酸塩及びフリー体 25 mg の単剤投与時及びパントプラゾール併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移.....	35
図 2.7.2.2.2-10 血漿中アナモレリン濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の関係.....	45
図 2.7.2.2.2-11 血漿中アナモレリン濃度と $\Delta\Delta\text{JTcF}$ の関係.....	45
図 2.7.2.2.2-12 HT-ANAM-114 試験の試験デザイン	46
図 2.7.2.2.2-13 健康成人に本剤 100 mg 単剤投与時及びリファンピシン 600 mg 併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移	47
図 2.7.2.2.2-14 健康成人に本剤 100 mg 単剤投与時及びパロキシチン 20 mg 併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移	49
図 2.7.2.2.2-15 がん悪液質患者に本剤 50 mg 初回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移 (RC-1291-203 試験)	50
図 2.7.2.3.2-1 日本人及び非日本人の健康成人に本剤 10~150 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータのプロット	62
図 2.7.2.3.2-2 日本人及び非日本人の健康成人に本剤 50~150 mg 反復投与時の反復投与 7 日目における血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータのプロット.....	63

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

用語及び略号一覧

用語及び略号	英語	日本語
¹⁴ C-	¹⁴ C-	¹⁴ C 標識
AGP	α 1-acid glycoprotein	α 1-酸性糖蛋白
AUC _{24h}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	投与 0 から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 hours to infinity	投与 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the concentration-time curve from time 0 hours to last quantifiable concentration	投与 0 から最終定量時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	-
BSEP	bile salt export pump	-
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	maximum observed concentration in plasma	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
HPLC-UV	high performance liquid chromatography-ultraviolet	紫外検出器を接続した高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC/MS	liquid chromatography mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LC/MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry detection	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	-
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance-associated protein	-
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form)	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (還元型)
OAT	organic anion transporter	-
OATP	organic anion transporting polypeptide	-
OCT	organic cation transporter	-
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
T _{1/2}	terminal elimination half-life	消失半減期
T _{max}	time to maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V _z	volume of distribution at the terminal phase	終末相での分布容積

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験.

ヒト生体試料を用いた試験一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示した.

表 2.7.2.1.1-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験一覧

試験項目	生体試料の種類	添加濃度又は投与量	添付資料番号
蛋白結合	ヒト血清アルブミン及び ヒト AGP 溶液	200 及び 375 ng/mL	[5.3.2.1-1]
	血漿	0.1~1.0 μ mol/L 100~375 ng/mL	[4.2.2.3-2] [5.3.2.1-1]
代謝	肝ミクロソーム及び CYP 発現系ミクロソーム	100 μ mol/L	[4.2.2.4-2]
		1, 10 μ mol/L	[5.3.2.2-2]
CYP 阻害	肝ミクロソーム	0.1~100 μ mol/L	[5.3.2.2-1] [5.3.2.2-2] [5.3.2.2-3]
CYP 誘導	肝細胞	0.2~20 μ mol/L	[5.3.2.2-4] [5.3.2.2-5]
トランスポーター 基質検討	P-gp 発現細胞, BCRP 発 現細胞	1~100 μ mol/L	[5.3.2.3-1]
	OATP1B1 発現細胞, OATP1B3 発現細胞, OCT1 発現細胞	1 及び 10 μ mol/L	
トランスポーター 阻害	トランスポーター発現細 胞及び膜ベシクル	0.14~300 μ mol/L	[5.3.2.3-1]
	P-gp 発現細胞	30~120 μ mol/L	[5.3.2.3-2]

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

2.7.2.1.2 薬物動態を評価した臨床試験

健康成人を対象に国内の 2 試験及び海外の 13 試験においてアナモレリンの薬物動態を評価した。健康成人におけるアナモレリンの薬物動態を評価した臨床試験の概要を表 2.7.2.1.2-1 に示した。

国内第 I 相試験について、ONO-7643-01 試験ではアナモレリン塩酸塩（以下、本剤）を単回投与したときの薬物動態を評価するとともに、食事（標準食）の影響を評価した。ONO-7643-02 試験では、本剤を単回及び反復投与したときの薬物動態を評価するとともに、各用法（空腹時／食事開始前 1 時間／食事終了後 2 時間投与）の違いが薬物動態に及ぼす影響を評価した。

海外第 I 相試験について、RC-1291-101 及び RC-1291-102 試験で本剤を単回投与したときの薬物動態を、RC-1291-103 試験で ¹⁴C 標識したアナモレリン塩酸塩（¹⁴C-アナモレリン塩酸塩）を投与したときの薬物動態、血漿及び排泄物中の未変化体及び代謝物プロファイルを評価した。RC-1291-104 試験では、本剤を反復投与したときの薬物動態を評価するとともに、本剤が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価した。RC-1291-105 試験では、カプセル剤における食事（高脂肪食）の影響を評価するとともに CYP3A4 の阻害剤（ケトコナゾール）がアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。RC-1291-107 試験では、アナモレリンの薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響を評価した。RC-1291-108 試験では、プロトンポンプ阻害剤（パントプラゾール）がアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。RC-1291-109 試験では、カプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価するとともに、錠剤における食事（低脂肪食）の影響を評価した。ST-ANAM-110 試験では、本剤を反復投与したときの薬物動態を評価するとともに、健康成人における蛋白結合率を評価した。ST-ANAM-111 試験では、消化管運動促進作用を有するアナモレリンがスマトリプタンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。HT-ANAM-112 試験では、本剤の最大耐用量を特定するため高用量を単回投与したときの薬物動態を評価するとともに、本剤を単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。HT-ANAM-113 試験では、本剤を単回投与したときの心電図パラメータに与える影響を評価した。HT-ANAM-114 試験では、本剤の海外市販予定製剤における食事の影響（高脂肪食）を評価するとともに、CYP3A4 の誘導剤（リファンピシン）及び CYP2D6 の阻害剤（パロキセチン）がアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.2.1.2-1 健康成人におけるアナモレリンの薬物動態を評価した臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	評価	本剤の用法用量
国内第 I 相試験 ONO-7643-01	健康成人	単回投与時の薬物動態評価 食事の影響の評価	カプセル剤 10 mg, 錠剤 25, 50, 75, 100 及び 125 mg の単回投与
国内第 I 相試験 ONO-7643-02	健康成人	単回投与時の薬物動態評価 用法検討 反復投与時の薬物動態評価	錠剤 150 mg の単回投与 錠剤 50 mg の単回投与 錠剤 50, 100, 125 及び 150 mg の反復投与
海外第 I 相試験 RC-1291-101	健康成人	単回投与時の薬物動態評価	カプセル剤 10, 25 及び 50 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 RC-1291-102	健康成人	単回投与時の薬物動態評価	カプセル剤 5, 10 及び 20 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 RC-1291-103	健康成人	マスバランスの評価 代謝物検索	溶液 25 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 RC-1291-104	健康成人	反復投与時の薬物動態評価 CYP3A4 の基質 (ミダゾラム) との薬物相互作用の評価	カプセル剤 25, 50 及び 75 mg の反復経口投与
海外第 I 相試験 RC-1291-105	健康成人	食事の影響の評価 CYP3A4 の阻害剤 (ケトコナゾール) との薬物相互作用の評価	カプセル剤 25 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 RC-1291-107	健康成人	年齢及び性別の影響の評価	カプセル剤 25 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 RC-1291-108	健康成人	パントプラゾールとの薬物相互作用の評価	アナモレリン塩酸塩 カプセル剤 25 mg の単回経口投与 アナモレリンのフリー体 カプセル剤 25 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 RC-1291-109	健康成人	カプセル剤と錠剤の相対的バイオアベイラビリティの評価 錠剤における食事の影響の評価	カプセル剤 50 mg の単回経口投与 錠剤 50 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 ST-ANAM-110	健康成人	反復投与時の薬物動態評価	錠剤 150 mg の反復経口投与
海外第 I 相試験 ST-ANAM-111	健康成人	スマトリプタンとの薬物相互作用の評価	カプセル剤 100 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 HT-ANAM-112	健康成人	パート 1 最大耐用量の探索 パート 2 絶対的バイオアベイラビリティの評価	パート 1 錠剤 ^{a)} 150, 200, 300 及び 400 mg の単回経口投与 パート 2 注射剤 5 及び 10 mg の単回静脈内投与 錠剤 ^{a)} 100 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 Thorough QT 試験 HT-ANAM-113	健康成人	心電図パラメータに与える影響の評価	錠剤 ^{a)} 100, 300 及び 400 mg の単回経口投与
海外第 I 相試験 HT-ANAM-114	健康成人	パート 1 食事の影響の評価 CYP3A4 の誘導剤 (リファンピシン) との薬物相互作用の評価 パート 2 CYP2D6 の阻害剤 (パロキセチン) との薬物相互作用の評価	パート 1 錠剤 ^{a)} 100 mg の単回経口投与 パート 2 錠剤 ^{a)} 100 mg の単回経口投与

^{a)}: 海外市販予定製剤

生物薬剤学試験 (RC-1291-108, RC-1291-109 及び HT-ANAM-112) の詳細は [2.7.1.2] に記載する

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

がん悪液質患者を対象に国内の3試験及び海外の4試験においてアナモレリンの薬物動態を評価した。がん悪液質患者におけるアナモレリンの薬物動態を評価した臨床試験の概要を表2.7.2.1.2-2に示した。

国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-03及びONO-7643-04試験）及び国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05試験）において、本剤を1日1回反復投与したときの薬物動態を評価した。

海外第Ⅱ相試験（RC-1291-203/205, RC-1291-206及びST-ANAM-207試験）及び海外第Ⅲ相試験（HT-ANAM-301試験）において、本剤を1日1回反復投与したときの薬物動態を評価した。

がん悪液質患者に本剤を空腹時投与した臨床試験（ONO-7643-03, ONO-7643-04, ONO-7643-05, RC-1291-203/205, RC-1291-206及びHT-ANAM-301試験）のデータを用いて、がん悪液質患者におけるアナモレリンの母集団薬物動態解析を実施した。

表 2.7.2.1.2-2 がん悪液質患者におけるアナモレリンの薬物動態を評価した臨床試験の概要

試験の種類 試験番号	対象	評価	本剤の用法用量
国内第Ⅱ相試験 ONO-7643-03	非小細胞肺癌に伴う がん悪液質患者	反復投与時の薬物動態評価 ^{b)} 母集団薬物動態解析	錠剤 50 及び 100 mg の 1 日 1 回反復経口投与
国内第Ⅱ相試験 ONO-7643-04	非小細胞肺癌に伴う がん悪液質患者	反復投与時の薬物動態評価 ^{b)} 母集団薬物動態解析	錠剤 ^{o)} 100 mg の 1 日 1 回反 復経口投与
国内第Ⅲ相試験 ONO-7643-05	がん悪液質患者	反復投与時の薬物動態評価 ^{b)} 母集団薬物動態解析	錠剤 ^{o)} 100 mg の 1 日 1 回反 復経口投与
海外第Ⅱ相試験 RC-1291-203/205	がん悪液質患者	反復投与時の薬物動態評価 ^{b)} 母集団薬物動態解析	カプセル剤 50 mg の 1 日 1 回反復経口投与
海外第Ⅱ相試験 RC-1291-206	がん悪液質患者	反復投与時の薬物動態評価 ^{b)} 母集団薬物動態解析	カプセル剤 50 及び 100 mg の 1 日 1 回反復経口投与
海外第Ⅱ相試験 ST-ANAM-207 ^{a)}	非小細胞肺癌患者	反復投与時の薬物動態評価 ^{b)}	錠剤 50 及び 100 mg の 1 日 1 回反復経口投与
海外第Ⅲ相試験 HT-ANAM-301	非小細胞肺癌に伴う がん悪液質患者	反復投与時の薬物動態評価 ^{b)} 母集団薬物動態解析	錠剤 ^{d)} 100 mg の 1 日 1 回反 復経口投与

^{a)}：血漿中アナモレリン濃度を評価しているが、本剤の投与条件が食事開始前1時間又は食後終了後2時間のため、母集団薬物動態解析には含めなかった。

^{b)}：Sparse sampling

^{o)}：国内市販予定製剤

^{d)}：海外市販予定製剤

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

各試験において、アナモレリンの塩酸塩又はフリー体を使用した。本項では「アナモレリン」と表記し、投与量及び薬物濃度はフリー体の量として表記した。

2.7.2.2.1.1 *In vitro* における血漿蛋白結合

[4.2.2.3-2, 5.3.2.1-1]

平衡透析法により評価した ³H-アナモレリン (0.1~1.0 μmol/L (54.7~547 ng/mL)) の血漿蛋白結合率は 97.3~98.3% であり、アナモレリン濃度によらず一定であった。

限外濾過法により評価した ¹⁴C-アナモレリン (100~375 ng/mL) の血漿蛋白結合率は、94.2~95.4% であった。¹⁴C-アナモレリン (200 及び 375 ng/mL) のヒト血清アルブミン及びヒト AGP に対する結合率はそれぞれ、36.4~37.3 及び 97.0~97.2% であった。ヒト AGP に対する ¹⁴C-アナモレリンの結合率はヒト血漿蛋白に対する結合率とほぼ同じ値であったことから、アナモレリンのヒト血漿中での主結合蛋白は AGP であると考えられた。

2.7.2.2.1.2 肝ミクロソームにおける *in vitro* 代謝

[4.2.2.4-2]

ヒト肝ミクロソームとアナモレリン (100 μmol/L) を NADPH 生成系存在下 4 時間インキュベーションし、生成した代謝物を HPLC-UV 及び LC/MS で分析した。主にアナモレリンの一酸化体 (M4) 及び N-脱メチル体 (M6) が生成した。

2.7.2.2.1.3 代謝酵素の推定

[4.2.2.4-2, 5.3.2.2-2]

ヒト CYP 発現系ミクロソームとアナモレリン (1, 10 及び 100 μmol/L) を NADPH 生成系存在下でインキュベーションしたときの代謝物を LC/MS 又は LC/MS/MS で分析した。ヒト肝ミクロソームでの主要な代謝物である M4 は CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 により、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、アナモレリン及び CYP 分子種特異的阻害剤を NADPH 生成系存在下でインキュベーションしたときの M4 及び M6 を LC/MS/MS で分析し、CYP 分子種特異的阻害剤が M4 及び M6 の生成に及ぼす影響を検討した。ケトコナゾール (CYP3A 阻害剤) により M4 の生成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%

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

に低下した。その他の阻害剤を用いたときの M4 及び M6 の生成速度はコントロールの 70% 以上であった。

以上より、アナモレリンの代謝に主に関与する CYP 分子種は CYP3A4 であることが示された。

2.7.2.2.1.4 CYP 阻害作用

[5.3.2.2-1, 5.3.2.2-2, 5.3.2.2-3]

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 及び CYP3A4 に対するアナモレリンの阻害作用を検討した。アナモレリンはミダゾラム 1-水酸化活性 (CYP3A4) を阻害し、IC₅₀ 値は 11.34 μ mol/L であった。その他の IC₅₀ 値はいずれも 100 μ mol/L 以上であった。

100 μ mol/L のアナモレリン存在下で 30 分間プレインキュベーションしたとき、アナモレリンの CYP3A4 阻害作用は増強され、時間依存的な阻害作用を示した。また、アナモレリンは CYP2C8 の活性も時間依存的に阻害し、阻害率は 0.1~10 μ mol/L で 8.8%~26%、30 μ mol/L で 39%、100 μ mol/L で 36%であった。

2.7.2.2.1.5 CYP 誘導作用

[5.3.2.2-4, 5.3.2.2-5]

ヒト肝細胞を用い、アナモレリンの CYP1A2, CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用を検討した。ヒト肝細胞をアナモレリン (0.2~20 μ mol/L) で 72 時間処理したとき、いずれの CYP 分子種においても酵素活性は媒体群の 2 倍未満であった。

CYP2B6 及び CYP3A4 については mRNA レベルも評価した。CYP3A4 の mRNA は、2 及び 20 μ mol/L のアナモレリンを処理したとき、最大で媒体群のそれぞれ 2.24 及び 5.40 倍の増加であった。CYP2B6 の mRNA は 2 倍未満の増加であった。

以上の結果より、アナモレリンは 20 μ mol/L までヒト肝細胞の CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導しないが、2 μ mol/L 以上で CYP3A4 を誘導すると考えられた。

2.7.2.2.1.6 輸送に関与するトランスポーター

[5.3.2.3-1]

ヒトのトランスポーター発現細胞を用いたアナモレリンの経細胞輸送又は細胞内取り込み試験により、アナモレリンの P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1 に対する基質性を検討した。ヒト P-gp 発現細胞 (MDCKII-MDR1) におけるアナモレリン (1~100 μ mol/L) の apical 側から basolateral 側への透過係数に対する逆方向の透過係数の比

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

(efflux ratio) は 157~217 であった。アナモレリン (100 μ mol/L) の efflux ratio は、P-gp 阻害剤であるベラパミル (60 μ mol/L) 又は PSC833 (10 μ mol/L) の添加によって低下したことから、アナモレリンは P-gp の基質であると考えた。一方、ヒト BCRP 発現細胞においては、アナモレリン (1~100 μ mol/L) の efflux ratio は 0.8~3.6 であり、BCRP 阻害剤である Ko134 (1 μ mol/L) の添加によって低下しなかったことから BCRP による能動輸送はないと考えた。ヒト OATP1B3 発現細胞でのアナモレリン (10 μ mol/L) の取り込み量はコントロール細胞の 2.22 倍を示し、OATP1B3 阻害剤であるフルバスタチン (30 μ mol/L) により 1.38 倍にまで低下したことから、アナモレリンは OATP1B3 の基質であると考えた。一方、ヒト OATP1B1 及び OCT1 発現細胞でのアナモレリンの取り込み量は、いずれもコントロール細胞の 2 倍未満であった。これよりアナモレリンは OATP1B1 及び OCT1 の基質ではないと考えた。

2.7.2.2.1.7 トランスポーター阻害作用

[5.3.2.3-1, 5.3.2.3-2]

ヒト P-gp 発現細胞 (LLC-GA5-CoL150 細胞) を用い、P-gp による ^3H -ジゴキシンの輸送に対するアナモレリンの阻害作用を検討した。アナモレリンは検討した最高濃度である 120 μ mol/L で ^3H -ジゴキシンの efflux ratio を低下させ、その阻害率は 46.2% であった。これより、アナモレリンは P-gp による ^3H -ジゴキシンの輸送を阻害し、 IC_{50} 値は 120 μ mol/L 以上であった。

トランスポーター発現細胞又は膜ベシクルを用い、ヒト MRP2, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 及び MATE2-K に対するアナモレリン (0.14~300 μ mol/L) の阻害作用を検討した。アナモレリンは BCRP, BSEP, OATP1B3, OAT1, OCT1, OCT2, MATE1 及び MATE2-K を阻害し、 IC_{50} 値は BCRP で 218.1 μ mol/L, BSEP で 210.5 μ mol/L, OATP1B3 で 24.0 μ mol/L, OAT1 で 171.6 μ mol/L, OCT1 で 26.7 μ mol/L, OCT2 で 33.0 μ mol/L, MATE1 で 7.7 μ mol/L, MATE2-K で 209.9 μ mol/L であった。一方、アナモレリンは MRP2, OATP1B1, OAT3 を阻害しなかった。

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

2.7.2.2.2 薬物動態を評価した臨床試験

2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした国内第 I 相単回投与試験 (ONO-7643-01 試験)

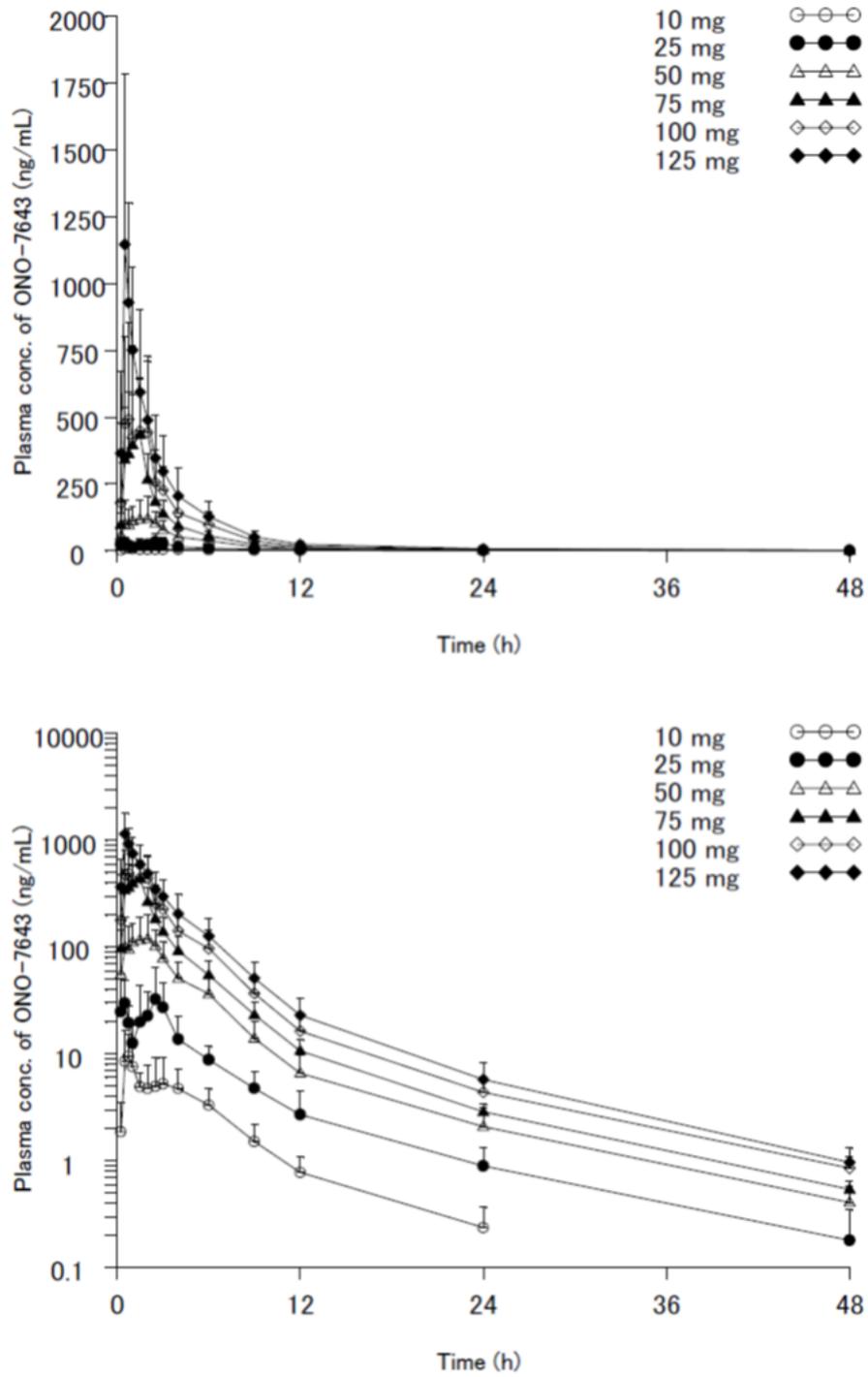
[5.3.3.1-6]

本治験では日本人の健康成人を対象に、本剤 10, 25, 50, 75, 100 及び 125 mg を空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。また、50 mg 投与群において第 1 期では本剤を空腹時投与し、第 2 期では本剤を食後投与（標準朝食終了後 30 分に投与）し、アナモレリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。

本剤 10~125 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.2.2.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-1 に示した。血漿中アナモレリン濃度は、投与後 0.50~1.8 時間に Cmax に到達した後、6.6~9.2 時間の T1/2 で消失した。10~125 mg の投与量範囲において、アナモレリンの Cmax 及び AUCinf は投与量比以上の上昇を示した。本剤 50 mg を空腹時及び食後投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-2 に示した。空腹時に対する食後投与時のアナモレリンの Cmax 及び AUCinf の比の幾何平均値は、それぞれ 0.21 及び 0.29 であり、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす食事の影響が認められた。なお、両投与条件下の Tmax に統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

図 2.7.2.2.2-1 健康成人に本剤 10~125 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移



算術平均値±標準偏差 (各群 6名)

上図：実数軸，下図：対数軸

ONO-7643：アナモレリン

表 2.7.2.2.2-1 健康成人に本剤 10~125 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F ^{a)} (L/h)
10	6	12.2 (6.3)	0.88 (0.50 - 3.0)	48.9 (18.1)	6.6 (2.9)	216 (86)
25	6	58.5 (25.4)	1.6 (0.25 - 3.0)	179 (78)	8.8 (2.0)	151 (58)
50	6	176 (63)	1.8 (0.50 - 2.5)	639 (263)	9.2 (1.0)	86.3 (42.3)
75	6	519 (177)	1.3 (0.50 - 1.5)	1380 (410)	8.7 (0.8)	57.2 (26.7)
100	6	707 (307)	0.75 (0.50 - 2.0)	1970 (890)	8.8 (0.9)	55.5 (23.5)
125	6	1230 (590)	0.50 (0.25 - 0.75)	2900 (1200)	8.2 (0.7)	48.0 (23.1)

算術平均値 (標準偏差), Tmax は中央値 (最小値, 最大値)

a): CL/F を求める際の投与量は, 以下の式で算出したアナモレリン (フリー体) 換算の投与量を用いた.

式: 塩酸塩としての投与量 × [フリー体の分子量 (546.70) / 塩酸塩の分子量 (583.16)]

表 2.7.2.2.2-2 健康成人に本剤 50 mg 空腹時及び食後投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F ^{a)} (L/h)
空腹時 (N=6)	176 (63)	1.8 (0.50 - 2.5)	639 (263)	9.2 (1.0)	86.3 (42.3)
食後投与時 (N=6)	44.2 (28.2)	3.3 (2.0 - 6.0)	196 (101)	11 (3)	319 (197)
比の幾何平均値 ^{b)} (95%信頼区間)	0.21 (0.11 - 0.41)	p = 0.0625 ^{c)}	0.29 (0.18 - 0.47)	1.12 (0.89 - 1.39)	-

算術平均値 (標準偏差), Tmax は中央値 (最小値, 最大値)

a): CL/F を求める際の投与量は, 以下の式で算出したアナモレリン (フリー体) 換算の投与量を用いた.

式: 塩酸塩としての投与量 × [フリー体の分子量 (546.70) / 塩酸塩の分子量 (583.16)]

b): 比の幾何平均値 (食後投与時 / 空腹時)

c): Wilcoxon signed rank test

2.7.2.2.2.2 健康成人を対象とした国内第 I 相反復投与試験 (ONO-7643-02 試験) [5.3.3.1-7]

本試験では日本人の健康成人を対象に, パート A では本剤 150 mg を空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価し, パート B では本剤 50 mg を空腹時, 食事 (標準朝食) 開始前 1 時間又は食事 (標準朝食) 終了後 2 時間に単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価し, パート C では本剤 50, 100, 125 及び 150 mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時相反復経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した.

パート A

本剤 10～150 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.2.2.2-2 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-3 に示した。なお、10～125 mg 投与時のデータは ONO-7643-01 試験で得られたデータを用いた。150 mg 単回投与時の血漿中アナモレリン濃度は、投与後 0.50 時間に C_{max} に到達した後、7.9 時間の T_{1/2} で消失した。10～150 mg の投与量範囲において、アナモレリンの C_{max} および AUC_{inf} は投与量比以上の上昇を示した。

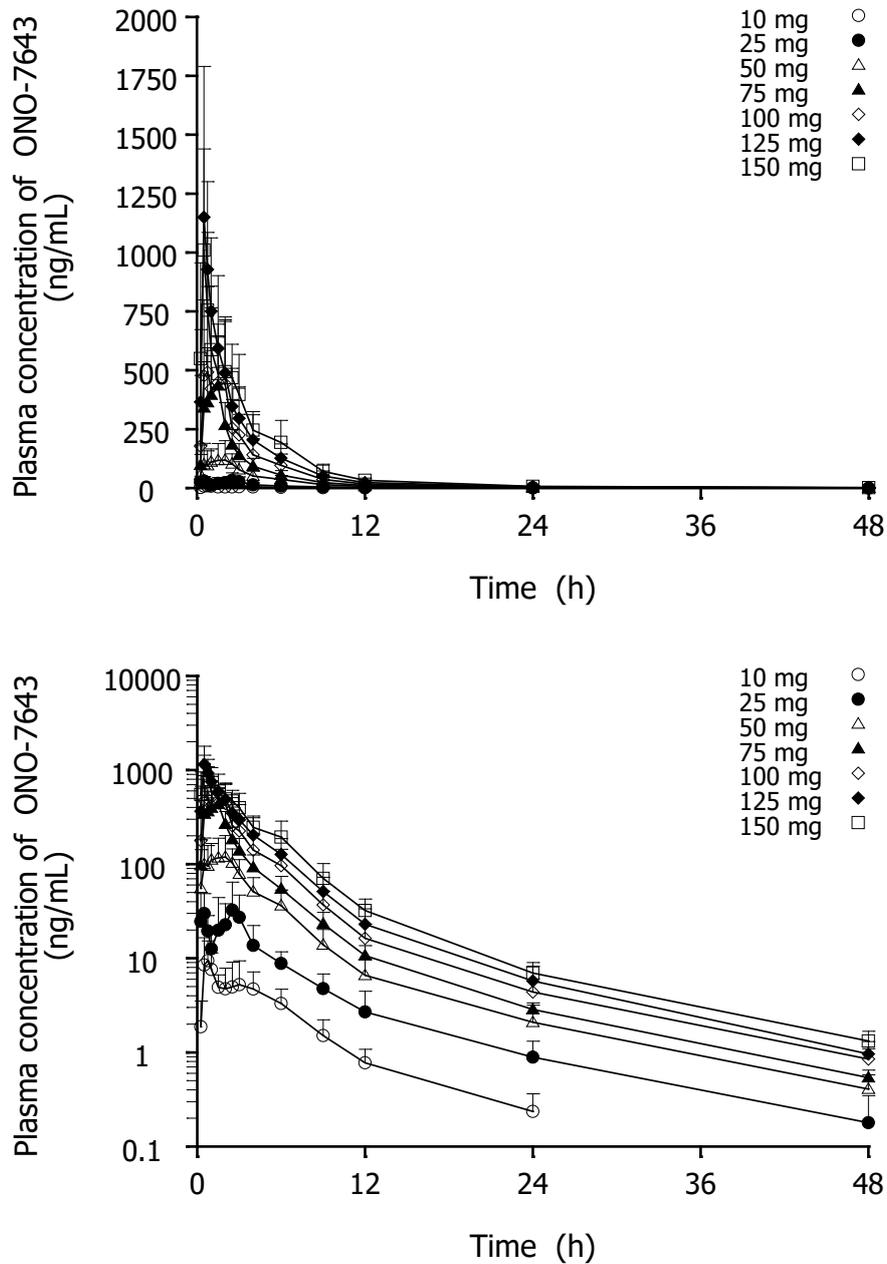
パート B

本剤 50 mg を各用法で単回投与したときの血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.2.2.2-3 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-4 に示した。空腹時に対する食事開始前 1 時間投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の比の幾何平均値（その 95%信頼区間）は、それぞれ 1.09（0.85～1.40）及び 0.80（0.66～0.96）であった。両投与条件下の T_{max} に統計学的に有意な差は認められなかった。アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす投与後 1 時間の食事摂取の影響の程度は、空腹時及び食事開始前 1 時間投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} のばらつきの範囲内であり、臨床上問題となる影響ではないと考えられた。一方、空腹時に対する食事終了後 2 時間投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の比の幾何平均値（その 95%信頼区間）はそれぞれ 0.31（0.20～0.49）及び 0.49（0.44～0.55）であり、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす食事の影響が認められた。なお、両投与条件下の T_{max} に統計学的に有意な差は認められなかった。

パート C

本剤 50～150 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与時の血漿中アナモレリンのトラフ濃度推移を図 2.7.2.2.2-4 に、反復投与 7 日目における濃度推移を図 2.7.2.2.2-5 に、反復投与 1 日目及び 7 日目における薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-5 に示した。本剤 50～150 mg 反復投与時の血漿中アナモレリン濃度は、反復投与 7 日目において投与後 0.75～2.0 時間に C_{max} に到達した後、9.2～9.6 時間の T_{1/2} で消失した。50～150 mg の投与量範囲において、反復投与 7 日目におけるアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{24h} は投与量比以上の上昇を示した。50～150 mg のいずれの投与量においてもトラフ濃度は、反復投与 3 回目（投与 4 日目の投与前）以降、同程度の値で推移し、反復投与後 1 週間以内に血漿中アナモレリン濃度は定常状態に到達した。C_{max} 及び AUC_{24h} の累積係数は、それぞれ 0.70～1.33 及び 0.99～1.23 であった。

図 2.7.2.2.2-2 健康成人に本剤 10~150 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移



算術平均値±標準偏差 (各群 6名)

上図：実数軸，下図：対数軸

ONO-7643：アナモレリン

ONO-7643-01 試験における 10~125 mg 投与群の血漿中濃度推移を併せて記載

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.2.2.2-3 健康成人に本剤 10~150 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	CL/F ^{a)} (L/h)
10	6	12.2 (6.3)	0.88 (0.50 - 3.0)	48.9 (18.1)	6.6 (2.9)	216 (86)
25	6	58.5 (25.4)	1.6 (0.25 - 3.0)	179 (78)	8.8 (2.0)	151 (58)
50	6	176 (63)	1.8 (0.50 - 2.5)	639 (263)	9.2 (1.0)	86.3 (42.3)
75	6	519 (177)	1.3 (0.50 - 1.5)	1380 (410)	8.7 (0.8)	57.2 (26.7)
100	6	707 (307)	0.75 (0.50 - 2.0)	1970 (890)	8.8 (0.9)	55.5 (23.5)
125	6	1230 (590)	0.50 (0.25 - 0.75)	2900 (1200)	8.2 (0.7)	48.0 (23.1)
150	6	1060 (350)	0.50 (0.50 - 2.5)	3290 (1010)	7.9 (1.1)	46.5 (14.5)

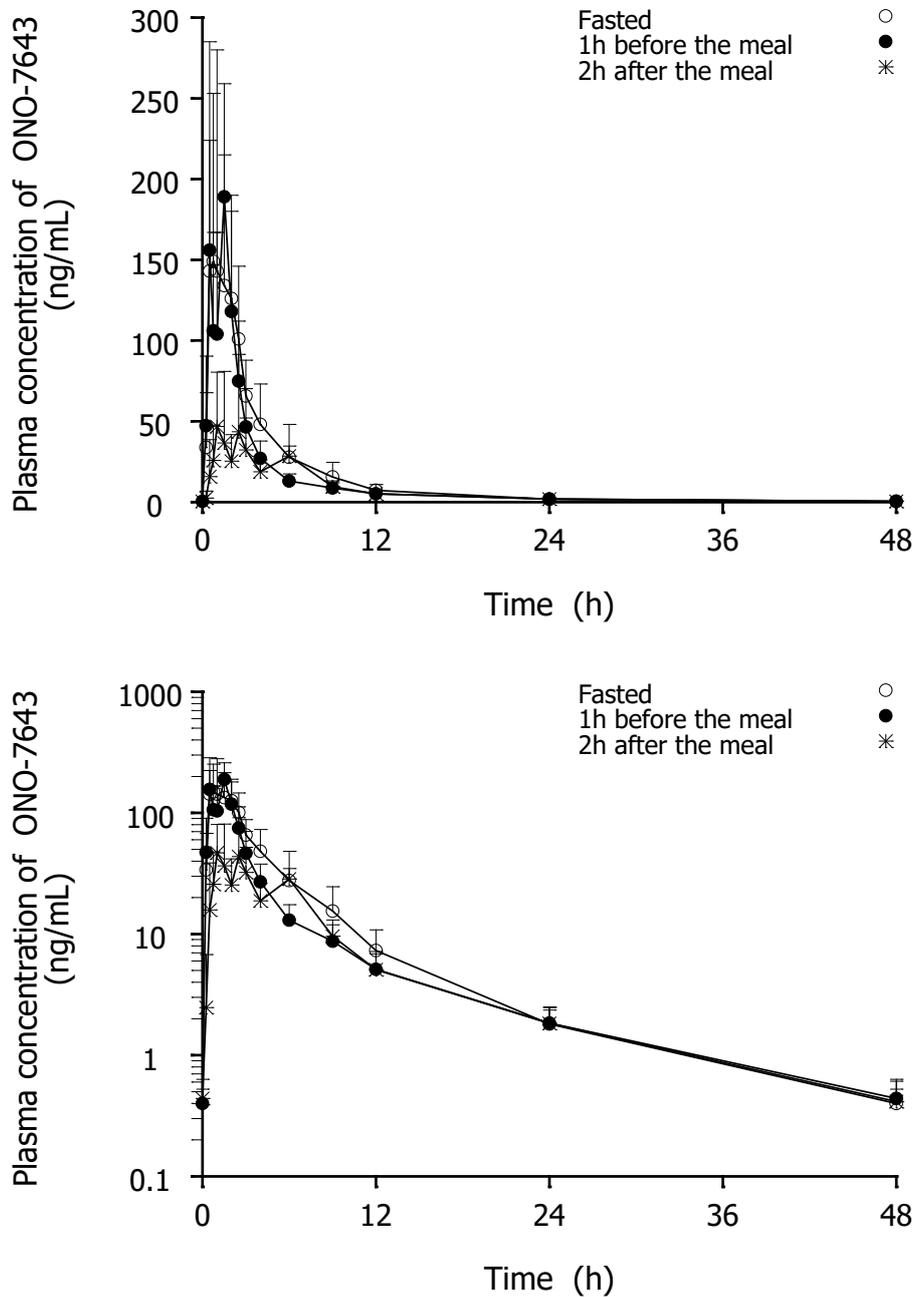
算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）

^{a)} : CL/F を求める際の投与量は，以下の式で算出したアナモレリン（フリー体）換算の投与量を用いた。

式：塩酸塩としての投与量 × [フリー体の分子量（546.70）／塩酸塩の分子量（583.16）]

ONO-7643-01 試験における 10~125 mg 投与群の薬物動態パラメータを併せて記載

図 2.7.2.2-3 健康成人に本剤 50 mg を各用法（空腹時／食事開始前 1 時間／食事終了後 2 時間）で単回投与したときの血漿中アナモレリンの濃度推移



算術平均値±標準偏差（各群 7 名）
上図：実数軸，下図：対数軸
ONO-7643：アナモレリン

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

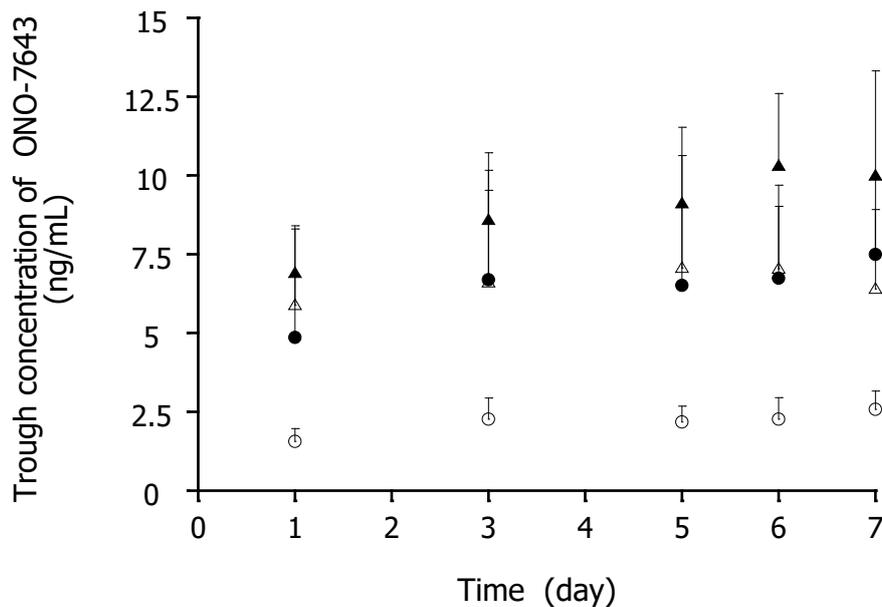
表 2.7.2.2.2-4 健康成人に本剤 50 mg を各用法（空腹時／食事開始前 1 時間／食事終了後 2 時間）で単回投与したときの血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)
空腹時 (N = 7)		211 (96)	1.0 (0.50 - 2.0)	648 (254)	8.2 (1.1)
食事開始前 1 時間 (N = 7)		225 (90)	1.5 (0.50 - 1.5)	521 (217)	9.5 (1.0)
食事終了後 2 時間 (N = 7)		72.7 (48.7)	1.0 (0.75 - 3.0)	316 (112)	10 (1)
比の幾何平均値 (95%信頼区間)	食事開始前 1 時間／空腹時	1.09 (0.85 - 1.40)	p = 1.0000 ^{a)}	0.80 (0.66 - 0.96)	1.16 (1.04 - 1.30)
	食事終了後 2 時間／空腹時	0.31 (0.20 - 0.49)	p = 0.4219 ^{a)}	0.49 (0.44 - 0.55)	1.22 (1.05 - 1.42)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）

^{a)} : Wilcoxon signed rank test

図 2.7.2.2.2-4 健康成人に本剤 50～150 mg 反復投与時の血漿中アナモレリンのトラフ濃度推移

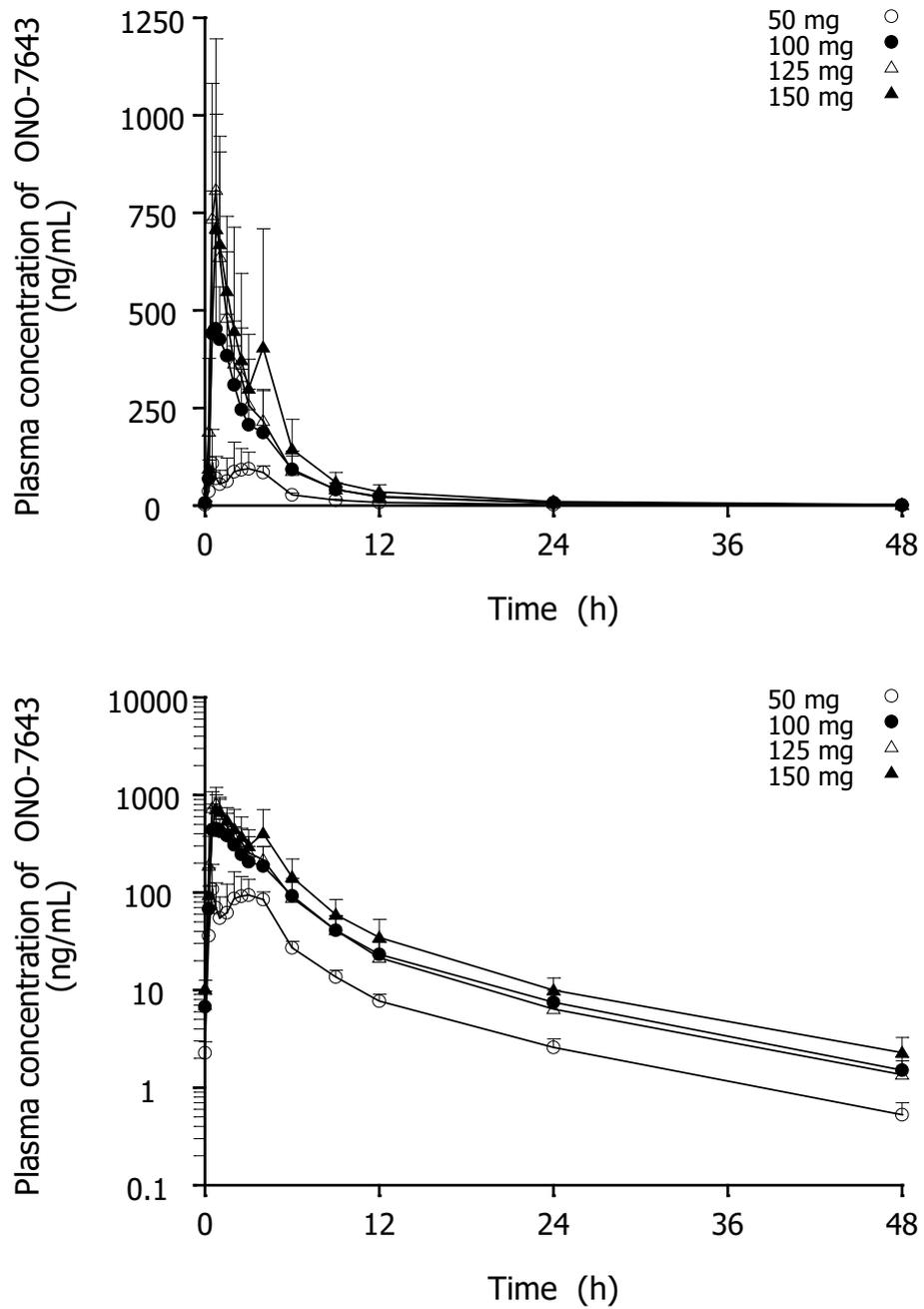


算術平均値＋標準偏差（各群 6 名）

○ : 50 mg, ● : 100 mg, △ : 125 mg, ▲ : 150 mg

ONO-7643 : アナモレリン

図 2.7.2.2.2-5 健康成人に本剤 50~150 mg 反復投与時の反復投与 7 日目における血漿中アナモレリンの濃度推移



算術平均値+標準偏差 (各群 6名)
上図：実数軸，下図：対数軸
ONO-7643：アナモレリン

表 2.7.2.2.2-5 健康成人に本剤 50～150 mg 反復投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

Dose (mg)	評価日	Cmax (ng/mL)	C24h (ng/mL)	Tmax (h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	RCmax	RAUC
50	1	224 (69)	1.56 (0.41)	1.8 (0.50 - 3.0)	574 (87)	587 (88)	5.8 (0.7)	-	-
	7	158 (53)	2.58 (0.58)	2.0 (0.50 - 4.0)	574 (132)	-	9.4 (0.7)	0.70 (0.48 - 1.03)	0.99 (0.85 - 1.15)
100	1	605 (276)	4.86 (1.97)	0.88 (0.50 - 1.5)	1670 (570)	1710 (580)	5.6 (0.7)	-	-
	7	629 (203)	7.49 (2.43)	0.88 (0.50 - 1.5)	1880 (430)	-	9.4 (0.6)	1.09 (0.61 - 1.95)	1.17 (0.93 - 1.46)
125	1	905 (515)	5.88 (2.52)	0.50 (0.50 - 0.75)	2230 (970)	2280 (980)	5.5 (0.6)	-	-
	7	835 (362)	6.40 (2.52)	0.75 (0.50 - 1.0)	2320 (780)	-	9.2 (0.4)	0.97 (0.75 - 1.25)	1.06 (0.93 - 1.21)
150	1	696 (255)	6.90 (1.40)	0.75 (0.50 - 2.0)	2340 (630)	2400 (640)	5.8 (0.3)	-	-
	7	891 (216)	9.99 (3.33)	0.88 (0.75 - 4.0)	2940 (1170)	-	9.6 (1.8)	1.33 (0.83 - 2.14)	1.23 (0.71 - 2.12)

N = 6

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）

RCmax 及び RAUC は幾何平均値（その 95%信頼区間）

RCmax：反復投与 7 日目の Cmax / 反復投与 1 日目の Cmax

RAUC：反復投与 7 日目の AUC24h / 反復投与 1 日目の AUC24h

2.7.2.2.2.3 がん悪液質患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ONO-7643-03 試験）

[5.3.5.1-1]

本試験では日本人の非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者を対象に，本剤 50 及び 100 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与（朝食前，空腹時に投与し，投与後少なくとも 1 時間以上は絶食とした）したときの血漿中アナモレリン及び非結合形アナモレリン濃度を評価した。

本剤 50 及び 100 mg の 1 日 1 回反復投与時の血漿中アナモレリン及び非結合形アナモレリン濃度を表 2.7.2.2.2-6 に示した。投与開始日の投与後 1 時間における血漿中アナモレリン濃度は，50 及び 100 mg 投与群においてそれぞれ 543 及び 1430 ng/mL であった。治療期 4 週又は 8 週の各採血時間（投与前，投与後 1～2 時間及び投与後 4～6 時間）における 50 及び 100 mg 投与群の血漿中アナモレリン濃度は，投与前ではそれぞれ 11.3 及び 29.0 ng/mL，投与後 1～2 時間ではそれぞれ 405 及び 1250 ng/mL，投与後 4～6 時間ではそれぞれ 146 及び 452 ng/mL であった。

投与開始日の投与後 1 時間における血漿中非結合形アナモレリン濃度は，50 及び 100 mg 投与群においてそれぞれ 48.8 及び 128 ng/mL であった。治療期 4 週又は 8 週の各採血時間における 50 及び 100 mg 投与群の血漿中非結合形アナモレリン濃度は，投与後 1～2 時間ではそれぞれ 31.7 及び 107 ng/mL，投与後 4～6 時間ではそれぞれ 15.3 及び 40.2 ng/mL であった。

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

本治験で得られた血漿中アナモレリン濃度を母集団薬物動態解析に用いた [2.7.2.3.2.1] .

表 2.7.2.2.2-6 がん悪液質患者に本剤 50 及び 100 mg 反復投与時の血漿中アナモレリン及び非結合形アナモレリン濃度

評価日	採血時間	血漿中濃度 (ng/mL)							
		アナモレリン				非結合形アナモレリン			
		50 mg		100 mg		50 mg		100 mg	
		N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
投与開始日	投与後 1 時間	65	543 (683)	55	1430 (1370)	65	48.8 (51.8)	55	128 (118)
治療期 4 週 又は 8 週	投与前	55	11.3 (10.7)	47	29.0 (27.7)	-	-	-	-
	投与後 1~2 時間	54	405 (443)	47	1250 (1090)	54	31.7 (28.7)	47	107 (86.7)
	投与後 4~6 時間	54	146 (125)	47	452 (474)	54	15.3 (15.1)	47	40.2 (36.4)

算術平均値 (標準偏差)

2.7.2.2.2.4 がん悪液質患者を対象とした国内第 II 相試験 (ONO-7643-04 試験)

[5.3.5.1-2]

本治験では日本人の非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者を対象に、本剤 100 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与 (朝食前、空腹時に投与し、投与後少なくとも 1 時間以上は絶食とした) したときの血漿中アナモレリン及び非結合形アナモレリン濃度を評価した。

本剤 100 mg の 1 日 1 回反復投与時の血漿中アナモレリン及び非結合形アナモレリン濃度を表 2.7.2.2.2-7 に示した。投与開始日の各採血時間 (投与後 0.5, 1 及び 1.5 時間) における血漿中アナモレリン濃度は、それぞれ 1270, 1130 及び 798 ng/mL であった。治療期 1 週, 3 週及び 6 週のいずれかの評価日における各採血時間 (投与前, 投与後 0.5, 1, 1.5 及び 4~6 時間) における血漿中アナモレリン濃度は、それぞれ 26.1, 1240, 1120, 839 及び 385 ng/mL であり、反復投与による血漿中アナモレリン濃度の顕著な累積又は低下は認められなかった。

投与開始日の各採血時間 (投与後 0.5, 1 及び 1.5 時間) における血漿中非結合形アナモレリン濃度は、それぞれ 97.9, 82.6 及び 55.2 ng/mL であった。治療期 1 週, 3 週及び 6 週のいずれかの評価日における各採血時間 (投与後 0.5, 1, 1.5 及び 4~6 時間) における血漿中非結合形アナモレリン濃度は、それぞれ 89.7, 77.9, 55.7 及び 26.5 ng/mL であり、反復投与による血漿中非結合形アナモレリン濃度の顕著な累積又は低下は認められなかった。

本治験で得られた血漿中アナモレリン濃度を母集団薬物動態解析に用いた [2.7.2.3.2.1] .

表 2.7.2.2.2-7 がん悪液質患者に本剤 100 mg 反復投与時の血漿中アナモレリン及び非結合形アナモレリン濃度

Visit	Sampling time	N	Plasma concentration (ng/mL)			
			Total ONO-7643		Unbound ONO-7643	
			Mean	SD	Mean	SD
Day0	0.5 h	81	1270	1070	97.9	91.2
	1 h	83	1130	990	82.6	84.5
	1.5 h	83	798	713	55.2	55.5
Week1 or Week3 or Week6	Predose	76	26.1	25.2	-	-
	0.5 h	76	1240	1080	89.7	90.7
	1 h	76	1120	922	77.9	77.6
	1.5 h	76	839	662	55.7	52.4
	4 - 6 h	76	385	324	26.5	22.4

算術平均値，標準偏差

Day0：投与開始日

Total ONO-7643：血漿中アナモレリン濃度

Unbound ONO-7643：血漿中非結合形アナモレリン濃度

2.7.2.2.2.5 がん悪液質患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ONO-7643-05 試験）

[5.3.5.2-1]

本試験では日本人のがん悪液質患者を対象に，本剤 100 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与（朝食前，空腹時に投与し，投与後少なくとも 1 時間以上は絶食とした）したときの血漿中アナモレリン及び非結合形アナモレリン濃度を評価した。

本剤 100 mg の 1 日 1 回反復投与時の血漿中アナモレリン及び非結合形アナモレリン濃度を表 2.7.2.2.2-8 に示した。投与開始日の各採血時間（投与後 0.5，1 及び 1.5 時間）における血漿中アナモレリン濃度は，それぞれ 746，761 及び 612 ng/mL であった。治療期 1 週，3 週及び 6 週のいずれかの評価日における各採血時間（投与前，投与後 0.5，1，1.5 及び 4～6 時間）における血漿中アナモレリン濃度は，それぞれ 20.5，633，711，543 及び 287 ng/mL であり，反復投与による血漿中アナモレリン濃度の顕著な累積又は低下は認められなかった。

投与開始日の各採血時間（投与後 0.5，1 及び 1.5 時間）における血漿中非結合形アナモレリン濃度は，それぞれ 53.9，50.4 及び 39.3 ng/mL であった。治療期 1 週，3 週及び 6 週のいずれかの評価日における各採血時間（投与後 0.5，1，1.5 及び 4～6 時間）における血漿中非結合形アナモレリン濃度は，それぞれ 44.4，49.1，34.2 及び 17.7 ng/mL であり，反復投与による血漿中非結合形アナモレリン濃度の顕著な累積又は低下は認められなかった。

本試験で得られた血漿中アナモレリン濃度を母集団薬物動態解析に用いた [2.7.2.3.2.1]。

表 2.7.2.2.2-8 がん悪液質患者にアナモレリン 100 mg 反復投与時の血漿中アナモレリン及び非結合形アナモレリン濃度

Visit	Sampling time	N	Plasma concentration (ng/mL)			
			Total ONO-7643		Unbound ONO-7643	
			Mean	SD	Mean	SD
Day1	0.5 h	49	746	847	53.9	59.7
	1 h	49	761	703	50.4	42.9
	1.5 h	49	612	588	39.3	35.6
Week1 or Week3 or Week6	Predose	44	20.5	18.4	-	-
	0.5 h	44	633	653	44.4	48.7
	1 h	44	711	559	49.1	36.8
	1.5 h	44	543	540	34.2	29.1
	4 - 6 h	43	287	248	17.7	14.4

算術平均値，標準偏差

Day1：投与開始日

Total ONO-7643：血漿中アナモレリン濃度

Unbound ONO-7643：血漿中非結合形アナモレリン濃度

2.7.2.2.2.6 健康成人を対象とした海外第 I 相単回投与試験 (RC-1291-101 試験)

[5.3.3.1-1]

本試験では非日本人の健康成人を対象に，本剤 10，25 及び 50 mg を空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。

本剤 10～50 mg 単回投与時のアナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-9 に示した。血漿中アナモレリン濃度は，投与後 1.5～1.75 時間に C_{max} に到達した後，6.65～7.31 時間の T_{1/2} で消失した。投与量の増加に伴い，アナモレリンの血漿中曝露量は上昇した。未変化体の尿中排泄率は 0.494～1.33%であった。

表 2.7.2.2.2-9 健康成人に本剤 10～50 mg 単回投与時のアナモレリンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	fe _{24h} ^{a)} (%)
10	6	10.1 (7.13)	1.5 (0.5 - 4)	41.9 (22.5)	7.31 (1.45)	0.494 (0.326)
25	6	80.6 (28.1)	1.75 (0.5 - 4)	196 (59.8)	6.77 (1.43)	0.895 (0.292)
50	6	172 (65.1)	1.75 (0.75 - 2.5)	538 (161)	6.65 (1.07)	1.33 (0.534)

算術平均値 (標準偏差)，T_{max} は中央値 (最小値，最大値)

^{a)}：投与後 24 時間までの尿中排泄率

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

2.7.2.2.2.7 健康成人を対象とした海外第 I 相単回投与試験 (RC-1291-102 試験)

[5.3.3.1-2]

本治験では非日本人の健康成人を対象に、本剤 5、10 及び 20 mg を空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。

本剤 5～20 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-10 に示した。血漿中アナモレリン濃度は投与後 0.75～0.88 時間に C_{max} に到達した後、9.75～12.76 時間の T_{1/2} で消失した。投与量の増加に伴い、アナモレリンの血漿中曝露量は上昇した。

表 2.7.2.2.2-10 健康成人に本剤 5～20 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
5	6	4.48 (2.4)	0.88 (0.25 - 1)	16.9 (4.03)	11.01 (3.19)
10	6	15.6 (6.86)	0.75 (0.25 - 1)	44.4 (12.3)	12.76 (4.23)
20	5	85 (26.6)	0.75 (0.5 - 3)	192 (83.7)	9.75 (3.03)

算術平均値 (標準偏差), T_{max} は中央値 (最小値, 最大値)

2.7.2.2.2.8 健康成人を対象とした海外マスバランス試験 (RC-1291-103 試験)

[5.3.3.1-3]

本治験では非日本人の健康成人を対象に、¹⁴C 標識アナモレリン塩酸塩 (¹⁴C-アナモレリン塩酸塩) 25 mg を空腹時単回経口投与したときの薬物動態、血漿及び排泄物中の未変化体及び代謝物プロファイルを評価した。

1) マスバランス

投与後 192 時間までの放射能の回収率 (算術平均値±標準偏差) は 100±2.97% であった。¹⁴C-アナモレリン塩酸塩を投与したときの主な排泄経路は糞中排泄であり、投与放射エネルギーの 92～93% が糞中に、残り 7～8% が尿中に排泄された。糞及び尿中の未変化体排泄率は投与放射エネルギーのそれぞれ 87～89% 及び 1% であった。

2) 薬物動態

¹⁴C-アナモレリン塩酸塩 25 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.2.2.2-6 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-11 に示した。血漿中アナモレリン濃度は、投与後 1.63 時間に C_{max} に到達した後、13.4 時間の T_{1/2} で消失した。アナモレリンの CL/F は 2.60

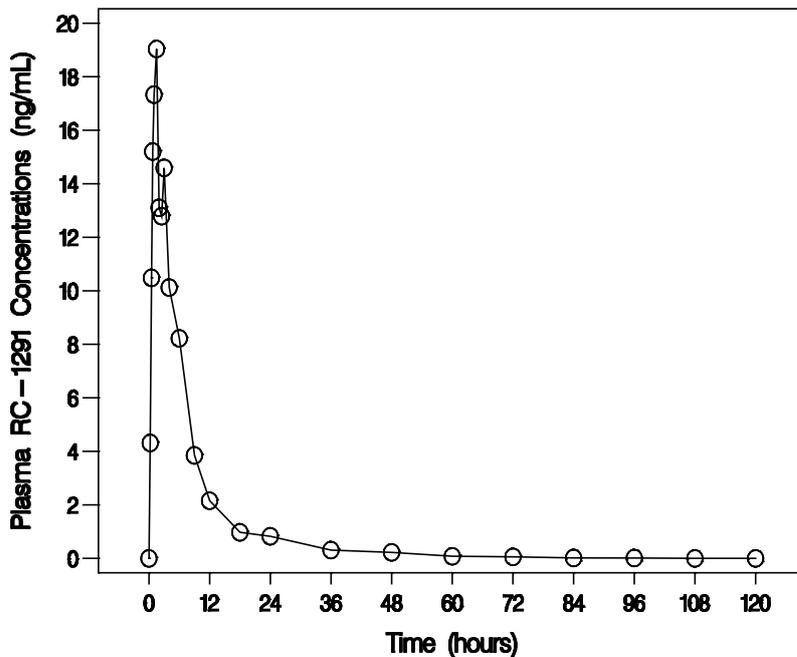
2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

L/h/kg, Vz/F は 54.6 L/kg であった. 投与後 120 時間までのアナモレリンの尿中排泄率は 0.628%であった.

3) 血漿及び排泄物中の代謝物プロファイル

¹⁴C-アナモレリン塩酸塩 25 mg 単回投与したときの血漿, 糞及び尿中の代謝物を評価した結果, 合計 5 種類の代謝物が認められた. マスバランス及び代謝物を表 2.7.2.2.2-12 に示した. 血漿中における代謝物は一酸化体 (M4) であった. 糞中には *N*-脱メチル体 (M6), M4 及び一酸化+*N*-脱メチル体 (M3) などが排泄され, 尿中には抱合体 (M12) が投与量の 6~7%排泄された.

図 2.7.2.2.2-6 健康成人に ¹⁴C-アナモレリン塩酸塩 25 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移



算術平均値 (8名)
RC-1291 : アナモレリン

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.2.2.2-11 健康成人に ¹⁴C-アナモレリン塩酸塩 25 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

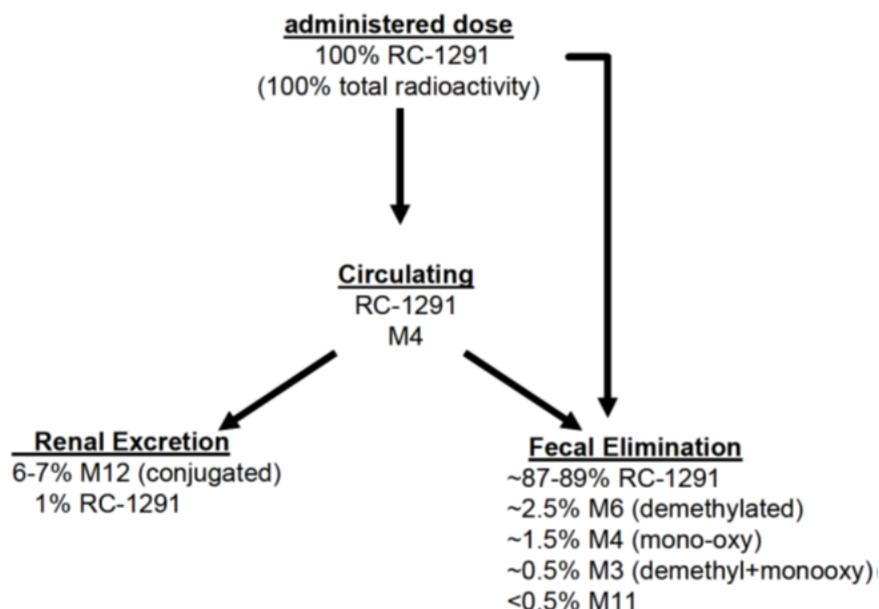
[¹⁴ C]-Anamorelin HCl	
Dose	25 mg
Formulation	Oral Solution
Number of Subjects	8
Anamorelin Parameters	Mean (SD)
C _{max} (ng/mL)	27.0 (16.7)
T _{max} (hr)	1.63 (0.876)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	125 (39.8)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	128 (39.4)
t _{1/2} (hr)	13.4 (6.10)
V _z /F (L/kg)	54.6 (37.0)
CL/F (L/hr/kg)	2.60 (0.926)
CL _r (L/hr/kg)	0.015 (0.003)
fe ₀₋₁₂₀ (%)	0.628 (0.185)
Ae ₀₋₁₂₀ (μg)	147 (43.4)

Ae₀₋₁₂₀ = amount of drug excreted unchanged in the urine from time zero to 120 hours; Ae₀₋₄₈ = amount of drug excreted unchanged in the urine over 48 hours; AUC_{0-∞} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC₀₋₄₈ = area under the concentration-time curve from time zero to 48 hours; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last measurable plasma concentration; CL/F = apparent total body clearance of drug following extravascular administration; C_{max} = maximum plasma concentration; CL_r = renal clearance as determined by Ae₀₋₄₈ divided by AUC₀₋₄₈; fe₀₋₁₂₀ = fraction of dose excreted in the urine from time zero to 120 hours expressed as a percentage; SD = standard deviation; t_{1/2} = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.

表 2.7.2.2.2-12 健康成人に ¹⁴C-アナモレリン塩酸塩 25 mg 単回投与時のマスバランスと代謝物

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

+は代謝物が認められたもの、—は認められなかったもの



2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

2.7.2.2.2.9 健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与及びミダゾラムとの薬物相互作用試験 (RC-1291-104 試験)

[5.3.3.4-1]

本治験では非日本人の健康成人を対象に、本剤 25, 50 及び 75 mg を 1 日 1 回空腹時反復経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。また、75 mg 投与群において、本剤の反復投与開始前及び本剤の反復投与 6 日目にそれぞれ CYP3A4 基質であるミダゾラム (開始前 : 6 mg, 反復投与 6 日目 : 3 mg) を投与し、ミダゾラムの薬物動態に及ぼすアナモレリンの影響を評価するため、ミダゾラムとの薬物相互作用試験を実施した。

本剤 25~75 mg の 1 日 1 回反復投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-13 に示した。反復投与 1 日目の血漿中アナモレリン濃度は、投与後 0.942~1.83 時間に C_{max} に到達した後、6.63~7.76 時間の T_{1/2} で消失した。また、反復投与 5 又は 6 日目の血漿中アナモレリン濃度は、投与後 1.06~1.58 時間に C_{max} に到達した後、6.77~10.5 時間の T_{1/2} で消失した。投与量の増加に伴い、アナモレリンの血漿中曝露量は上昇した。

ミダゾラム単剤投与時及びミダゾラムと本剤の併用投与時の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-14 に示した。ミダゾラムの単剤投与時に対して、本剤 75 mg をミダゾラムと併用投与時のミダゾラムの投与量で補正した C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、ミダゾラムの血漿中曝露量に及ぼすアナモレリンの影響は認められなかった。

表 2.7.2.2.2-13 健康成人に本剤 25~75 mg 反復投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

Dose (mg)	Day	t _{MAX} (hr)	C _{MAX} (ng/mL)	AUC* (ng•hr/mL)	t _{1/2,z} (hr)
25	1	1.42 (1.39)	64.9 (26.7)	162 (26.2)	7.53 (1.57)
	5	1.58 (1.24)	75.2 (51.3)	223 (70.7)	10.5 (6.76)
50	1	1.83 (1.13)	203 (126)	528 (247)	7.76 (2.25)
	6	1.42 (1.07)	223 (122)	594 (214)	8.03 (1.33)
75	1	0.942 (0.564)	495 (338)	1225 (602)	6.63 (0.582)
	5	1.06 (0.412)	361 (175)	1141 (404)	6.77 (1.51)

*AUC_∞ for Day 1; AUC_T for Day 5 or 6.

算術平均値 (標準偏差)

AUC_∞ : AUC_{inf}, AUC_T : AUC_{last}

25 及び 50 mg 投与群 : N = 6, 75 mg 投与群 : N = 8

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.2.2.2-14 健康成人にミダゾラム 6 mg 単剤投与時及びミダゾラム 3 mg と本剤 75 mg 併用投与時の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

Midazolam Dose (mg)	Day	t _{MAX} (hr)	C _{MAX} /Dose (ng/mL)/(mg/kg)	AUC _∞ /Dose (ng·hr/mL)/(mg/kg)	t _{1/2,z} (hr)
6	-2	0.813 (0.53)	368 (100)	964 (364)	3.97 (1.06)
3	6	0.5 (0)	470 (250)	947 (420)	2.35 (0.843)

算術平均値 (標準偏差)

薬物動態パラメータ	幾何平均値の比の 90%信頼区間
C _{max} /Dose [(ng/mL)/(mg/kg)]	0.904 - 1.54
AUC _{inf} /Dose [(ng·h/mL)/(mg/kg)]	0.783 - 1.14

AUC_∞ : AUC_{inf}

N = 8

幾何平均値の比 : ミダゾラムと本剤併用投与時 / ミダゾラム単剤投与時

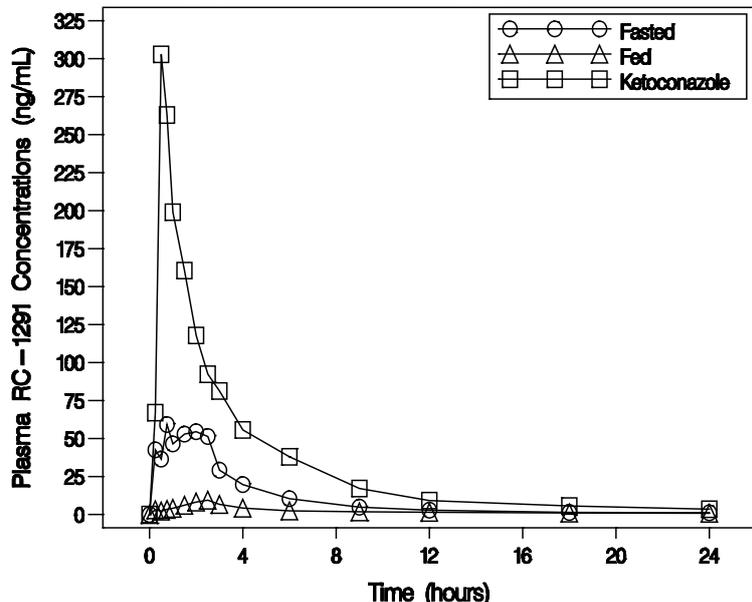
2.7.2.2.2.10 健康成人を対象に食事の影響及びケトコナゾールとの薬物相互作用を評価した海外第 I 相試験 (RC-1291-105 試験)

[5.3.3.4-2]

本試験では非日本人の健康成人を対象に、アナモレリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するとともに、強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールがアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験を実施した。3 期 [空腹時投与期、食後投与期 (高脂肪朝食摂取後 30 分)、ケトコナゾール 200 mg (12 時間ごとに 3 回投与) との併用投与期] にて本剤 25 mg を単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。

本剤 25 mg を空腹時、食後投与時及びケトコナゾール併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.2.2.2-7 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-15 に示した。食後投与時のアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、空腹時と比較してそれぞれ 0.09 及び 0.26 倍 (算術平均値の比較) に低下した。ケトコナゾール併用投与時のアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、単剤投与時と比較してそれぞれ 3.12 及び 3.22 倍に上昇した。

図 2.7.2.2.2-7 健康成人に本剤 25 mg 空腹時、食後投与時及びケトコナゾール 200 mg 併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移



算術平均値 (12 名)
RC-1291 : アナモレリン

表 2.7.2.2.2-15 健康成人に本剤 25 mg 空腹時、食後投与時及びケトコナゾール 200 mg 併用投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

Treatment Condition	t_{MAX} (hr)	C_{MAX} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng•hr/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)
Fasted	1.53 (0.704)	118 (114)	261 (127)	7.25 (1.92)
Fed	2.23 (0.721)	10.3*** (8.82)	68.6*** (26)	11.8** (3.26)
With Ketoconazole	0.638** (0.221)	368*** (120)	840*** (193)	8.59 (1.66)

** p<0.01 vs. fasted

***p<0.001 vs. fasted

算術平均値 (標準偏差)

AUC_{∞} : AUC_{inf}

N = 12

2.7.2.2.2.11 健康成人を対象に年齢及び性別の影響を評価した海外第 I 相試験 (RC-1291-107 試験)

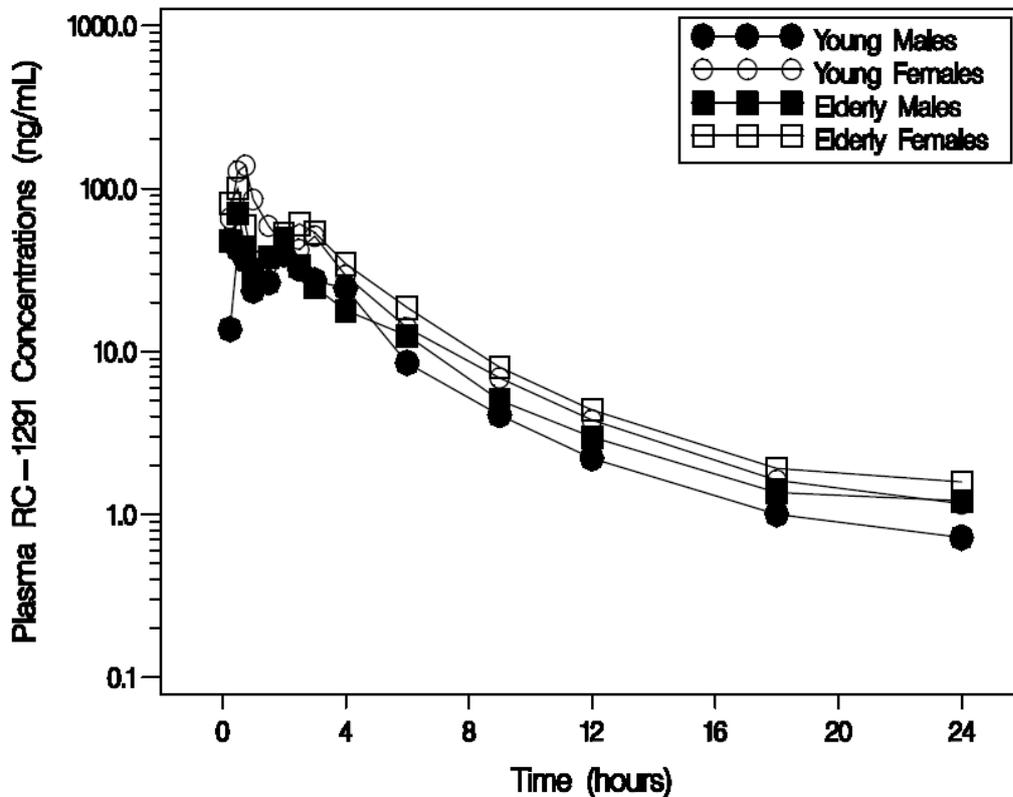
[5.3.3.3-1]

本治験では非日本人の健康成人を対象に、薬物動態に及ぼす年齢及び性別の影響を評価するため、健康若年女性 (18~40 歳) 及び健康高齢男女 (65 歳以上) に本剤 25 mg を空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。また、本治験における健康若年女性と RC-1291-101 試験における健康若年男性のアナモレリンの薬物動態を比較した。

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

健康成人に本剤 25 mg を単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.2.2.2-8 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-16 に示した。アナモレリンの薬物動態に及ぼす性別の影響について、若年女性におけるアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、若年男性と比較してそれぞれ 2.28 及び 1.86 倍（算術平均値の比）であり、アナモレリンの血漿中曝露量は女性において高値を示した。次に、アナモレリンの薬物動態に及ぼす年齢の影響について、若年男性に対する高齢男性の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす年齢の影響は認められなかった。

図 2.7.2.2.2-8 健康成人に本剤 25 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移



若年男性 (RC-1291-101 試験) : 算術平均値 (6 名)
若年女性, 高齢男性及び高齢女性 : 算術平均値 (8 名)
RC-1291 : アナモレリン

表 2.7.2.2.2-16 健康成人に本剤 25 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

Anamorelin HCl							
Dose	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg			
Formulation	Capsules (1 × 25 mg)						
Subjects	Young Males	Young Females	Elderly Males	Elderly Females			
Number of Subjects	6	8	8	8			
Anamorelin Parameters	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	90% CI YF versus YM	90% CI EM versus YM	90% CI [I] EF versus YM
C _{max} (ng/mL)	80.6 (28.1)	184 (92.6)	110 (74.4)	154 (92.4)	(1.24, 3.67)	(0.69, 2.04)	(1.00, 2.96)
T _{max} (hr)	1.88 (1.28)	0.656 (0.421)	0.625 (0.582)	1.71 (1.49)	ND	ND	ND
AUC ₀₋₄ (ng·hr/mL)	189 (56.3)	356 (98.4)	229 (165)	349 (134)	(1.28, 2.78)	(0.73, 1.59)	(1.21, 2.65)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	197 (60.2)	366 (99.5)	242 (177)	364 (140)	(1.27, 2.76)	(0.74, 1.61)	(1.22, 2.66)
t _{1/2} (hr)	7.03 (1.26)	6.08 (0.635)	6.85 (0.991)	6.63 (1.14)	(0.75, 1.01)	(0.85, 1.14)	(0.82, 1.10)
V _z /F (L/kg)	19.3 (8.16)	9.8 (2.61)	16.3 (5.98)	11 (4.21)	(0.37, 0.73)	(0.60, 1.18)	(0.41, 0.80)
CL/F (L/hr/kg)	1.87 (0.554)	1.12 (0.278)	1.68 (0.602)	1.14 (0.314)	(0.44, 0.82)	(0.63, 1.18)	(0.44, 0.83)
C _{max} /Dose [(ng/mL)/(mg/kg)]	237 (89.9)	468 (214)	321 (170)	398 (215)	(1.18, 3.08)	(0.78, 2.04)	(0.97, 2.54)
AUC _{0-∞} /Dose [(ng·hr/mL)/(mg/kg)]	565 (131)	945 (247)	708 (391)	938 (266)	(1.22, 2.28)	(0.85, 1.59)	(1.20, 2.25)

1. Values within the range of 0.5 (lower limit) to 2.0 (upper limit) demonstrate equivalency.
AUC_{0-∞} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-∞}/Dose = dose-normalized area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC₀₋₄ = area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last measurable plasma concentration; CI = confidence interval; CL/F = apparent total body clearance of drug following extravascular administration; C_{max} = maximum plasma concentration; C_{max}/Dose = dose-normalized maximum plasma concentration; EF = elderly females; EM = elderly males; ND = No data or not determined; SD = standard deviation; t_{1/2} = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration; YF = young females; YM = young males.

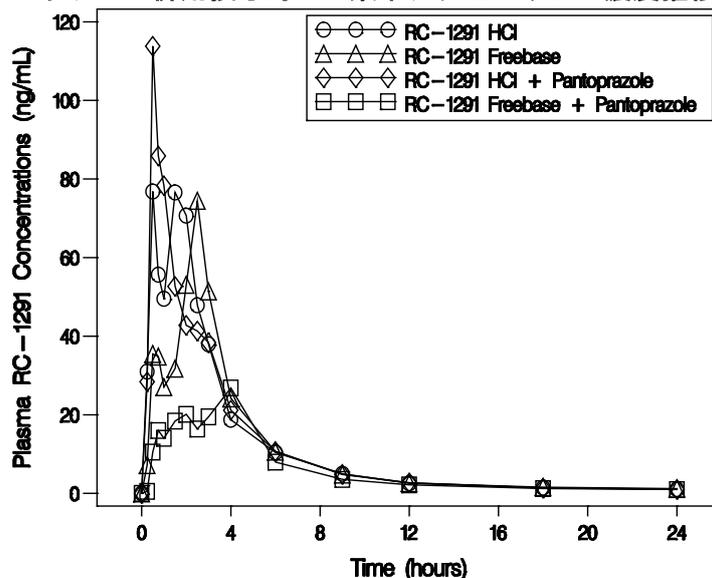
2.7.2.2.2.12 健康成人を対象としたパントプラゾールとの海外薬物相互作用試験
(RC-1291-108 試験)

[5.3.3.4-3]

本治験では非日本人の健康成人を対象に、プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾールがアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、パントプラゾールとの薬物相互作用試験を実施した。4期 [アナモレリン塩酸塩 25 mg の単剤投与期, アナモレリン塩酸塩 25 mg とパントプラゾール 80 mg (40 mg を 2 回投与) の併用投与期, アナモレリンのフリー体 25 mg の単剤投与期, アナモレリンのフリー体 25 mg とパントプラゾール 80 mg (40 mg を 2 回投与) の併用投与期] にて空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。

アナモレリン塩酸塩及びフリー体の単剤投与時及びパントプラゾール併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.2.2.2-9 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-17 に示した。アナモレリン塩酸塩を投与したとき、単剤投与時に対して、パントプラゾール併用投与時のアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼすパントプラゾールの影響は認められなかった。一方、アナモレリンのフリー体を投与したとき、パントプラゾール併用投与時のアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、単剤投与時と比較してそれぞれ 0.47 及び 0.58 倍に低下し、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼすパントプラゾールの影響が認められた。なお、塩酸塩とフリー体を単剤投与したときのアナモレリンの薬物動態の比較結果は [2.7.1.2.4] に記載した。

図 2.7.2.2.2-9 健康成人にアナモレリン塩酸塩及びフリー体 25 mg の単剤投与時及びパントプラゾール併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移



算術平均値 (12 名)
RC-1291 : アナモレリン

表 2.7.2.2.2-17 健康成人にアナモレリン塩酸塩及びフリー体 25 mg の単剤投与時及びパン
トブラゾール併用投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

	塩酸塩			フリー体		
	単剤 投与時	併用 投与時	併用/単剤 ^{a)}	単剤 投与時	併用 投与時	併用/単剤 ^{a)}
N	12	12	12/12	12	12	12/12
Cmax (ng/mL)	127 (87.4)	155 (109)	1.213 (0.859 - 1.713)	101 (101)	43.2 (33.1)	0.467 (0.323 - 0.673)
AUCinf (ng·h/mL)	291 (215)	291 (147)	1.055 (0.807 - 1.380)	266 (181)	158 (107)	0.584 (0.428 - 0.796)
Tmax (h)	1.25 (0.25 - 3)	0.5 (0.5 - 3)	-	2 (0.5 - 3)	2.5 (0.5 - 6)	-
T1/2 (h)	8.54 (1.21)	7.68 (0.837)	-	9.53 (1.51)	9.02 (3.25)	-

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）

a)：幾何平均値の比及びその 90%信頼区間

2.7.2.2.2.13 健康成人を対象とした海外第 I 相反復投与試験（ST-ANAM-110 試験）

[5.3.3.1-4]

本試験では非日本人の健康成人を対象に，本剤 150 mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した．血漿中アナモレリン濃度に加え，血漿中非結合形アナモレリン濃度を評価し，健康成人におけるアナモレリンの蛋白結合率を反復投与 1 日目及び 7 日目の投与後 0.25～6 時間において評価した．

本剤 150 mg 反復投与時の反復投与 1 日目及び 7 日目における血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-18 に示した．本剤 150 mg 反復投与時の血漿中アナモレリン濃度は，反復投与 7 日目において投与後 1.75 時間に Cmax に到達した後，7.09 時間の T1/2 で消失した．反復投与によるアナモレリンの血漿中曝露量の顕著な累積は認められなかった．投与後 0.25～6 時間におけるヒト蛋白結合率（算術平均値）は 93.15%（投与 1 日目）～93.97%（投与 7 日目）であった．

表 2.7.2.2.2-18 健康成人に本剤 150 mg 反復投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラ
メータ

Dose (mg)	評価日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC24h (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)	Vz/F (L)
150	1	879.83 (254.32)	0.750 (0.250 - 1.50)	2257.16 (689.96)	2307.53 (706.79)	5.95 (1.92)	583.88 (186.04)
	7	824.00 (200.63)	1.75 (0.50 - 2.50)	2500.32 (448.74)	-	7.09 (2.23)	650.78 (282.96)

算術平均値（標準偏差），Tmax は中央値（最小値，最大値）

N = 6

2.7.2.2.2.14 健康成人を対象としたスマトリプタンとの海外薬物相互作用試験
(ST-ANAM-111 試験)

[5.3.3.4-4]

本試験では非日本人の健康成人を対象に、消化管運動促進作用を有するアナモレリンがスマトリプタンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、スマトリプタンとの薬物相互作用試験を実施した。2期（スマトリプタン 25 mg の単剤投与期、スマトリプタン 25 mg と本剤 100 mg の併用投与期）にて空腹時単回経口投与したときのスマトリプタンの薬物動態を評価した。

スマトリプタン単剤投与時及び本剤とスマトリプタン併用投与時の血漿中スマトリプタンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-19 に示した。スマトリプタンの単剤投与時に対して、本剤併用投与時のスマトリプタンの T_{max} は統計学的に有意に短縮したものの、スマトリプタンの C_{max} 及び AUC に及ぼすアナモレリンの影響は認められなかった。

表 2.7.2.2.2-19 健康成人にスマトリプタン 25 mg の単剤投与時及びスマトリプタン 25 mg と本剤 100 mg の併用投与時の血漿中スマトリプタンの薬物動態パラメータ

Parameter	Treatment		p-value ^a	LS Mean Trt Diff (A-B) ^a	90% CI for Trt Diff ^a
	Sumatriptan + Anamorelin HCl (N=22)	Sumatriptan Alone (N=22)			
C_{max} (ng/mL)	20.25 (5.11)	20.26 (6.24)	0.9039	-0.14	-2.11, 1.83
T_{max} ^b (min)	45.0	53.0	0.0213	-15.0	-20.0, 0.0
AUC _{0-30 min} (ng*h/mL)	2.88 (1.18)	2.53 (1.30)	0.0908	0.35	0.01, 0.68
AUC _{0-60 min} (ng* h/mL)	11.57 (2.99)	11.17 (4.27)	0.6005	0.33	-0.74, 1.40
AUC _{last}	42.27 (12.04)	45.56 (14.15)	0.0666	-2.98	-5.63, -0.33

算術平均値（標準偏差）

AUC_{last}：投与後 4 時間までの採血時間における最終定量時点までの血漿中濃度を用いて算出

a p-values, LS means, and CIs for all parameters (except T_{max}) from mixed ANOVA models with terms for sequence, subject within sequence, period, and treatment. p-values presented in the table are for treatment. p-value, treatment difference, and CI for T_{max} from Wilcoxon rank sum.

b Median presented (instead of mean). T_{max} treatment difference and CI are calculated for the median.

Note: A-B = sumatriptan + anamorelin HCl – sumatriptan alone.

Key: CI = confidence interval; diff = difference; LS Mean = least squares mean; N = number; SD = standard deviation; trt = treatment.

2.7.2.2.15 健康成人を対象に最大耐用量及び絶対的バイオアベイラビリティを評価した海外第 I 相試験 (HT-ANAM-112 試験)

[5.3.3.1-5]

本治験のパート 1 では非日本人の健康成人を対象に、本剤 150, 200, 300 及び 400 mg を空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。本治験のパート 2 では非日本人の健康成人 [CYP2D6 の extensive metabolizer (EM), CYP2D6 の poor metabolizer (PM)] を対象に、本剤の静脈内投与時の最適な投与量を検討するため、まず CYP2D6 の EM に本剤 5 mg を空腹時単回静脈内投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価し、その後 CYP2D6 の EM 及び PM を対象に、本剤 10 mg 空腹時単回静脈内投与及び 100 mg 空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価した。また、パート 2 ではアナモレリンの代謝物である一酸化体 (M4) 及び N-脱メチル化体 (M6) の薬物動態を併せて評価した。

パート 1

本剤 150~400 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-20 に示した。本剤 150~400 mg 単回投与時の血漿中アナモレリン濃度は、投与後 0.71~0.97 時間に C_{max} に到達した後、2.5~3.1 時間の T_{1/2} で消失した。パワーモデルによるアナモレリンの C_{max} 及び AUC の用量比例性の評価を表 2.7.2.2.2-21 に示した。回帰直線の傾きの 90% 信頼区間は 1 を含んでおり、150~400 mg の投与量範囲においてアナモレリンの血漿中曝露量は投与量に比例して上昇した。

パート 2

本剤 5 及び 10 mg 単回静脈内投与、及び本剤 100 mg 単回経口投与時のアナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-22 に示した。本剤 100 mg 単回経口投与時の血漿中アナモレリン濃度は、CYP2D6 の EM 及び PM においてそれぞれ投与後 0.75 及び 0.5 時間に C_{max} に到達した後、5.3 及び 3.7 時間の T_{1/2} で消失した。静脈内投与したときのアナモレリンの血漿中曝露量を EM と PM で比較した結果、EM の C_{max} 及び AUC_{inf} は、PM と比較してそれぞれ 132.7 及び 143.5% であった。経口投与したときのアナモレリンの血漿中曝露量を EM と PM で比較した結果、EM の C_{max} 及び AUC_{inf} は、PM と比較してそれぞれ 150.7 及び 194.8% であった。いずれの投与条件においてもアナモレリンの血漿中曝露量は PM より EM で高値を示し、CYP2D6 の代謝能が低下した PM におけるアナモレリンの血漿中曝露量の上昇は認められなかった。EM 及び PM におけるアナモレリンの尿中排泄率は、本剤 10 mg 静脈内投与時ではそれぞれ 7.2 及び 4.1% であり、経口投与時ではそれぞれ 2.8 及び 1.4% であった。

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

単回投与時のアナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティを評価した結果を表 2.7.2.2.2-23 に示した。EM 3 名及び PM 5 名の合計 8 名におけるアナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティは 37.0%であった。

単回投与時のアナモレリンに対する血漿中代謝物 (M4 及び M6) の薬物動態パラメータの比を表 2.7.2.2.2-24 に示した。静脈内投与したときのアナモレリンに対する M4 及び M6 の血漿中曝露量の比は、M4 で 1%未満、M6 で 1%未満であった。経口投与したときのアナモレリンに対する M4 及び M6 の血漿中曝露量の比は、M4 で 2%以下、M6 で 6%未満であった。

表 2.7.2.2.2-20 健康成人に本剤 150~400 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

Anamorelin HCl				
Dose	150 mg	200 mg	300 mg	400 mg
Formulation	Tablets (1 × 100 mg, 1 × 50 mg)	Tablets (2 × 100 mg)	Tablets (3 × 100 mg)	Tablets (4 × 100 mg)
Number of Subjects	6	6	5-6	6
Anamorelin Parameters	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
C _{max} (ng/mL)	1281 (507.4)	1223 (515.4)	1977 (699)	3493 (919.7)
T _{max} (hr)	0.9583 (0.6785)	0.9667 (0.4435)	0.8333 (0.1291)	0.7083 (0.1021)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	2840 (313.7)	2930 (707)	5488 (1631)	8821 (3144)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2965 (319.3)	3071 (718.7)	5782 (1805)	8992 (3137)
t _{1/2} (hr)	2.487 (0.2556)	2.617 (0.4402)	3.107 (0.79)	3.113 (1.32)
K _e (1/hr)	0.2811 (0.0283)	0.2706 (0.04166)	0.2335 (0.05136)	0.2553 (0.09858)
AUC _{0-∞} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC _{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last measurable plasma concentration; C _{max} = maximum plasma concentration; K _e = elimination rate constant; SD = standard deviation; T _{max} = time to maximum plasma concentration; t _{1/2} = elimination half-life.				

AUC_{0-t}: 投与後 48 時間までの採血時間における最終定量時点までの血漿中濃度を用いて算出

表 2.7.2.2.2-21 パワーモデルを用いたアナモレリンの Cmax 及び AUC の用量比例性

Dependent Variable	Slope Parameter (β) Estimate +/- SE	90% Confidence Interval
log(C _{max})	1.08 ± 0.23	0.68 -1.49
log(AUC _{0-last})	1.15 ± 0.17	0.86 -1.44
log(AUC _{0-∞})	1.14 ± 0.17	0.85 -1.43

AUC_{0-last}: 投与後 48 時間までの採血時間における最終定量時点までの血漿中濃度を用いて算出
AUC_∞: AUCinf

表 2.7.2.2.2-22 健康成人に本剤 5 及び 10 mg 単回静脈内投与, 及び本剤 100 mg 単回経口投与時のアナモレリンの薬物動態パラメータ

	CYP2D6 の EM			CYP2D6 の PM		EM と PM の比較 (%) ^{c)}	
	5 mg 静脈内	10 mg 静脈内	100 mg 経口	10 mg 静脈内	100 mg 経口	10 mg 静脈内	100 mg 経口
N	2	8	6	5	5	-	-
Cmax (ng/mL)	305 (46.67)	578.8 (171.9)	737.8 (247.7)	417 (75.06)	524.4 (323.4)	132.7 (101.6 - 173.2)	150.7 (94.0 - 241.8)
AUCinf (ng·h/mL)	223.4 (32.35)	522.1 ^{a)} (179.2)	2126 ^{b)} (294)	331.8 (45.3)	1148 (447)	143.5 (103.9 - 198.3)	194.8 (133.3 - 284.6)
Tmax (h)	0.5 (0.5 - 0.5)	0.5 (0.5 - 0.533)	0.75 (0.5 - 1.5)	0.5 (0.317 - 0.5)	0.5 (0.25 - 0.75)	-	-
T1/2 (h)	2.162 (0.1363)	5.351 ^{a)} (2.706)	5.292 ^{b)} (1.377)	4.169 (1.152)	3.741 (1.612)	-	-
fe (%)	5.108 (0.3158)	7.162 ^{a)} (1.539)	2.843 ^{b)} (1.368)	4.072 (2.011)	1.388 (0.7618)	-	-

算術平均値 (標準偏差), Tmax は中央値 (最小値, 最大値)

fe : 投与後 48 時間までの尿中排泄率

a) : N = 7, b) : N = 4

c) : CYP2D6 の PM に対する EM の Cmax 及び AUCinf の幾何平均値の比及びその 90%信頼区間

表 2.7.2.2.2-23 健康成人に本剤単回投与時のアナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティ

対象	薬物動態パラメータ	N	幾何平均値の比 (その 90%信頼区間)
All	AUCinf	8	37.0% (30.2 - 45.3%)
CYP2D6 の PM		5	32.9% (24.4 - 44.3%)
CYP2D6 の EM		3	44.9% (32.7 - 61.6%)

絶対的バイオアベイラビリティ : $[(AUCinf)_{oral} \times Dose_{IV}] / [(AUCinf)_{IV} \times Dose_{oral}] \times 100$

表 2.7.2.2.2-24 健康成人に本剤単回投与時のアナモレリンに対する血漿中代謝物 (M4 及び M6) の薬物動態パラメータの比

	アナモレリンに対する代謝物の薬物動態パラメータの比 [幾何平均値の比 (%)]											
	CYP2D6 の EM				CYP2D6 の PM				All (EM+PM)			
	静脈内投与		経口投与		静脈内投与		経口投与		静脈内投与		経口投与	
	M4	M6	M4	M6	M4	M6	M4	M6	M4	M6	M4	M6
N	6	6	6	6	5	5	5	5	11	11	11	11
Cmax (ng/mL)	0.34	0.42	1.4	3.27	0.20	0.32	1.35	2.84	0.27	0.37	1.38	3.06
AUClast (ng·h/mL)	0.37	0.38	1.43	4.39	0.17	0.26	1.78	5.46	0.26	0.32	1.58	4.85
AUCinf (ng·h/mL)	0.60 ^{a)}	0.65 ^{b)}	1.89 ^{c)}	5.39 ^{b)}	NC	NC	2.00	5.64	0.60 ^{a)}	0.65 ^{b)}	1.96 ^{d)}	5.53 ^{e)}

a) : N = 2, b) : N = 4, c) : N = 3, d) : N = 8, e) : N = 9

NC : 算出不能

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

2.7.2.2.2.16 健康成人を対象とした海外 Thorough QT 試験 (HT-ANAM-113 試験)

[5.3.4.1-1]

本治験では非日本人の健康成人を対象に、本剤 100 及び 300 mg を空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態を評価するとともに、アナモレリンが心電図パラメータに与える影響を評価した。なお、治験開始当初、Initial Cohort において supra-therapeutic dose として本剤 400 mg を選択し被験者への投与を実施したが、1 名に予期しない QRS 幅延長が認められ、本剤 400 mg のその後の投与に懸念が生じたため、第 1 期完了後に Initial Cohort を中止した。その後、Final Cohort において supra-therapeutic dose として本剤 300 mg を再選択し、全 4 期 [プラセボ投与期、本剤 100 mg 投与期、本剤 300 mg 投与期及びモキシフロキサシン 400 mg 投与期 (陽性対照期)] にて空腹時単回経口投与したときのアナモレリンの薬物動態及びアナモレリンが心電図パラメータに与える影響を評価した。

Final Cohort において本剤 100 及び 300 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-25 に示した。血漿中アナモレリン濃度は投与後 0.750 時間に C_{max} に到達した。また、投与量の増加に伴い血漿中曝露量は上昇した。Initial Cohort において本剤 400 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-26 に示した。100 及び 300 mg 投与時と同様に、血漿中アナモレリン濃度は投与後 0.750 時間に C_{max} に到達した。400 mg 投与時の血漿中曝露量は 300 mg 投与時に比べ高値を示した。

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.2.2.2-25 健康成人に本剤 100 及び 300 mg 単回経口投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ (Final Cohort)

Parameter	Anamorelin HCl 100 mg (N=54)	Anamorelin HCl 300 mg (N=56)
AUC _{0-last}		
Mean (SD)	693.52 (281.654)	2768.63 (891.535)
%CV	40.61	32.20
Median	668.04	2885.07
Min, Max	285.4, 1576.3	922.5, 5072.2
Geom. Mean	641.59	2620.56
95% CI Geom. Mean	575.43, 715.35	2389.44, 2874.05
C _{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	742.0 (322.20)	2417.9 (801.67)
%CV	43.4	33.2
Median	704.5	2330.0
Min, Max	260, 1860	1140, 5150
Geom. Mean	680.9	2295.4
95% CI Geom. Mean	607.1, 763.6	2103.4, 2504.9
T _{max} (hours)		
Mean (SD)	0.995 (0.6415)	0.893 (0.5433)
%CV	64.449	60.845
Median	0.750	0.750
Min, Max	0.50, 4.00	0.50, 3.00

AUC_{0-last} : 投与後 24 時間までの採血時間における最終定量時点までの血漿中濃度を用いて算出

表 2.7.2.2.2-26 健康成人に本剤 400 mg 単回経口投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ (Initial Cohort)

Parameter	Anamorelin HCl 400 mg (N=7)
AUC _{0-last}	
Mean (SD)	3446.12 (449.022)
%CV	13.03
Median	3294.98
Min, Max	2887.1, 4185.4
Geom. Mean	3421.85
95% CI Geom. Mean	3041.16, 3850.19
C _{max} (ng/mL)	
Mean (SD)	2990.0 (609.54)
%CV	20.4
Median	3020.0
Min, Max	2050, 3830
Geom. Mean	2934.1
95% CI Geom. Mean	2409.1, 3573.6
T _{max} (hours)	
Mean (SD)	1.036 (0.6836)
%CV	65.999
Median	0.750
Min, Max	0.50, 2.00

AUC_{0-last} : 投与後 24 時間までの採血時間における最終定量時点までの血漿中濃度を用いて算出

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

本剤 100 及び 300 mg を投与したときの血漿中アナモレリン濃度と心電図パラメータ [Fridericia 法で補正した QT 又は JT 間隔のベースラインからの変化量における本剤投与時とプラセボ投与時の差 ($\Delta \Delta QTcF$ 又は $\Delta \Delta JTcF$)] の関係を線形混合効果モデルにより評価した結果を表 2.7.2.2.2-27, 図 2.7.2.2.2-10 及び図 2.7.2.2.2-11 に示した. 本剤 100 及び 300 mg を投与したとき, 血漿中アナモレリンの平均最高血漿中濃度はそれぞれ 742 及び 2410 ng/mL と推定され, $\Delta \Delta QTcF$ はそれぞれ 6.16 ms (95%信頼区間の上限値: 7.73 ms) 及び 7.38 ms (同: 10.31 ms) と推定された. 本剤 300 mg を投与したときの $\Delta \Delta QTcF$ の 95%信頼区間の上限値は 10 ms をわずかに超え, $QTcF$ の軽微な延長が認められたが, この延長は主に QRS 幅の延長の結果と考えられた. そこで, QRS 幅延長の影響を除いて評価するため, 本剤 100 及び 300 mg を投与したときの血漿中アナモレリン濃度と JT 間隔の関係を評価した結果, 統計学的に有意な関係は認められなかった ($p = 0.4411$). 本剤 100 及び 300 mg を投与したとき, $\Delta \Delta JTcF$ はそれぞれ 0.95 ms (95%信頼区間の上限値: 2.58 ms) 及び 0.00 ms (同: 3.09 ms) と推定され, アナモレリンの心室再分極に対する临床上問題となる影響は認められなかった.

表 2.7.2.2.2-27 血漿中アナモレリン濃度と心電図パラメータの関係

ECG Parameter	Slope of Plasma Conc. Effect on $\Delta\Delta QTc$ [1]		Standard Error of Slope of Plasma Conc. Effect on $\Delta\Delta QTc$ [1]		p-value Slope of Plasma Conc. Effect on $\Delta\Delta QTc$ [1]	
QTcF	0.000732		0.000717		0.3131	
QTcB	-0.000468		0.000725		0.5220	
JTCF	-0.000572		0.000736		0.4411	
JTCB	-0.001458		0.000684		0.0386	
PR Interval	0.001431		0.000532		0.0073	
QRS Duration	0.001811		0.000286		<.0001	
	Anamorelin Overall (n=54)		Anamorelin 100 mg (n=54)		Anamorelin 300 mg (n=53)	
ECG Parameter	Predicted $\Delta\Delta QTc$ at Average Cmax 2376.241 ng/mL [2]	1-sided Upper 95% Conf. Int. of Pred. $\Delta\Delta QTc$ [3]	Predicted $\Delta\Delta QTc$ at Ave. Cmax 741.981 ng/mL [2]	1-sided Upper 95% Conf. Int. of Pred. $\Delta\Delta QTc$ [3]	Predicted $\Delta\Delta QTc$ at Ave. Cmax 2408.679 ng/mL [2]	1-sided Upper 95% Conf. Int. of Pred. $\Delta\Delta QTc$ [3]
QTcF	7.36	10.25	6.16	7.73	7.38	10.31
QTcB	9.16	12.46	9.92	12.05	9.14	12.47
JTCF	0.02	3.08	0.95	2.58	-0.00	3.09
JTCB	1.28	4.30	3.66	5.40	1.23	4.29
PR Interval	10.65	13.35	8.31	10.12	10.69	13.42
QRS Duration	6.31	7.66	3.35	4.15	6.37	7.74

[1] Linear mixed effects model is fit for subtracted placebo-corrected change from baseline (double delta) versus the anamorelin plasma concentration. Subject random effects on the intercept and slope (ie, concentration) are included. Model uses double delta values as the endpoint; this includes only the primary analysis cohort (i.e., excludes the first cohort of subjects).

[2] The overall average Cmax was calculated using the highest observed concentration of each subject during the study. The 100 mg average Cmax was calculated using the highest observed value of each subject during the 100 mg dose period. The 300 mg average Cmax was calculated using the highest observed value of each subject during the 300 mg dose period. Only subjects who met the criteria for inclusion in the analysis, overall or within each dose period (100 mg or 300 mg), were included in the calculation.

[3] Upper Confidence Interval = upper one-sided 95% linear mixed model based confidence limit.

図 2.7.2.2.2-10 血漿中アナモレリン濃度と $\Delta\Delta$ QTcF の関係

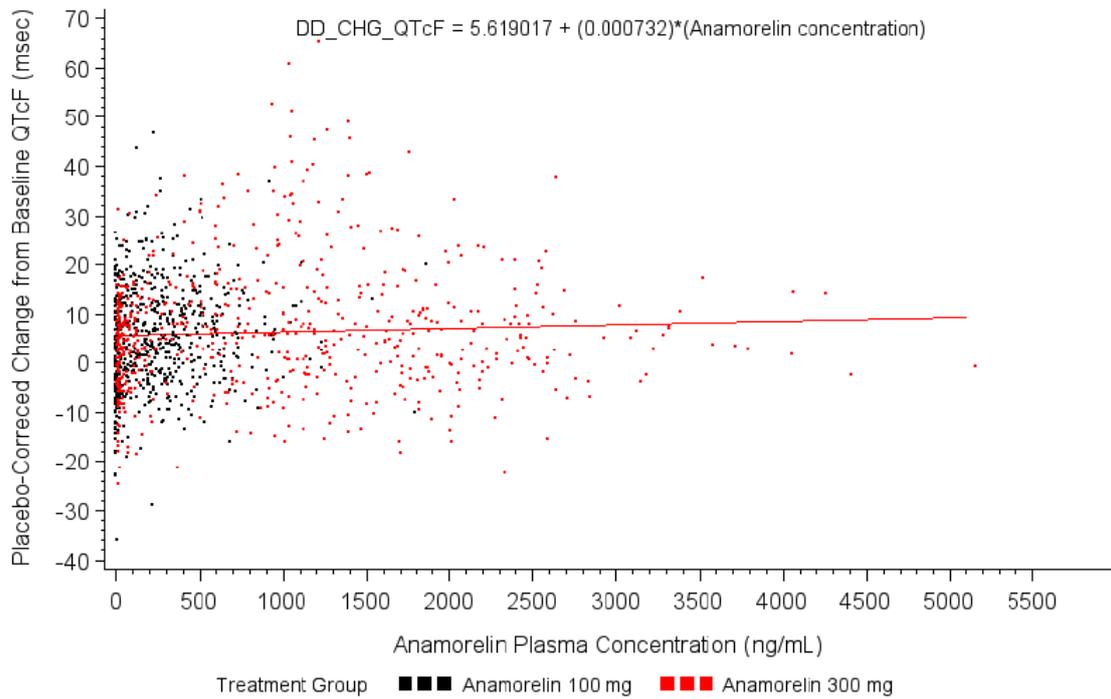
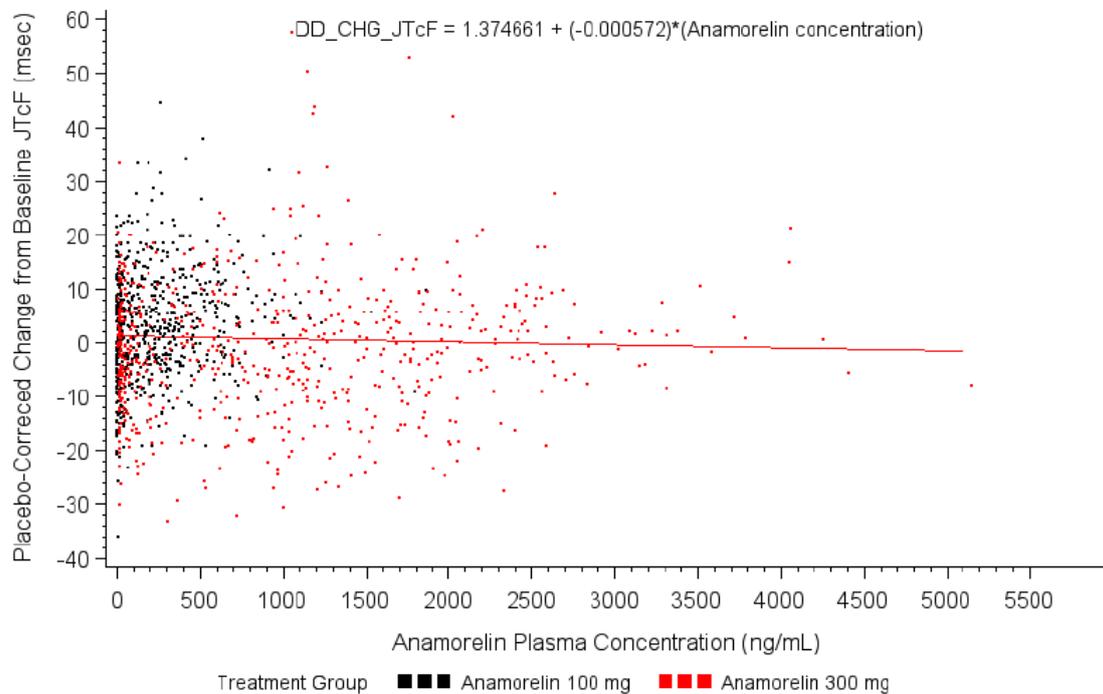


図 2.7.2.2.2-11 血漿中アナモレリン濃度と $\Delta\Delta$ JTcF の関係



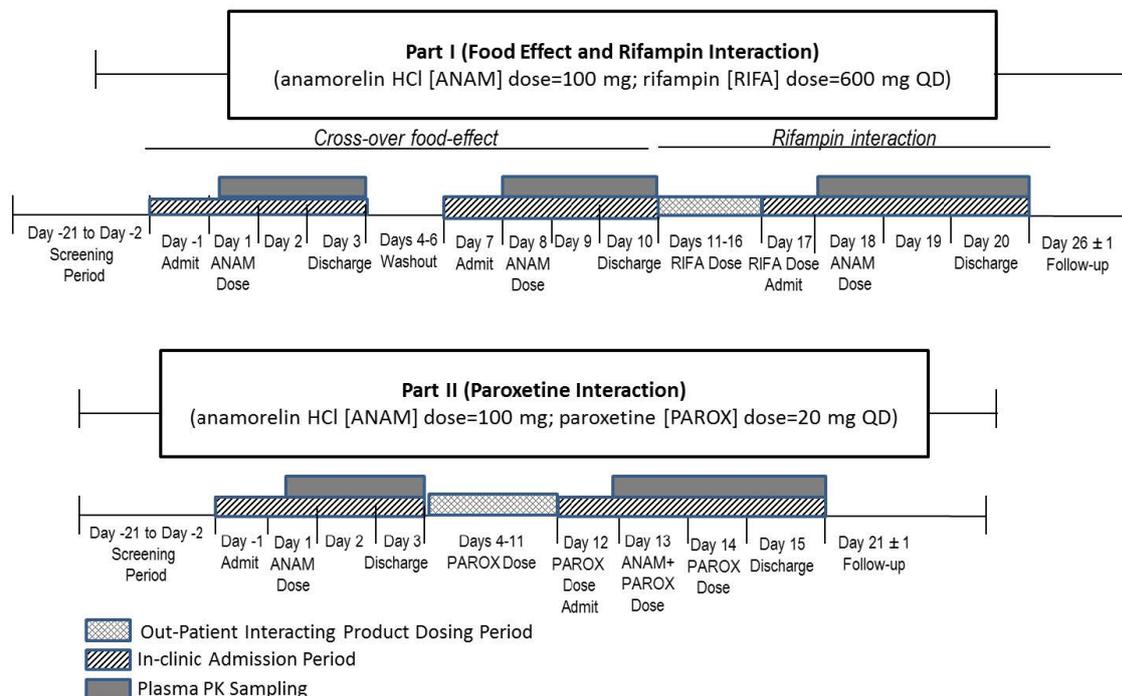
2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

2.7.2.2.17 健康成人を対象としたリファンピシン及びパロキセチンとの海外薬物相互作用試験 (HT-ANAM-114 試験)

[5.3.3.4-5]

本治験では非日本人の健康成人を対象に、アナモレリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するとともに、強いCYP3A4誘導剤であるリファンピシン及び強いCYP2D6阻害剤であるパロキセチンがアナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、リファンピシン及びパロキセチンとの薬物相互作用試験を実施した。本治験の試験デザインを図2.7.2.2.2-12に示した。パート1ではまず本剤100 mgを2期(空腹時投与, 高脂肪食摂取開始30分後投与)にて単回経口投与したときのアナモレリン及びその代謝物(一酸化体 M4 及び脱メチル化体 M6)の薬物動態を評価した。引き続き、リファンピシン600 mgを1日1回7日間反復経口投与した後に本剤100 mgを単回経口投与し、アナモレリン及びその代謝物(M4 及び M6)の薬物動態を評価した。パート2では本剤100 mgを空腹時単回投与した後に、Day 4~Day 14においてパロキセチン20 mgを1日1回11日間空腹時反復経口投与し、併せてDay 13に本剤100 mgを空腹時単回経口投与したときのアナモレリン及びその代謝物(M4 及び M6)の薬物動態を評価した。なお、本治験における食事の影響の結果は[2.7.1.2.7]に記載した。

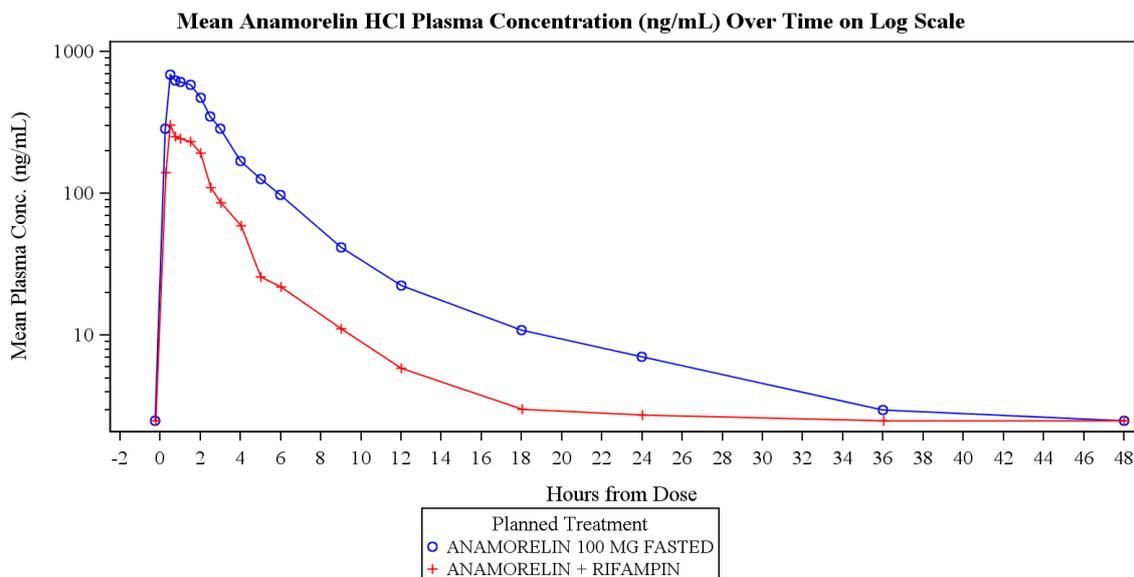
図 2.7.2.2.2-12 HT-ANAM-114 試験の試験デザイン



パート1

本剤の単剤投与時及びリファンピシン併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.2.2.2-13 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-28 に示した。リファンピシンと併用投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、単剤投与時と比較してそれぞれ 0.43 及び 0.32 倍に低下し、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼすリファンピシンの影響が認められた。本剤の単剤投与時及びリファンピシン併用投与時の血漿中代謝物 (M4 及び M6) の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-29 に示した。本剤の単剤投与時及びリファンピシン併用投与時のいずれにおいても、アナモレリンに対する M4 及び M6 の血漿中曝露量比 (アナモレリンに対する代謝物の C_{max} 及び AUC_{inf} の比) は 10% 未満であった。

図 2.7.2.2.2-13 健康成人に本剤 100 mg 単剤投与時及びリファンピシン 600 mg 併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移



算術平均値 (16 名)

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.2.2.2-28 健康成人に本剤 100 mg 単剤投与時及びリファンピシン 600 mg 併用投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

Anamorelin HCl						
Dose	100 mg			100 mg		
Formulation	Tablets (1 × 100 mg)			Tablets (1 × 100 mg)		
Study Drug	Anamorelin HCl			Anamorelin HCl and Rifampin [1]		
Number of Subjects	16			16		
Anamorelin Parameters	Mean (SD)	Geometric mean	95% CI Geometric mean	Mean (SD)	Geometric mean	95% CI Geometric mean
C _{max} (ng/mL)	1005.9 (340.18)	950.4	(786.4, 1148.6)	454.3 (209.29)	407.9	(313.3, 531.2)
T _{max} (hours)	1.017 (0.7071)	ND	ND	0.863 (0.4979)	ND	ND
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	2323.96 (1004.364)	2130.05	(1679.26, 2701.86)	741.30 (423.786)	662.18	(517.76, 846.87)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	2390.70 (1019.241)	2195.93	(1736.28, 2777.27)	778.99 (434.572)	699.02	(549.20, 889.72)
t _{1/2} (hr)	6.802 (3.1341)	ND	ND	3.619 (1.1537)	ND	ND
K _e (1/hr)	0.127 (0.0636)	ND	ND	0.208 (0.0605)	ND	ND

1. Rifampin was administered 600 mg QD for 7 days (Days 11-17). On Day 18, subjects received anamorelin HCl (100 mg).
AUC_{0-∞} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero until the last measurable plasma concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; K_e = elimination rate constant; ND = no data or not determined; QD = once daily; SD = standard deviation; t_{1/2} = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration.

AUC_{0-last} : 投与後 48 時間までの採血時間における最終定量時点までの血漿中濃度を用いて算出

表 2.7.2.2.2-29 健康成人に本剤 100 mg 単剤投与時及びリファンピシン 600 mg 併用投与時の血漿中代謝物 (M4 及び M6) の薬物動態パラメータ

Anamorelin HCl				
Dose	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Formulation	Tablets (1 × 100 mg)	Tablets (1 × 100 mg)	Tablets (1 × 100 mg)	Tablets (1 × 100 mg)
Number of Subjects	15-16	16	16	15-16
Study drugs	Anamorelin HCl	Anamorelin HCl and Rifampin [1]	Anamorelin HCl	Anamorelin HCl and Rifampin [1]
Metabolite	M4	M4	M6	M6
Parameters	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
C _{max} (ng/mL)	11.858 (3.6756)	6.866 (2.5705)	36.424 (15.5516)	14.320 (6.2891)
C _{max} ratio [2]	0.012 (0.0029)	0.016 (0.0042)	0.037 (0.0125)	0.033 (0.0114)
T _{max} (hr)	1.173 (0.7083)	0.892 (0.5233)	1.157 (0.6731)	1.328 (0.8837)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	32.18 (12.314)	11.77 (4.897)	133.35 (59.694)	30.60 (10.063)
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	36.96 (9.602)	13.63 (4.951)	138.44 (61.711)	34.89 (9.240)
AUC _{0-∞} ratio [3]	0.02 (0.003)	0.02 (0.007)	0.06 (0.025)	0.05 (0.016)
t _{1/2} (hr)	2.450 (0.3804)	1.422 (1.2858)	4.651 (2.0804)	3.052 (0.8150)
K _e (1/hr)	0.289 (0.0448)	0.650 (0.2650)	0.173 (0.0635)	0.242 (0.0634)

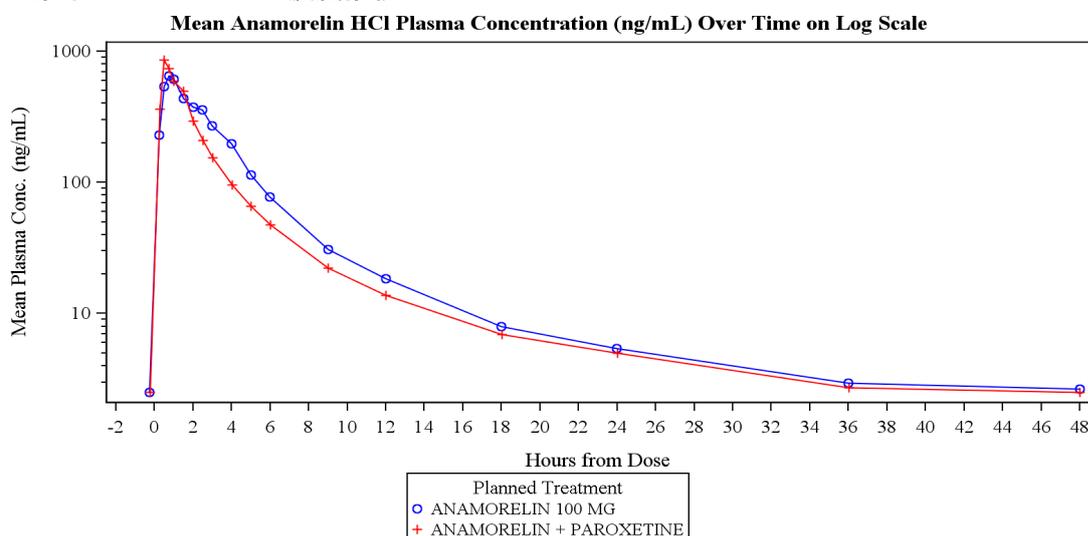
1. Rifampin (600 mg) was administered QD for 7 days.
2. Expressed as the ratio of metabolite M4 C_{max} to anamorelin fasted C_{max}.
3. Expresses as the ratio of metabolite M4 AUC_{0-∞} to anamorelin fasted AUC_{0-∞}.
AUC_{0-∞} = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last measurable plasma concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; K_e = elimination rate constant; QD = once daily; SD = standard deviation; t_{1/2} = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration.

AUC_{0-last} : 投与後 48 時間までの採血時間における最終定量時点までの血漿中濃度を用いて算出

パート 2

本剤の単剤投与時及びパロキセチン併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.2.2.2-14 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-30 に示した。パロキセチンと併用投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、単剤投与時と比較してそれぞれ 1.28 及び 0.87 倍であった。なお、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼすパロキセチン併用投与の影響の程度は、単剤投与及びパロキセチン併用投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} のばらつきの範囲内であった。以上の結果より、アナモレリンの代謝に CYP2D6 の寄与は小さいと考えられ、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼすパロキセチンの影響は臨床上問題となる影響ではないと考えられた。

図 2.7.2.2.2-14 健康成人に本剤 100 mg 単剤投与時及びパロキセチン 20 mg 併用投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移



算術平均値（単剤投与時：16名，パロキセチン併用投与時：15名）

表 2.7.2.2.2-30 健康成人に本剤 100 mg 単剤投与時及びパロキセチン 20 mg 併用投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ

Anamorelin HCl						
Dose	100 mg			100 mg		
Formulation	Tablets (1 × 100 mg)			Tablets (1 × 100 mg)		
Study Drugs	Anamorelin			Anamorelin and Paroxetine [1]		
Number of Subjects	16			15		
Parameters	Mean (SD)	Geometric mean	95% CI Geometric mean	Mean (SD)	Geometric mean	95% CI Geometric mean
C_{max} (ng/mL)	796.1 (352.64)	720.3	(559.2, 927.8)	1017.1 (513.61)	898.8	(671.9, 1202.3)
T_{max} (hours)	0.828 (0.6172)	ND	ND	0.717 (0.4316)	ND	ND
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	2030.09 (1258.506)	1723.71	(1266.76, 2345.50)	1723.10 (1008.988)	1469.44	(1060.01, 2037.01)
$AUC_{0-∞}$ (ng·hr/mL)	2087.15 (1270.978)	1782.12	(1316.43, 2412.55)	1780.48 (1032.769)	1523.11	(1102.51, 2104.17)
$t_{1/2}$ (hr)	5.894 (3.1631)	ND	ND	5.976 (3.1637)	ND	ND
K_e (1/hr)	0.151 (0.0723)	ND	ND	0.143 (0.0571)	ND	ND

1. Paroxetine was administered 20 mg QD for 11 days (Days 4-14). On Day 13, subjects received both paroxetine (20 mg) and anamorelin HCl (100 mg).
 $AUC_{0-∞}$ = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero until the last measurable plasma concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum plasma concentration; K_e = elimination rate constant; ND = no data or not determined; QD = once daily; SD = standard deviation; T_{max} = time to maximum plasma concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life.

AUC_{0-last} ：投与後 48 時間までの採血時間における最終定量時点までの血漿中濃度を用いて算出

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

2.7.2.2.2.18 がん悪液質患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (RC-1291-203/205 試験)
[5.3.5.1-3]

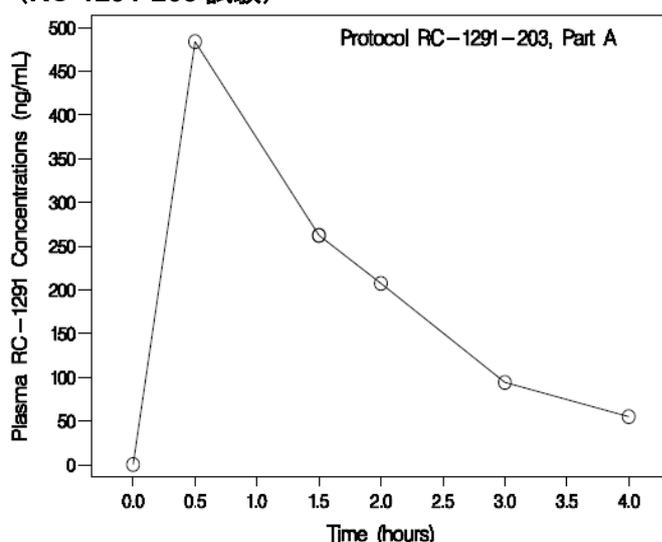
RC-1291-203 試験では非日本人のがん悪液質患者を対象に、2 群 2 期のクロスオーバーフェーズ (群 1 : 本剤 50 mg を 1 日 1 回 3 日間空腹時反復経口投与後、プラセボを 1 日 1 回 3 日間空腹時反復経口投与、群 2 : プラセボを 1 日 1 回 3 日間空腹時反復経口投与後、本剤 50 mg を 1 日 1 回 3 日間空腹時反復経口投与) , それに続く並行群間フェーズ (本剤 50 mg 又はプラセボの 1 日 1 回 12 週間空腹時反復経口投与) にて実施し、アナモレリンの薬物動態を評価した。

RC-1291-205 試験では非日本人のがん悪液質患者を対象に、並行群間フェーズ (本剤 50 mg 又はプラセボの 1 日 1 回 12 週間空腹時反復経口投与) , それに続く非盲検フェーズ (本剤 50 mg の 1 日 1 回 4 週間空腹時反復経口投与) にて実施し、アナモレリンの薬物動態を評価した。

RC-1291-203 試験における本剤 50 mg の初回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移を図 2.7.2.2.2-15 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-31 に示した。血漿中アナモレリン濃度は投与後 1.28 時間に Cmax に到達した後、1.55 時間の T1/2 で消失した。RC-1291-203/205 試験における本剤 50 mg の反復投与時の血漿中アナモレリン濃度を表 2.7.2.2.2-32 に示した。本剤 50 mg を反復投与したときの投与後 4, 8, 12 及び 16 週目における血漿中アナモレリン濃度に大きな違いは認められなかった。

本試験で得られた血漿中アナモレリン濃度を母集団薬物動態解析に用いた [2.7.2.3.2.1] .

図 2.7.2.2.2-15 がん悪液質患者に本剤 50 mg 初回投与時の血漿中アナモレリンの濃度推移 (RC-1291-203 試験)



算術平均値 (16 名)
RC-1291 : アナモレリン

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.2.2.2-31 がん悪液質患者に本剤 50 mg 初回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータ (RC-1291-203 試験)

Anamorelin HCl	
Dose	50 mg
Formulation	Capsules (2 × 25 mg)
Number of Subjects	14-16
Anamorelin Parameters	Mean (SD)
C_{max} (ng/mL)	569 (773)
T_{max} (hr)	1.28 (0.819)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	839 (990)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1044 (1063)
$t_{1/2}$ (hr)	1.55 (1.18)
V_z/F (L/kg)	6.15 (11.3)
CL/F (L/hr/kg)	2.25 (2.61)
$C_{max}/Dose$ [(ng/mL)/(mg/kg)]	686 (857)
$AUC_{0-t}/Dose$ [(ng·hr/mL)/(mg/kg)]	1020 (1104)
$AUC_{0-\infty}/Dose$ [(ng·hr/mL)/(mg/kg)]	1266 (1172)
<p>$AUC_{0-\infty}$ = area under the concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{0-\infty}/Dose$ = dose-normalized area under the concentration-time curve from time zero to infinity; AUC_{0-t} = area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable plasma concentration; $AUC_{0-t}/Dose$ = dose-normalized area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable plasma concentration CL/F = apparent total body clearance of drug following extravascular administration; C_{max} = maximum plasma concentration; $C_{max}/Dose$ = dose-normalized maximum plasma concentration; SD = standard deviation; $t_{1/2}$ = elimination half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase after extravascular administration.</p>	

各薬物動態パラメータは投与後 4 時間までの血漿中濃度を用いて算出

表 2.7.2.2.2-32 がん悪液質患者に本剤 50 mg の反復投与時の血漿中アナモレリン濃度 (RC-1291-203/205 試験)

評価日	血漿中アナモレリン濃度 (ng/mL)			
	4 週	8 週	12 週	16 週
N	36	31	23	14
算術平均値 (標準偏差)	138.79 (250.9)	110.35 (146.73)	52.49 (77.25)	123.01 (129.47)

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

2.7.2.2.19 がん悪液質患者を対象とした海外第II相試験 (RC-1291-206 試験)

[5.3.5.1-4]

本試験では非日本人のがん悪液質患者を対象に、Part A (並行群間フェーズ) ではプラセボ、本剤 50 及び 100 mg 投与群の 3 群にて 1 日 1 回 28 日間空腹時反復経口投与し、それに続く Part B (拡大フェーズ) では本剤 50 及び 100 mg 投与群の 2 群にて 1 日 1 回 56 日間空腹時反復経口投与し、アナモレリンの薬物動態を評価した。なお、Part A にて 50 mg 投与群に割り付けられた被験者に対し、Part B において 50 mg 投与群に割付けを行い、Part A にてプラセボ群又は 100 mg 投与群に割り付けられた被験者に対し、Part B において 100 mg 投与群への割付けを行った。

Part B の投与 1 日目 (Part A の投与開始後 29 日目) における各投与群の血漿中アナモレリン濃度を表 2.7.2.2.2-33 に示した。50 mg 投与群、100 mg 投与群及びプラセボ/100 mg 投与群における投与後 1 時間の血漿中アナモレリン濃度 (算術平均値±標準偏差) は、それぞれ 273±176, 843±539 及び 1004±1350 ng/mL であり、投与後 1 時間の血漿中濃度は投与量の増加に伴い上昇した。

本試験で得られた血漿中アナモレリン濃度を母集団薬物動態解析に用いた [2.7.2.3.2.1]。

表 2.7.2.2.2-33 がん悪液質患者に本剤 50 及び 100 mg の反復投与時の血漿中アナモレリン濃度

	50 mg RC-1291 HCl				100 mg RC-1291 HCl				Placebo / 100 mg RC-1291 HCl			
	Day 29 (Postdose)		Day 29 (Predose)		Day 29 (Postdose)		Day 29 (Predose)		Day 29 (Postdose)		Day 29 (Predose)	
	Time	Conc.	Time	Conc.	Time	Conc.	Time	Conc.	Time	Conc.	Time	Conc.
n	12	12	12	12	15	15	14	14	10	10	10	10
Median	1	222	26.9	5.11	1	775	26.6	11.1	1.01	298	25.5	0
Mean	1.01	273	27.4	6.70	0.99	843	32.4	19.8	1.03	1004	32.9	0
SD	0.04	176	2.70	4.51	0.07	539	22.0	23.2	0.048	1350	22.1	0
CV(%)	4	64.7	9.9	67.3	7.1	63.9	67.8	117	4.7	135	67.3	.
Minimum	0.92	22.3	23.8	1.05	0.75	123	24.5	0	0.95	0	24.8	0
Maximum	1.08	538	32.9	14.7	1.08	2130	109	81.7	1.1	3800	95.6	0

RC-1291 : アナモレリン

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

2.7.2.2.2.20 がん悪液質患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（HT-ANAM-301 試験）

[5.3.5.1-6]

本試験では非日本人の非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者を対象に、プラセボ及び本剤 100 mg 投与群の 2 群にて 1 日 1 回 12 週間空腹時反復経口投与したときの血漿中アナモレリン及び非結合形アナモレリン濃度を評価した。

本剤 100 mg の反復投与時（投与開始後 43 日目）の血漿中アナモレリン濃度、蛋白非結合率及び AGP 濃度を表 2.7.2.2.2-34 に示した。100 mg 投与群における投与前、投与後 0.5～1.5 時間（T_{max} 付近）、投与後 2～3 時間、投与後 3～4 時間及び投与後 4～6 時間の血漿中アナモレリン濃度（算術平均値±標準偏差）は、それぞれ 13.812±17.1007, 726.711±660.9041, 508.772±370.9325, 367.350±361.9257 及び 257.973±247.5874 ng/mL であった。すべての採血時点におけるアナモレリンの蛋白非結合率は 5.897～6.646% であった。

本試験で得られた血漿中アナモレリン濃度を母集団薬物動態解析に用いた [2.7.2.3.2.1]。

表 2.7.2.2.2-34 がん悪液質患者に本剤 100 mg の反復投与時（投与開始後 43 日目）の血漿中アナモレリン濃度、蛋白非結合率及び AGP 濃度

Anamorelin HCl			
Dose	100 mg	100 mg	100 mg
Formulation	Tablets (1 × 100 mg)	Tablets (1 × 100 mg)	Tablets (1 × 100 mg)
Number of Subjects	22-68	3-61	22-68
Analyte	Total Anamorelin (ng/mL)	Free Fraction of Anamorelin (%)	α1-Acid Glycoprotein (ng/mL)
Time Point	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Pre-dose	13.812 (17.1007)	6.480 (4.2261)	1086361.3 (398181.07)
Post-dose, 30-90 min	726.711 (660.9041)	6.390 (1.5072)	1115545.7 (438167.21)
Post dose, 2-3 hr	508.772 (370.9325)	6.515 (1.5429)	1175793.2 (425462.24)
Post-dose, 3-4 hr	367.350 (361.9257)	6.646 (1.5620)	1143686.7 (361249.57)
Post-dose, 4-6 hr	257.973 (247.5874)	5.897 (1.2948)	894239.4 (366955.15)
SD = standard deviation.			

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 吸収及び絶対的バイオアベイラビリティ

CYP2D6 の EM 及び PM における絶対的バイオアベイラビリティ試験 (HT-ANAM-112 試験) の成績より, EM 3 名及び PM 5 名の合計 8 名におけるアナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティは 37.0%であった [2.7.2.2.2.15] .

2.7.2.3.1.2 食事の影響

健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (ONO-7643-01 試験) において, 血漿中アナモレリンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した. 本剤 50 mg を食事終了後 30 分に単回投与したとき, アナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は, 空腹時と比較してそれぞれ 0.21 及び 0.29 倍に低下し, 食事の影響が認められた [2.7.2.2.2.1] .

健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (ONO-7643-02 試験) において, 本剤 50 mg を空腹時, 食事開始前 1 時間又は食事終了後 2 時間に単回投与したときの血漿中アナモレリンの薬物動態を評価した. 食事開始前 1 時間に投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は, 空腹時と比較してそれぞれ 1.09 及び 0.80 倍であった. アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす投与後 1 時間の食事摂取の影響の程度は, 空腹時及び食事開始前 1 時間投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} のばらつきの範囲内であり, 臨床上問題となる影響ではないと考えられた. 一方, 食事終了後 2 時間に投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は, 空腹時と比較してそれぞれ 0.31 及び 0.49 倍に低下し, 食事の影響が認められた [2.7.2.2.2.2] .

以上の結果より, 本剤を食後投与することによりアナモレリンの血漿中曝露量が低下するため, 本剤の食後投与は避けるべきであると考えられた. したがって, 本剤を投与する際は, 空腹時投与とし, 投与後 1 時間以上は絶食とすることが推奨される.

健康成人を対象とした海外薬物相互作用試験 (RC-1291-108 試験) において, プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾールが血漿中アナモレリンの薬物動態に及ぼす影響を評価した結果, 本剤投与時においてアナモレリンの血漿中曝露量に及ぼすパントプラゾールの影響は認められなかった [2.7.2.2.2.12] . 以上の結果より, 本剤とプロトンポンプ阻害剤との併用時において注意喚起する必要はないと考えられた.

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

2.7.2.3.1.3 用量比例性

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（ONO-7643-01 及び ONO-7643-02 試験）において、本剤を単回投与したとき、10～150 mg の投与量範囲においてアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量比以上の上昇を示した [2.7.2.2.2.2]。一方、健康成人を対象とした海外第 I 相試験（HT-ANAM-112 試験）において、本剤を単回投与したとき、150～400 mg の投与量範囲においてアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量に比例して上昇した [2.7.2.2.2.15]。

2.7.2.3.1.4 反復投与時の薬物動態

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（ONO-7643-02 試験）において、本剤を 1 日 1 回反復投与したとき、50～150 mg の投与量範囲において反復投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} は投与量比以上の上昇を示した。反復投与後 1 週間以内に血漿中アナモレリン濃度は定常状態に到達した。アナモレリンの AUC_{24h} の累積係数は 0.99～1.23 であり、反復投与による顕著な累積又は低下は認められなかった [2.7.2.2.2.2]。

がん悪液質患者を対象とした国内第 II 相試験（ONO-7643-04 試験）及び国内第 III 相試験（ONO-7643-05 試験）において、本剤 100 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、反復投与による血漿中アナモレリン濃度の顕著な累積又は低下は認められなかった [2.7.2.2.2.4, 2.7.2.2.2.5]。

2.7.2.3.1.5 分布

In vitro において、アナモレリンのヒト血漿蛋白結合率は 97.3～98.3% であり、結合率はアナモレリン濃度によらず一定であった。 ^{14}C -アナモレリンのヒト AGP に対する結合率がヒト血漿蛋白に対する結合率と同程度であったことから、アナモレリンのヒト血漿中での主結合蛋白は AGP であると考えられた [2.7.2.2.1.1]。なお、健康成人を対象とした海外第 I 相試験（ST-ANAM-110 試験）におけるヒト蛋白結合率は 93.15～93.97% であり [2.7.2.2.2.13]，がん悪液質患者を対象とした海外第 III 相試験（HT-ANAM-301 試験）におけるヒト蛋白結合率は約 94% であった [2.7.2.2.2.20]。海外第 I 相試験（ST-ANAM-110 試験）より健康成人における V_z/F は反復投与 1 日目及び 7 日目でそれぞれ 583.88 及び 650.78 L であった [2.7.2.2.2.13]。

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

2.7.2.3.1.6 代謝

In vitro において、ヒトにおけるアナモレリンの主代謝酵素は CYP3A4 であると考えられた。海外ヒトマスバランス試験 (RC-1291-103 試験) の成績より、¹⁴C-アナモレリン塩酸塩を投与したときの血漿中における主な代謝物は一酸化体 (M4) であった [2.7.2.2.2.8]。

2.7.2.3.1.7 排泄

海外ヒトマスバランス試験 (RC-1291-103 試験) の成績より、¹⁴C-アナモレリン塩酸塩を投与したときの主な排泄経路は糞中排泄であり、投与放射エネルギーの 92~93% が糞中に、残り 7~8% が尿中に排泄された。糞及び尿中の未変化体排泄率は投与放射エネルギーのそれぞれ 87~89% 及び 1% であった [2.7.2.2.2.8]。

2.7.2.3.2 薬物動態に及ぼす内因性及び外因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 母集団薬物動態解析

[5.3.3.5-1]

がん悪液質患者におけるアナモレリンの母集団薬物動態パラメータを推定するとともに、薬物動態に影響を及ぼす要因を探索することを目的に、非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態解析を実施した (使用したソフトウェア: NONMEM Version 7.3)。がん悪液質患者を対象に本剤を空腹時反復投与した国内第 II 相試験 (ONO-7643-03 試験, ONO-7643-04 試験) 及び国内第 III 相試験 (ONO-7643-05 試験), 並びに海外第 II 相試験 (RC-1291-203/205 試験, RC-1291-206 試験) 及び海外第 III 相試験 (HT-ANAM-301 試験) の血漿中アナモレリン濃度を解析に用いた。がん悪液質患者 417 名 (解析対象集団) のうち、定量下限未満である、投与日時又は採血日時が不明である、又は本剤の初回投与前の採血時点にも関わらず定量値が得られている、いずれかの理由により血漿中アナモレリン濃度データを解析から除外し、計 406 名 (以下、解析に供した集団と記載) の計 1933 時点の血漿中アナモレリン濃度を解析に用いた。表 2.7.2.3.2-1 に示す共変量候補 (がん腫及び CYP3A4 誘導剤の併用を除く) が薬物動態パラメータに及ぼす影響を変数増減法により評価した。また、がん腫の違い、CYP3A4 誘導剤の併用の影響は、最終モデルによる見かけのクリアランス (CL/F) のベイズ推定値を用いて、箱髭図により視覚的に評価した。最終モデルにおける共変量について、推定された共変量効果に基づく薬物動態パラメータのばらつきの程度を、最終モデルにおける共変量では説明できない薬物動態パラメータのばらつき (推定された薬物動態パラメータの個体間変動) と比較した。

血漿中アナモレリン濃度推移を説明するモデルとして、1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した。最終モデルにおけるアナモレリンの母集団薬物動態パラメータの推定

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

値を表 2.7.2.3.2-2 に示した。母集団薬物動態パラメータの推定値 [相対標準誤差 (%) : 標準誤差/パラメータ推定値×100] は吸収速度定数 (k_a) が 6.51 h^{-1} (8.7%) , 吸収ラグタイムが 0.152 h (6.1%) , CL/F が 37.4 L/h (3.2%) , 中心コンパートメントの分布容積 (V2/F) が 145 L (4.5%) , コンパートメント間の移行クリアランス (Q/F) が 4.06 L/h (8.7%) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V3/F) が 153 L (33.0%) であった。アナモレリンの CL/F 及び V2/F に有意な影響を及ぼす共変量として、体重及び AGP が選択された。

薬物動態パラメータ (CL/F 及び V2/F) に及ぼす各共変量 (体重及び AGP) の影響を評価した結果を表 2.7.2.3.2-3 及び表 2.7.2.3.2-4 に示した。なお、体重 54.9 kg 及び AGP 濃度 115.0 mg/dL (解析に供した集団の中央値) のときの CL/F 及び V2/F の推定値を代表値とした。AGP の影響による CL/F 及び V2/F の変化はそれぞれの個体間変動を上回る結果であった。一方、体重の影響による CL/F 及び V2/F の変化はそれぞれの個体間変動の範囲内であり、臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられた。また、最終モデルにおける CL/F の推定値の分布について、がん腫の違いによる明確な影響は認められなかった。CYP3A4 誘導剤の併用の影響は、併用例が限定的であり評価できなかった (弱い誘導剤の併用例なし, 中程度の誘導剤の併用例 : 1 例, 強い誘導剤の併用例 : 4 例) 。以下、最終モデルにおける各共変量の薬物動態パラメータに及ぼす影響について考察する。

体重

体重は CL/F 及び V2/F の共変量として選択された。CL/F への影響について、体重 54.9 kg の被験者と比較して 38.6 kg の被験者 (解析に供した集団における 5%値) の CL/F は 23.2% 低値, 78.3 kg の被験者 (解析に供した集団における 95%値) の CL/F は 30.5%高値と推定された。この変化は CL/F の個体間変動 (37.4%) の範囲内であった。V2/F への影響について、体重 54.9 kg の被験者と比較して 38.6 kg の被験者の V2/F は 29.7%低値, 78.3 kg の被験者の V2/F は 42.6%高値と推定された。この変化は V2/F の個体間変動 (66.9%) の範囲内であった。

以上、体重が CL/F 及び V2/F に及ぼす影響は、最終モデルにおける共変量では説明できない CL/F 及び V2/F のばらつき (個体間変動) の範囲内であったことから、体重は臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられた。

AGP

AGP は CL/F 及び V2/F の共変量として選択された。 *In vitro* において、アナモレリンのヒト血漿蛋白結合率は 97.3~98.3% であり、ヒト血漿中での主結合蛋白は AGP であることから、AGP 濃度の上昇に伴い、アナモレリンの CL/F 及び V2/F が低下する可能性が考えられる。

CL/F への影響について、AGP 値 115.0 mg/dL の被験者と比較して 56.0 mg/dL の被験者（解析に供した集団における 5% 値）の CL/F は 62.0% 高値、242.0 mg/dL の被験者（解析に供した集団における 95% 値）の CL/F は 39.3% 低値と推定された。この変化は CL/F の個体間変動（37.4%）を上回る結果であった。V2/F への影響について、AGP 値 115.0 mg/dL の被験者と比較して 56.0 mg/dL の被験者の V2/F は 120.7% 高値、242.0 mg/dL の被験者の V2/F は 55.9% 低値と推定された。この変化は V2/F の個体間変動（66.9%）を上回る結果であった。

AGP の影響によるアナモレリンの CL/F 及び V2/F の変化はそれぞれの個体間変動を上回る結果であったが、以下の理由から、臨床上問題となる副作用の発現や薬効の変化に寄与する非結合形アナモレリンについて、その血漿中濃度が AGP 濃度の影響を受ける可能性は低いと考えられる。アナモレリンは肝排泄型の薬剤であり、かつヒトでの投与経路は経口投与である。更に母集団薬物動態解析より推定されたがん悪液質患者における V2/F 及び V3/F はそれぞれ 145 及び 153 L であり、アナモレリンの絶対的バイオアベイラビリティは 37.0% であることも踏まえると、アナモレリンの分布容積はヒトの総体液量よりも大きく組織分布すると考えられる。これらの動態特性を踏まえると、非結合形アナモレリンのクリアランスの変動は肝固有クリアランスに依存し、また分布容積は組織中における蛋白非結合率に依存すると考えられることから、AGP 濃度の変動により血漿中におけるアナモレリンの蛋白結合率が変動したとしても、その変動は非結合形アナモレリンの血漿中曝露量には寄与しないと考えられる。

以上、AGP はアナモレリンの CL/F 及び V2/F に対する共変量として選択されたものの、AGP を介した血漿中における蛋白結合率の変動は血漿中非結合形アナモレリン濃度に対し影響を及ぼさないと考えられたことから、AGP は臨床上問題となる影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.2.3.2-1 共変量候補の一覧

共変量候補	変数の取扱い	検討したパラメータ
体重	連続変数	CL/F, V2/F
年齢	連続変数	CL/F
α1-酸性糖蛋白 (AGP)	連続変数	CL/F, V2/F
インターロイキン-6 (IL-6)	連続変数	CL/F
推定糸球体濾過量 (eGFR)	連続変数	CL/F
投与量 (50 mg 又は 100 mg)	カテゴリカル変数	CL/F
性別	カテゴリカル変数	CL/F, V2/F
日本人又は非日本人の別	カテゴリカル変数	CL/F, V2/F
肝機能障害 (NCI-ODWG 基準による分類 ^{a)})	カテゴリカル変数	CL/F
ECOG Performance Status	カテゴリカル変数	CL/F
がん腫 ^{b), f)}	カテゴリカル変数	CL/F
併用薬 (CYP3A4 阻害剤 ^{c)}) の影響	カテゴリカル変数	CL/F
併用薬 (P-gp 阻害剤 ^{d)}) の影響	カテゴリカル変数	CL/F
併用薬 (CYP3A4 誘導剤 ^{e)}) の影響 ^{f)}	カテゴリカル変数	CL/F

^{a)}: NCI-ODWG (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group) 基準による重症度分類 (正常, 軽度, 中等度及び重度)

^{b)}: 非小細胞肺癌, 大腸がん, 胃がん, 膵がん, その他がん

^{c)}: CYP3A4 阻害剤の非併用又は併用 (強い, 中程度及び弱い阻害剤)

^{d)}: P-gp 阻害剤の非併用又は併用

^{e)}: CYP3A4 誘導剤の非併用又は併用 (強い, 中程度及び弱い誘導剤)

^{f)}: 最終モデルによる CL/F のベイズ推定値を用いて, がん腫及び CYP3A4 誘導剤の併用の影響を箱髭図により視覚的に評価した。

2.7.2 臨床薬理試験
アナモレリン塩酸塩

表 2.7.2.3.2-2 最終モデルにおけるアナモレリンの母集団薬物動態パラメータの推定値

パラメータ	推定値	相対標準誤差 (%)
ka (h ⁻¹)	6.51	8.7
lagtime (h)	0.152	6.1
CL/F (L/h)	37.4	3.2
V2/F (L)	145	4.5
Q/F (L/h)	4.06	8.7
V3/F (L)	153	33.0
パラメータ	推定値	相対標準誤差 (%)
CL/F に対する体重	0.75 (固定)	-
CL/F に対する AGP	-0.670	8.6
V2/F に対する体重	1 (固定)	-
V2/F に対する AGP	-1.10	7.9
パラメータ	推定値	相対標準誤差 (%)
ω _{ka} (%)	179.0	6.9
ω _{CL/F} (%)	37.4	6.2
ω _{V2/F} (%)	66.9	8.2
パラメータ	推定値	相対標準誤差 (%)
σ (%)	57.0	2.4

ka : 吸収速度定数, lagtime : 吸収ラグタイム, CL/F : 見かけのクリアランス,
V2/F : 中心コンパートメントの分布容積, Q/F : コンパートメント間の移行クリアランス,
V3/F : 末梢コンパートメントの分布容積, ω_{ka} : ka の個体間変動分散,
ω_{CL/F} : CL/F の個体間変動分散, ω_{V2/F} : V2/F の個体間変動分散,
CL/F のモデル式 : $CL/F (L/h) = 37.4 \times (BW/70.0)^{0.75} \times (AGP/115.0)^{-0.670}$,
V2/F のモデル式 : $V2/F (L) = 145 \times (BW/70.0)^1 \times (AGP/115.0)^{-1.10}$,
BW : 体重 (kg) , AGP : AGP (mg/dL)

表 2.7.2.3.2-3 薬物動態パラメータ (CL/F) に対する共変量の影響

	共変量		CL/F (L/h)	CL/F の代表値との差 (%)	CL/F の個体間変動 (%)
	体重 (kg)	AGP (mg/dL)			
代表値 ^{a)}	54.9	115.0	31.2	-	37.4
体重の 5%点	38.6	115.0	23.9	-23.2	
体重の 95%点	78.3	115.0	40.7	30.5	
AGP の 5%点	54.9	56.0	50.5	62.0	
AGP の 95%点	54.9	242.0	18.9	-39.3	

CL/F のモデル式 : $CL/F (L/h) = 37.4 \times (BW/70.0)^{0.75} \times (AGP/115.0)^{-0.670}$, ^{a)} : 解析に供した集団の中央値

表 2.7.2.3.2-4 薬物動態パラメータ (V2/F) に対する共変量の影響

	共変量		V2/F (L)	V2/F の代表値との差 (%)	V2/F の個体間変動 (%)
	体重 (kg)	AGP (mg/dL)			
代表値 ^{a)}	54.9	115.0	114	-	66.9
体重の 5%点	38.6	115.0	80.0	-29.7	
体重の 95%点	78.3	115.0	162	42.6	
AGP の 5%点	54.9	56.0	251	120.7	
AGP の 95%点	54.9	242.0	50.2	-55.9	

V2/F のモデル式 : $V2/F (L) = 145 \times (BW/70.0)^1 \times (AGP/115.0)^{-1.10}$, ^{a)} : 解析に供した集団の中央値

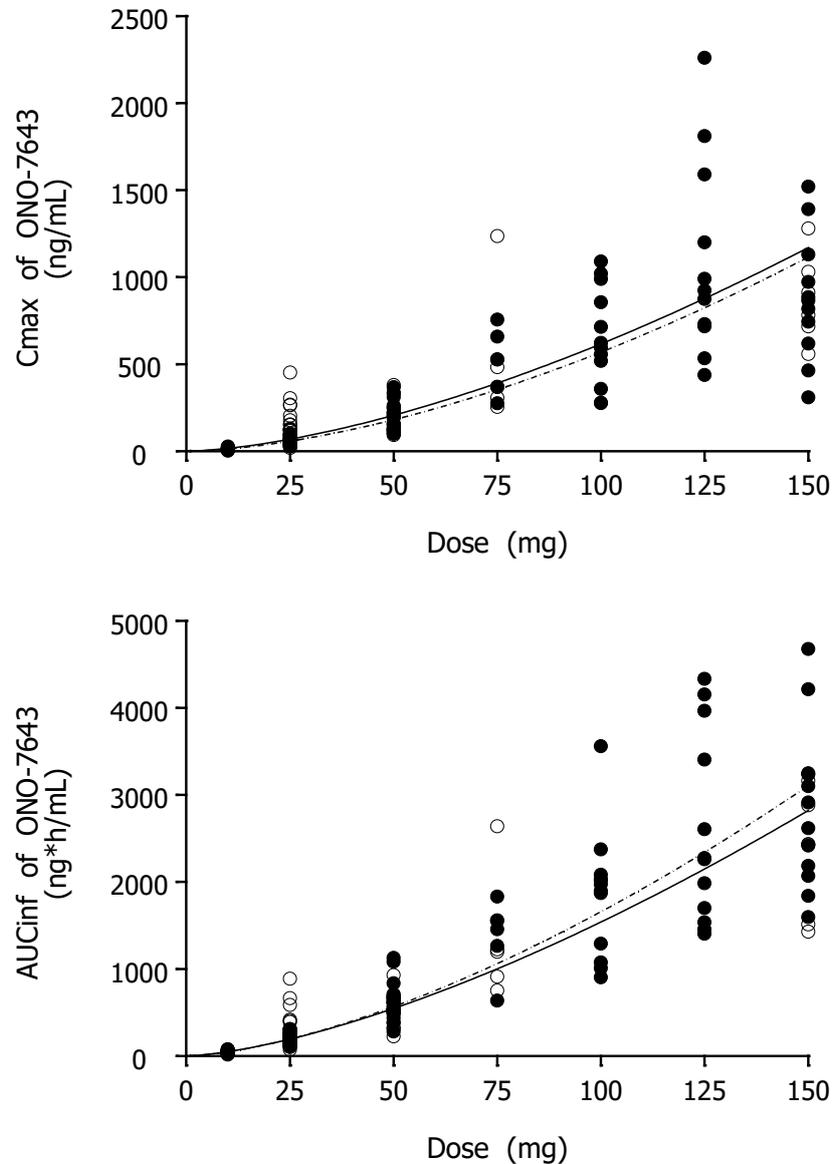
2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

2.7.2.3.2.2 日本人及び非日本人の薬物動態の比較

日本人の健康成人に本剤 10, 25, 50, 75, 100, 125 及び 150 mg を, 非日本人の健康成人に本剤 10, 25, 50, 75 及び 150 mg を空腹時単回投与したときの血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを比較した結果を図 2.7.2.3.2-1 及び表 2.7.2.3.2-5 に示した。また, 日本人の健康成人に本剤 50, 100, 125 及び 150 mg を, 非日本人の健康成人に本剤 50, 75 及び 150 mg を 1 日 1 回空腹時反復投与したときの定常状態 (日本人: 反復投与 7 日目, 非日本人: 反復投与 5, 6 及び 7 日目) における血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータを比較した結果を図 2.7.2.3.2-2 及び表 2.7.2.3.2-6 に示した。単回及び反復投与したときのいずれの投与量においても, 日本人に対する非日本人の C_{max} 及び AUC (単回: AUC_{inf} , 反復: AUC_{24h}) の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでおり, 投与量に対する薬物動態パラメータの上昇の程度も日本人と非日本人で大きな違いは認められなかった。以上の結果より, 日本人及び非日本人の健康成人における血漿中アナモレリンの薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

日本人及び非日本人のがん悪液質患者における血漿中アナモレリンの薬物動態の比較を母集団薬物動態解析により評価した。母集団薬物動態解析の結果, 日本人と非日本人の別は CL/F 及び V_2/F に対する有意な共変量として選択されなかった。以上の結果より, 日本人及び非日本人のがん悪液質患者における血漿中アナモレリンの薬物動態に大きな違いはないと考えられた [2.7.2.3.2.1]。

図 2.7.2.3.2-1 日本人及び非日本人の健康成人に本剤 10~150 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータのプロット



日本人 (●) : N=6~20, 非日本人 (○) : N=5~41

上図：投与量に対する C_{max} のプロット, 下図：投与量に対する AUC_{inf} のプロット

曲線 (点線) : パワーモデル ($Y = aX^b$) による日本人の薬物動態パラメータの用量比例性の評価

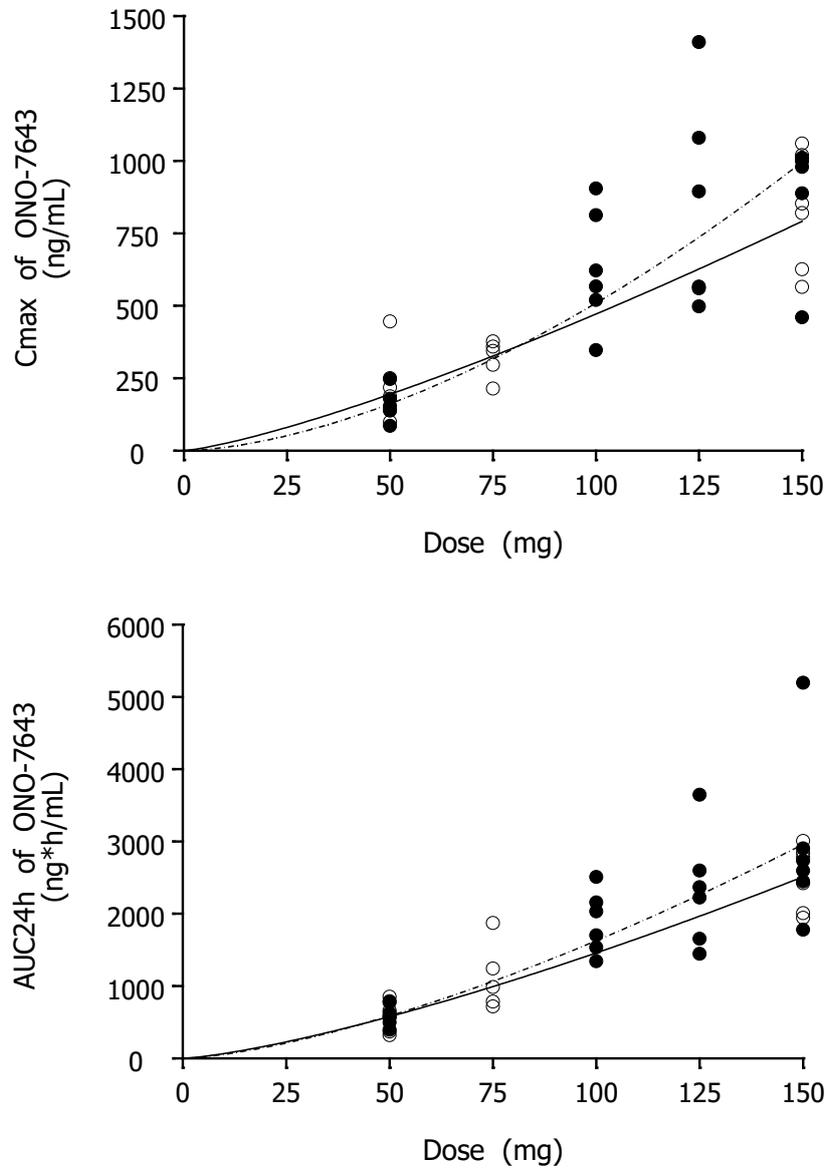
曲線 (実線) : パワーモデル ($Y = aX^b$) による非日本人の薬物動態パラメータの用量比例性の評価

日本人のデータは ONO-7643-01 及び ONO-7643-02 試験より引用

非日本人のデータは RC-1291-101, 102, 104, 105, 107, 108 及び ST-ANAM-110 試験より引用

ONO-7643 : アナモレリン

図 2.7.2.3.2-2 日本人及び非日本人の健康成人に本剤 50~150 mg 反復投与時の反復投与 7 日目における血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータのプロット



日本人 (●) : N=6, 非日本人 (○) : N=6 (75 mg 投与群は N=5)

上図：投与量に対する C_{max} のプロット, 下図：投与量に対する AUC_{24h} のプロット

曲線 (点線) : パワーモデル ($Y = aX^b$) による日本人の薬物動態パラメータの用量比例性の評価

曲線 (実線) : パワーモデル ($Y = aX^b$) による非日本人の薬物動態パラメータの用量比例性の評価

日本人のデータは ONO-7643-02 試験より引用

非日本人のデータは RC-1291-104 及び ST-ANAM-110 試験より引用

ONO-7643 : アナモレリン

表 2.7.2.3.2-5 日本人及び非日本人の健康成人に本剤 10~150 mg 単回投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータの比較

投与量 (mg)	薬物動態パラメータの幾何平均値の比 ^{a)} (その 90%信頼区間)	
	C _{max}	AUC _{inf}
10	0.97 (0.57 - 1.66)	0.86 (0.60 - 1.25)
25	1.60 (0.99 - 2.59)	1.29 (0.90 - 1.86)
50	0.89 (0.69 - 1.16)	0.85 (0.68 - 1.06)
75	0.90 (0.52 - 1.57)	0.92 (0.58 - 1.48)
150	1.05 (0.74 - 1.49)	0.82 (0.61 - 1.08)

日本人：N=6~20，非日本人：N=5~41

日本人のデータは ONO-7643-01 及び ONO-7643-02 試験より引用

非日本人のデータは RC-1291-101, 102, 104, 105, 107, 108 及び ST-ANAM-110 試験より引用

^{a)}：幾何平均値の比（非日本人／日本人）

表 2.7.2.3.2-6 日本人及び非日本人の健康成人に本剤 50~150 mg 反復投与時の血漿中アナモレリンの薬物動態パラメータの比較

投与量 (mg)	薬物動態パラメータの幾何平均値の比 ^{a)} (その 90%信頼区間)	
	C _{max}	AUC _{24h}
50	1.32 (0.83 - 2.09)	0.99 (0.71 - 1.40)
150	0.93 (0.69 - 1.26)	0.89 (0.66 - 1.19)

日本人：N=6，非日本人：N=6

日本人のデータは ONO-7643-02 試験より引用

非日本人のデータは RC-1291-104 及び ST-ANAM-110 試験より引用

^{a)}：幾何平均値の比（非日本人／日本人）

2.7.2.3.2.3 性別の影響

健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験（RC-1291-101 試験）及び健康成人女性を対象とした海外第 I 相試験（RC-1291-107 試験）より，本剤 25 mg を投与したときのアナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす性別の影響を評価した．女性におけるアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は，男性と比較してそれぞれ 2.28 及び 1.86 倍であり，アナモレリンの血漿中曝露量は女性において高値を示した [2.7.2.2.2.11]．一方，がん悪液質患者における母集団薬物動態解析を実施した結果，性別はアナモレリンの CL/F 及び V₂/F に対する有意な共変量ではなかった [2.7.2.3.2.1]．このことから，性別はがん悪液質患者の血漿中曝露量に影響を与えないと考えられた．

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

2.7.2.3.2.4 年齢の影響

健康若年男性を対象とした海外第 I 相試験 (RC-1291-101 試験), 及び健康高齢男性 (65 歳以上) を対象とした海外第 I 相試験 (RC-1291-107 試験) より, 本剤 25 mg を投与したときのアナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす年齢の影響を評価した. 若年男性に対する高齢男性の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は 1 を含んでおり, アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼす年齢の影響は認められなかった [2.7.2.2.2.11]. 併せて, がん悪液質患者における母集団薬物動態解析を実施した結果, 年齢はアナモレリンの CL/F 及び $V2/F$ に対する有意な共変量ではなかった [2.7.2.3.2.1]. 以上の結果より, 年齢はアナモレリンの血漿中曝露量に影響を与えないと考えられた.

2.7.2.3.2.5 肝機能障害患者における薬物動態

アナモレリンの体内からの消失には主に肝臓が寄与していると考えられること, また肝機能障害患者において肝固有クリアランスが低下する可能性を考慮すると, 肝機能障害患者ではアナモレリンだけでなく非結合形アナモレリンについても血漿中曝露量が上昇する可能性は否定できない. そのため, 肝機能障害患者への本剤の投与を禁忌にすべきと考えた.

しかし, がん悪液質患者における母集団薬物動態解析の結果, NCI-ODWG の重症度分類に基づく肝機能障害 (正常: 341 名, 軽度: 56 名, 中等度: 7 名) はアナモレリンの CL/F に対する有意な共変量ではなく, 軽度肝機能障害患者の血漿中曝露量は肝機能正常者と大きく変わらないと考えられた [2.7.2.3.2.1]. そのため, アナモレリン及び非結合形アナモレリンの血漿中曝露量の増加は否定できないものの, 慎重に投与することで軽度肝機能障害患者への本剤の投与は可能と考えた. ただし, 軽度肝機能障害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し, また, 添付文書の重要な基本的注意の項において本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うよう注意喚起する.

以上より, 軽度の肝機能障害を有する患者においては本剤の慎重投与を推奨し, 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とした.

2.7.2.3.2.6 腎機能障害患者における薬物動態

がん悪液質患者における母集団薬物動態解析の結果, $eGFR$ はアナモレリンの CL/F に対する有意な共変量ではなかった. また, 母集団薬物動態解析における $eGFR$ に基づく腎機能障害分類の内訳は, 腎機能正常者 159 名, 腎機能障害患者は軽度, 中等度及び重度の順にそれぞれ 169, 71 及び 5 名であった [2.7.2.3.2.1]. 海外ヒトマスバランス試験 (RC-1291-103 試

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

験)の成績より¹⁴C-アナモレリン塩酸塩 25 mg を投与したときの投与放射量の尿中排泄率は7~8% (うち未変化体は1%)であったこと、海外第I相試験 (HT-ANAM-112 試験)の成績より本剤 10 mg を静脈内投与したときの未変化体の尿中排泄率は4.1~7.2%であったことから、アナモレリンの体内からの消失に腎排泄の寄与は小さく、腎機能低下によりアナモレリンの血漿中曝露量が上昇する可能性は低いと考えられる。以上より、腎機能障害患者への本剤の投与に際し注意喚起する必要はないと考えられた。

2.7.2.3.3 相互作用

2.7.2.3.3.1 アナモレリンが他剤から受ける影響

プロトンポンプ阻害剤であるパントプラゾールとの海外薬物相互作用試験 (RC-1291-108 試験)を実施した結果、本剤 25 mg の単剤投与時に対するパントプラゾール併用投与時のアナモレリンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比の90%信頼区間は1を含んでおり、アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼすパントプラゾールの影響は認められなかった。以上の結果より、本剤とプロトンポンプ阻害剤との併用時において注意喚起する必要はないと考えられた [2.7.2.2.2.12]。

*In vitro*において、ヒト CYP 発現系マイクロソームを用いた試験成績よりアナモレリンはCYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝され、ヒト肝マイクロソームを用いた試験成績よりヒトにおけるアナモレリンの主代謝酵素はCYP3A4であると考えられた [2.7.2.2.1.3]。強いCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールとの海外薬物相互作用試験 (RC-1291-105 試験)を実施した結果、本剤 25 mg をケトコナゾールと併用投与したときのアナモレリンのC_{max}及びAUC_{inf}は、単剤投与時と比較してそれぞれ3.12及び3.22倍に上昇した [2.7.2.2.2.10]。なお、がん悪液質患者における母集団薬物動態解析の結果、CYP3A4阻害剤の併用 (併用例:強い阻害剤2名,中程度の阻害剤13名,弱い阻害剤23名,非併用例368名)はアナモレリンのCL/Fの共変量として選択されなかった [2.7.2.3.2.1]。以上の結果より、強いCYP3A4の阻害剤との併用について、ケトコナゾールの併用によりアナモレリンの血漿中曝露量が約3倍上昇したこと、がん悪液質患者における併用実績も限定的であることから、強いCYP3A4の阻害剤との併用は推奨されない。また、中程度のCYP3A4の阻害剤との併用について、阻害剤の併用によりアナモレリンの血漿中曝露量が上昇する恐れがあるため、併用には注意が必要である。強いCYP3A4の誘導剤であるリファンピシンとの海外薬物相互作用試験 (HT-ANAM-114 試験)を実施した結果、本剤 100 mg をリファンピシンと併用投与したときのアナモレリンのC_{max}及びAUC_{inf}は、単剤投与時と比較してそれぞれ0.43及び0.32倍に低下した [2.7.2.2.2.17]。以上の結果より、CYP3A4の誘導作用によるアナモレリンの血漿中曝露量の低下に伴い、本剤の有効性が

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

低下する恐れがあるため、CYP3A4 の誘導剤との併用には注意が必要である。強い CYP2D6 の阻害剤であるパロキセチンとの海外薬物相互作用試験 (HT-ANAM-114 試験) を実施した結果、本剤 100 mg をパロキセチンと併用投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、単剤投与時と比較してそれぞれ 1.28 及び 0.87 倍であった [2.7.2.2.17]。アナモレリンの血漿中曝露量に及ぼすパロキセチン併用投与の影響の程度は、単剤投与及びパロキセチン併用投与したときのアナモレリンの C_{max} 及び AUC_{inf} のばらつきの範囲内であり、臨床上問題となる影響ではないと考えられた。以上の結果より、アナモレリンの代謝に CYP2D6 の寄与は小さいと考えられ、本剤と CYP2D6 阻害剤との併用時において注意喚起する必要はないと考えられた。

In vitro において、アナモレリンのヒト血漿中での主結合蛋白は AGP であると考えられた。蛋白結合を介したアナモレリンが他剤から受ける影響について考察する。アナモレリンのヒトでの投与経路は経口投与であること、アナモレリンは肝排泄型の薬剤と考えられること、更に母集団薬物動態解析より推定されたがん悪液質患者における V₂/F 及び V₃/F はそれぞれ 145 及び 153 L であり、アナモレリンの分布容積はヒトの総体液量よりも大きく組織分布することから、血漿中における蛋白結合率が変動した場合でも非結合形アナモレリンの血漿中濃度が影響を受ける可能性は低いと考えられた。

In vitro において、アナモレリンは P-gp 及び OATP1B3 の基質と考えられた。これらトランスポーターを阻害する薬剤と本剤を併用したとき、アナモレリンの血漿中曝露量が上昇する可能性が示唆された。なお、がん悪液質患者における母集団薬物動態解析にて P-gp の阻害剤の併用がアナモレリンの CL/F に及ぼす影響を評価した結果、P-gp の阻害剤の併用 (併用例 16 名, 非併用例 390 名) は CL/F の共変量として選択されなかった [2.7.2.3.2.1]。

2.7.2.3.3.2 アナモレリンが他剤に与える影響

In vitro において、アナモレリンは CYP3A4 を阻害し (IC₅₀ 値は 11.34 μmol/L), 時間依存的な阻害作用も示した。また, *in vitro* において, アナモレリンは CYP3A4 を誘導し, 酵素活性に与える影響は 2 倍未満であった (0.2 μmol/L で最大 1.36 倍, 2 μmol/L で最大 1.69 倍, 20 μmol/L で最大 1.1 倍)。CYP3A4 の基質であるミダゾラムとの海外薬物相互作用試験 (RC-1291-104 試験) を実施した結果, ミダゾラムの単剤投与時に対して, 本剤 75 mg をミダゾラムと併用投与したときのミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は 1 を含んでおり, ミダゾラムの血漿中曝露量に及ぼすアナモレリンの影響は認められなかった [2.7.2.2.2.9]。なお, 日本人のがん悪液質患者に本剤 100 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における血漿中アナモレリン濃度 (各採血時点における算術平均値の最大値 1.25 μg/mL, 2.29 μmol/L) は CYP3A4 に対する IC₅₀ 値 (11.34 μmol/L) よりも低いこ

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

と、及び本剤 75 mg の 1 日 1 回反復投与がミダゾラムの血漿中曝露量に影響を与えなかったことを考慮すると、本剤 100 mg の 1 日 1 回反復投与の場合においても CYP3A4 阻害作用が認められる可能性は低いと考えられた。一方、日本人のがん悪液質患者に本剤 100 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における血漿中アナモレリン濃度 ($2.29 \mu\text{mol/L}$) は、*in vitro* にて CYP3A4 の酵素活性に対して 1.69 倍誘導作用が認められた濃度 ($2 \mu\text{mol/L}$) に相当する。しかしながら、RC-1291-104 試験において非日本人の健康成人に本剤 75 mg を反復投与したときのアナモレリンの C_{max} ($0.361 \mu\text{g/mL}$, $0.66 \mu\text{mol/L}$) は、*in vitro* にて CYP3A4 の酵素活性に対して 1.36 倍の誘導作用が認められた濃度 ($0.2 \mu\text{mol/L}$) を超えているにもかかわらず、ミダゾラムの血漿中曝露量に対する影響は認められなかった。また、日本人のがん悪液質患者に本剤 100 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、投与 1 日目と比較して、定常状態において明確な血漿中アナモレリン濃度の低下は認められなかった。これらのことから、本剤 100 mg の 1 日 1 回反復投与により CYP3A4 誘導作用が生じる可能性は低いと考えられた。以上の結果より、アナモレリンの CYP3A4 に対する阻害及び誘導作用のいずれを考慮しても、CYP3A4 の基質との併用時において注意喚起する必要はないと考えられた。

In vitro において、CYP3A4 以外の分子種に対するアナモレリンの IC_{50} 値は $100 \mu\text{mol/L}$ 以上であった。また、CYP2C8 に対して時間依存的な阻害作用が認められ、 $100 \mu\text{mol/L}$ における阻害率は 36%であった。日本人のがん悪液質患者に本剤 100 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における血漿中アナモレリン濃度 ($2.29 \mu\text{mol/L}$) を考慮すると、アナモレリンの CYP2C8 阻害作用を介した薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。以上の結果より、CYP2C8 の基質との併用時において注意喚起する必要はないと考えられた。

In vitro において、アナモレリンは P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B3, OAT1, OCT1, OCT2, MATE1 及び MATE2-K を阻害した。薬物相互作用ガイドライン¹⁾に従い、各トランスポーターに対する IC_{50} 値、日本人のがん悪液質患者に本剤 100 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における血漿中アナモレリン濃度 ($2.29 \mu\text{mol/L}$) 及び消化管内における予想最大濃度を用いて検討した結果、アナモレリンの MATE1 阻害作用を介した薬物相互作用が起こる可能性は否定できなかった。

2.7.2.3.4 抗悪性腫瘍剤との併用

本剤がナトリウムチャネル阻害作用を有することから、心毒性を有する抗悪性腫瘍剤（アントラサイクリン系薬剤など）との併用により、心毒性が増強される可能性があることから、本剤とこれらの薬剤との併用は慎重に行うことを注意喚起することとした。

2.7.2 臨床薬理試験 アナモレリン塩酸塩

2.7.2.3.5 血漿中濃度と QT 延長の関係

健康成人を対象とした海外 Thorough QT 試験 (HT-ANAM-113 試験) において, 本剤 100 及び 300 mg を投与したときの血漿中アナモレリン濃度と QT 間隔の関係を評価した. 本剤 100 及び 300 mg を投与したとき, アナモレリンの平均最高血漿中濃度はそれぞれ 742 及び 2410 ng/mL と推定され, Fridericia 法で補正した QT 間隔のベースラインからの変化量における本剤投与時とプラセボ投与時の差 ($\Delta \Delta \text{QTcF}$) はそれぞれ 6.16 ms (95%信頼区間の上限値: 7.73 ms) 及び 7.38 ms (同: 10.31 ms) と推定された. 本剤 300 mg を投与したときの $\Delta \Delta \text{QTcF}$ の 95%信頼区間の上限値は 10 ms をわずかに超え, QTcF の軽微な延長が認められたが, この延長は主に QRS 幅の延長の結果と考えられた. そこで, QRS 幅延長の影響を除いて評価するため, 本剤 100 及び 300 mg を投与したときの血漿中アナモレリン濃度と JT 間隔の関係を評価した結果, 統計学的に有意な関係は認められなかった. 本剤 100 及び 300 mg を投与したとき, Fridericia 法で補正した JT 間隔のベースラインからの変化量における本剤投与時とプラセボ投与時の差 ($\Delta \Delta \text{JTcF}$) はそれぞれ 0.95 ms (95%信頼区間の上限値: 2.58 ms) 及び 0.00 ms (同: 3.09 ms) と推定され, アナモレリンの心室再分極に対する臨床上問題となる影響は認められなかった [2.7.2.2.2.16]. 日本人のがん悪液質患者に本剤 100 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態における血漿中アナモレリン濃度 (各採血時点における算術平均値の最大値) は 1250 ng/mL であり, 非日本人の健康成人 300 mg 投与時の血漿中濃度 (2410 ng/mL) と約 1.9 倍の乖離幅があることから, 日本人のがん悪液質患者に本剤 100 mg を投与した場合においても $\Delta \Delta \text{QTcF}$ の 95%信頼区間の上限値は 10 ms を超えないと考えられる. 以上の結果より, 日本人のがん悪液質患者に本剤 100 mg を投与したとき, アナモレリンの心室再分極に対する臨床上問題となる影響が認められる可能性は低いと考えられた.

2.7.2.4 特別な試験

該当する試験はない.

2.7.2.5 参考文献

- 1) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について. 薬生薬審発 0723 第 4 号, 2018 年 7 月 23 日.