

策定：2021年1月22日

医療関係者各位

小野薬品工業株式会社

エドルミズ[®]錠 50mg の適正使用に関するお願い

わが国で最初のがん悪液質治療薬であるグレリン様作用薬「エドルミズ錠 50mg」（一般名：アナモレリン塩酸塩錠）は、2021年1月22日に承認された。一方で、現時点ではがん悪液質に関する明確な基準や共通認識が確立されているとは言えないこと、また国内治験における症例数が少ないことから、一般医家を含め、がん悪液質に対する診療にあたる医師に対して、診断基準、グレリン様作用薬の正しい位置づけ、対象患者、使用上の注意などの周知は、極めて重要である。それを踏まえ、「アナモレリン適正使用委員会」を発足させ、当委員会の助言に基づき、ここに「エドルミズ[®]錠 50mg の適正使用に関するお願い」を策定し公表する。本文書は、適正使用及びがん悪液質患者の安全性確保を目的として、患者選択及び本剤に特徴的な副作用対策の解説を中心に作成した。

1. がん悪液質について

がん悪液質は、「従来の栄養サポートで改善することは困難で、進行性の機能障害をもたらし、著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な代謝異常症候群である。」と定義され、がん悪液質に対する治療介入の臨床的意義は食欲を増進し、骨格筋や臓器組織から構成される除脂肪体重の減少（体重減少）を阻止することとされている。

2. 投与対象となる患者

【有効性に関する事項】

添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意を十分に踏まえた上で投与を検討すること。

（効能・効果）

下記の悪性腫瘍におけるがん悪液質

非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

1. 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌のがん悪液質患者に使用すること。
2. 栄養療法等で効果不十分ながん悪液質の患者に使用すること。
3. 6ヵ月以内に5%以上の体重減少と食欲不振があり、かつ以下の①～③のうち2つ以上を認める患者に使用すること。
 - ①疲労又は倦怠感
 - ②全身の筋力低下
 - ③CRP値0.5mg/dL超、ヘモグロビン値12g/dL未満又はアルブミン値3.2g/dL未満のいずれか1つ以上
4. 食事の経口摂取が困難又は食事の消化吸収不良の患者には使用しないこと。

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

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

ただし、以下に該当する患者は、適切な対処を行った上で、慎重に投与の必要性を検討すること。

・抗悪性腫瘍薬が原因と考えられる一過性の食欲不振、及びその他がん悪液質以外の疾患または病態が原因だと考えられる食欲不振 [例えば、治療関連有害事象（悪心、便秘、味覚・嗅覚障害、口内炎など）やがん関連症状（疼痛、呼吸困難、早期満腹感、抑うつ、電解質異常、脳転移/頭蓋内圧亢進など）によるもの]

一方、下記に該当するがん悪液質患者は、臨床試験で除外しており、投与経験がないため、慎重に投与の必要性を検討すること。

- ・ Performance Status が3以上の患者（膵がん患者については、2以上の患者）
- ・ 4カ月以上の生存が期待できない患者
- ・ 酸素療法施行中(COPD)の患者
- ・ HIV-1 抗体又は HIV-2 抗体陽性の患者、若しくは AIDS を発症している患者

【臨床試験に関する説明】

国内臨床試験（ONO-7643-04 試験）では、本剤 100 mg は非小細胞肺癌に伴うがん悪液質患者^{注1)}に対して、除脂肪体重（体重）の減少及び食欲不振を改善することが確認された。国内臨床試験（ONO-7643-05 試験）では、対象がん腫を大腸がん、胃がん及び膵がん^{注2)}としたが、非小細胞肺癌患者と同様に、除脂肪体重（体重）の維持・増加及び食欲不振の改善が認められ、本剤 100 mg の有効性が確認された。

注1) 国内臨床試験（ONO-7643-04 試験）の患者背景

- ・ 非小細胞肺癌
 - ・ 化学放射線療法の適応となるⅢ期又は根治切除不能なⅢ期又は根治照射不能なⅢ/Ⅳ期又は術後再発
 - ・ Performance Status が2以下
 - ・ 6ヵ月以内に5%以上の体重減少と食欲不振が認められ、かつ以下の4項目のうち2つ以上を満たす患者
- ①疲労又は倦怠感、②全身筋力低下、③上腕筋囲（cm）<10 パーセントイル、④CRP 値 0.5mg/dL 超、Hb 値 12 g/dL 未満、アルブミン値 3.2 g/dL 未満のいずれか

注2) 国内臨床試験（ONO-7643-05 試験）の患者背景

- ・ 大腸がん、胃がん、膵がん
 - ・ 根治切除不能、根治照射不能な進行がん又は術後再発
 - ・ Performance Status が2以下（膵がん患者は Performance Status が1以下）
 - ・ 6ヵ月以内に5%以上の体重減少と食欲不振が認められ、かつ以下の4項目のうち2つ以上を満たす患者
- ①疲労又は倦怠感、②全身筋力低下、③上腕筋囲（cm）<10 パーセントイル、④CRP 値 0.5mg/dL 超、Hb 値 12 g/dL 未満、アルブミン値 3.2 g/dL 未満のいずれか

【安全性に関する事項】

〈警告〉

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

下記に該当する患者については、本剤の投与が禁忌であるため投与を行わないこと。

〈禁忌（次の患者には投与しないこと）〉

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 心筋梗塞又は狭心症のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 高度の刺激伝導系障害（完全房室ブロック等）のある患者〔本剤はナトリウムチャンネル阻害作用を有するため、刺激伝導系に対し抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。〕
- (5) 強いCYP3A4阻害剤（クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、サキナビル、テラプレビル、ポリコナゾール、リトナビル、コビススタットを含む薬剤）を投与中の患者
- (6) 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh分類B及びC）のある患者〔本剤の体内からの消失には主に肝臓が寄与しているため、血中濃度が上昇し、刺激伝導系抑制があらわれるおそれがある。〕
- (7) 消化管閉塞等、消化管の器質的異常による食事の経口摂取が困難な患者

【禁忌に関する説明】

本剤はナトリウムチャンネル阻害作用を有しており、うっ血性心不全又は高度の刺激伝導系障害（完全房室ブロック等）のある患者では、重篤な副作用を起こすおそれがあることから、禁忌に設定されている。

また、本剤は主にCYP3A4により代謝される。中等度以上の肝機能障害患者において本剤の血漿中曝露量が上昇する可能性は否定できないため、中等度及び重度の肝機能障害患者への本剤の投与は禁忌に設定されている。また、本剤を強いCYP3A4の阻害剤と併用した場合、本剤の血漿中曝露量が上昇するおそれがあるため、強いCYP3A4の阻害剤を投与中の患者は禁忌に設定されている。

〈併用禁忌（併用しないこと）〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン（クラリシッド） インジナビル（クリキシバン） イトラコナゾール（イトリゾール） ネルフィナビル（ビラセプト） サキナビル（インビラーゼ） テラプレビル（テラビック） ポリコナゾール（ブイフェンド） リトナビル含有製剤（ノービア） コビススタット含有製剤（スタリビルド）	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現が増強されるおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A4に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

なお、下記に該当する患者あるいは併用注意薬を投与中の患者については本剤の投与は推奨されないが、

他の治療選択肢がない場合に限り、慎重に本剤を投与することを考慮できる。

〈慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）〉

- (1) 基礎心疾患（弁膜症、心筋症等）のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 心筋梗塞又は狭心症の既往のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 刺激伝導系障害（房室ブロック、洞房ブロック、脚ブロック等）のある患者〔本剤はナトリウムチャンネル阻害作用を有するため、刺激伝導系に抑制的に作用し、悪化させるおそれがある。〕
- (4) QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者〔QT 間隔延長が起こるおそれがある。〕
- (5) 電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）のある患者〔刺激伝導系抑制があらわれるおそれがある。〕
- (6) アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- (7) 軽度の肝機能障害（Child Pugh 分類 A）のある患者。軽度の肝機能障害のある患者が中等度の CYP3A4阻害剤を併用する場合は、特に注意すること。〔本剤の体内からの消失には主に肝臓が寄与しているため、血中濃度が上昇し、刺激伝導系抑制があらわれるおそれがある。また、中等度の CYP3A4阻害剤の併用により、本剤の代謝が阻害され、更に血中濃度が上昇するおそれがある。〕
- (8) 糖尿病患者〔血糖値を上昇させることがある。〕

【慎重投与に関する説明】

本剤がナトリウムチャンネル阻害作用を有することから、基礎心疾患、刺激伝導系障害のある患者では、重篤な副作用を起こすおそれがあり、慎重に投与するよう注意喚起するために設定されている。

また、本剤のグレリン様作用薬としての作用機序、並びに食欲亢進に伴う摂食量増加によって、国内外の臨床試験において、血糖上昇関連の副作用の発現（高血糖、糖尿病の悪化（それぞれ4.3%））が認められていることから、慎重に投与するよう注意喚起するために設定されている。

〈併用注意（併用に注意すること）〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
①抗不整脈薬 ピルシカイニド塩酸塩水和物等	これらの薬剤の催不整脈作用が増強されるおそれがある。	本剤はナトリウムチャンネル阻害作用を有するため、これらの薬剤との併用により、催不整脈作用が増強される可能性がある。
②β遮断剤 アテノロール等	過度の心機能抑制作用があらわれることがある。	両剤の陰性変力作用と変伝導作用により相互に心機能抑制作用を増強するおそれがある。
③心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤等	これらの薬剤の心毒性が増強されるおそれがある。	本剤はナトリウムチャンネル阻害作用を有するため、これらの薬剤との併用により、心毒性が増強される可能性がある。
④QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等	QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤の刺激伝導系抑制作用により、これらの薬剤の QT 間隔延長作用が増強するおそれがある。

⑤中程度のCYP3A4阻害剤 エリスロマイシン、ジルチアゼム ホスアンブレナビル、イマチニブ等	本剤の血中濃度が上昇し、 副作用の発現が増強される おそれがある。	これらの薬剤の CYP3A4 に対す る阻害作用により、本剤の代謝が 阻害される。
⑥グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、 副作用の発現が増強される おそれがある。	グレープフルーツジュースに含まれ る成分の CYP3A4 に対する阻害作 用により、本剤の代謝が阻害される。
⑦CYP3A4 誘導剤 カルバマゼピン、リファンピシン、 フェニトイン、セイヨウオトギリソ ウ (St. John's Wort：セント・ジョ ーンズ・ワート) 含有食品等	本剤の血中濃度が低下し、 効果が減弱するおそれがあ る。	これらの薬剤の CYP3A4 に対す る誘導作用により、本剤の代謝が促進 される。

【併用注意に関する説明】

本剤がナトリウムチャンネル阻害作用を有することから、抗不整脈薬や心毒性を有する抗悪性腫瘍剤（アントラサイクリン系薬剤等）との併用は慎重に行うこと。

また、本剤は主に CYP3A4 により代謝され、本剤を中程度の CYP3A4 の阻害剤やグレープフルーツジュースと併用した場合、血漿中曝露量が上昇するおそれがあるため、併用は慎重に行うこと。

なお、本剤を CYP3A4 の誘導剤と併用した場合、アナモレリンの血漿中曝露量の低下に伴い、本剤の効果が減弱するおそれがあることから、CYP3A4 を誘導する代表的な薬剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品を示し、本剤とこれらの薬剤との併用は慎重に行うこと。

3. 投与に際して留意すべき事項

- ① 添付文書等に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。

添付文書：

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/180188_39990D8F1022_1_02

適正使用ガイド（医療従事者向け資料）：

https://www.pmda.go.jp/RMP/www/180188/bf917df9-60ad-430d-b00f-8ccab5cb7262/180188_39990D8F1022_02_001RMPm.pdf

- ② 主な副作用マネジメントについて

- 心電図異常（顕著な PR 間隔又は QRS 幅の延長、QT 間隔の延長等）、房室ブロック、頻脈、徐脈、動悸、血圧低下、上室性期外収縮等があらわれることがあるので、本剤の投与に際しては、心電図、脈拍、血圧、心胸比、電解質等を定期的に測定し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤投与初期には特に注意すること。
- 高血糖があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に血糖値や尿糖の測定を行うこと。口渇、頻尿等の症状の発現に注意し、必要に応じてインスリン、経口血糖降下薬の投与や本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- AST、ALT、ALP、 γ -GTP、血中ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるの

で、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行うこと。

③ 薬効に関するモニタリングについて

添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に記載の通り、投与開始3週目を目途に、体重の維持・増加も食欲亢進作用も認められず、無効例と判断されアナモレリンの効果が認められない場合、投与中止が望ましい。なお、本剤の吸収は食事の影響を受けやすいので、用法を遵守しているか、下記の用法・用量に関連する使用上の注意（1）に関しても併せてモニタリングすることを推奨する。

〈用法・用量に関する使用上の注意〉

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

【用法・用量に関する使用上の注意に関する説明】

本剤の投与対象の重篤性を考慮し、早期に効果判定を行う必要があると考え、国内臨床試験（ONO-7643-04 試験）及び国内臨床試験（ONO-7643-05 試験）において、本剤は投与開始3週で除脂肪体重の増加が認められることから、体重の維持・増加や食欲増進といった効果判定を投与開始3週後に行い、本剤の投与継続の判断を考慮すること。また、国内臨床試験において12週間を超える投与経験はないことから、定期的に投与継続の必要性を検討すること。国内臨床試験（試験番号：ONO-7643-03 及び ONO-7643-04）及び国内臨床試験（試験番号：ONO-7643-05）では、本剤の用法を朝食前の服用としていたが、一般に朝の起床直後は空腹状態と考えられるので、「起床時に服用し、1時間以上たってから朝食をとること」が望ましい。

以上、アナモレリン（エドルミズ）臨床試験において報告された副作用情報を踏まえ、その使用にあたっての重要な注意点について記載した。本薬剤は適応やエビデンスを十分に考慮した上で、添付文書に示されている安全性情報に注意を払い、また本文書を踏まえて、適正使用されるべきである。

「アナモレリン適正使用委員会」（五十音順）

- ◇高山 浩一 日本がんサポーターブケア学会 評議員/京都府立医科大学 呼吸器内科学
- ◇田村 和夫 日本がんサポーターブケア学会 前理事長/福岡大学 研究推進部
- ◇土岐 祐一郎 日本癌治療学会 理事長/大阪大学 消化器外科学
- ◇古瀬 純司 日本臨床腫瘍学会 協議員/杏林大学 腫瘍内科学
- ◇室 圭 日本臨床腫瘍学会 理事/愛知県がんセンター 薬物療法部

付録 NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 日本語版 JCOG 訳

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
疲労	休息により軽快する疲労	休息によって軽快しない疲労; 身の回り以外の日常生活動作の制限	休息によって軽快しない疲労で, 身の回りの日常生活動作の制限を要する
倦怠感	だるさがある, または元気がない	身の回り以外の日常生活動作を制限するだるさがある, または元気がない状態	身の回りの日常生活動作を制限するだるさがある, または元気がない状態
全身筋力低下	症状がある; 患者の自覚はあるが, 診察では明らかではない	症状がある; 診察にて明らか; 身の回り以外の日常生活動作の制限	身の回りの日常生活動作の制限