

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オブリーン錠 120mg
[一 般 名] セチリスタット
[申請者名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 8 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

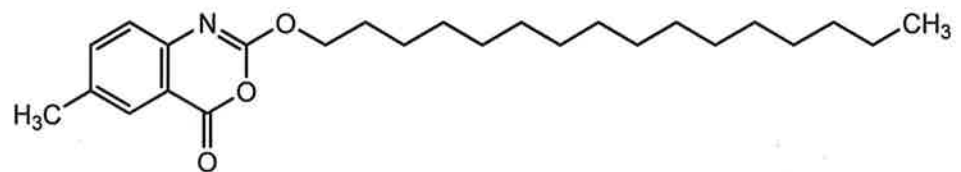
平成 25 年 8 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] オブリーン錠 120mg
[一 般 名] セチリスタット
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中にセチリスタットを 120mg 含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{25}H_{39}NO_3$

分子量： 401.58

化学名：

(日 本 名) 2-ヘキサデシルオキシ-6-メチル-4H-3, 1-ベンゾオキサジン-4-オン

(英 名) 2-Hexadecyloxy-6-methyl-4H-3, 1-benzoxazin-4-one

[特 記 事 項] 医薬品事前評価相談実施品目

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 8 月 7 日

[販 売 名] オブリーン錠 120mg
[一 般 名] セチリスタット
[申 請 者 名] 武田薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 10 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、2 型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法で十分な効果が得られない肥満症に対する本薬の有効性は示され、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 肥満症（ただし、2 型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法を行っても BMI が 25kg/m^2 以上の場合に限る）
[用法・用量] 通常、成人にはセチリスタットとして 1 回 120mg を 1 日 3 回毎食直後に経口投与する。

審査報告 (1)

平成 25 年 7 月 1 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	オブリーン錠 120mg
〔一 般 名〕	セチリスタット
〔申 請 者 名〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 10 月 29 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にセチリスタット 120mg を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	BMI が 25kg/m^2 以上で内臓脂肪蓄積が疑われ、2 型糖尿病及び脂質異常症を有する肥満症 ただし、食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合に限る。
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはセチリスタットとして 1 回 120mg を 1 日 3 回毎食直後に経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

肥満症は、日本肥満学会により「肥満¹」とは明確に区別され、「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態をいい、疾患単位として取り扱う」と定義されている。また、日本肥満学会が提唱する肥満症の診断は、肥満（Body Mass Index（以下、「BMI」）が 25kg/m^2 以上）のうち病因²が明白な「二次性肥満」を除く「原発性肥満」について、さらに健康障害と内臓脂肪を加味して行うとされている（「肥満症診断基準 2011」肥満研究 17（臨時増刊号）, 2011）。

肥満症の治療は、食事療法と運動療法を基本とし、必要に応じて薬物治療を行い、これらが長期的に維持できるように行動療法³を加える。現在、漢方薬以外で本邦において肥満症治療薬として承認されている薬剤としては食欲抑制剤のマジンドールがあるが、適応は BMI 35kg/m^2 以上の高度肥満症に限定されている。

セチリスタット（以下、「本薬」）は、英国 Alizyme Therapeutics において見出されたリパーゼ阻害剤であり、消化管及び膵臓から分泌されるリパーゼを阻害することにより脂質の吸収を抑制し、吸収される総エネルギー量を減少させることで肥満症に対する治療効果を発揮することが期待され、開発に至った。

なお、本薬は、20 年 月現在、海外において承認を取得している国はない。

¹ 「脂肪組織が過剰に蓄積した状態で、BMI 25kg/m^2 以上のもの」と定義されている。

² 内分泌性肥満、遺伝性肥満、視床下部性肥満等

³ グラフ化体重日記法、咀嚼法等

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のセチリストットは、株式会社により MF 登録番号 として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬は、白色～淡黄色の結晶性の粉末であり、溶解性、吸湿性、融点及び並びに結晶多形について検討されている。原薬には2種類の があり、安定性試験（長期保存試験、加速試験）の条件下において で安定であることが確認されている。また、水に溶解しないことから、解離定数（pKa）及び分配係数は測定されていない。原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、紫外可視吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び ¹³C-NMR）及び X 線結晶構造解析により確認されている。また、により が確認されている。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV 及び IR）、純度試験（、類縁物質）、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

<表 1 原薬の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋	36 ヶ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	+アルミラミネート袋（気密）	6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋及びアルミラミネート袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 120mg を含有する素錠である。製剤には、D-マンニトール、結晶セル

機構は、提出された安定性試験結果からいずれの包装品についても安定であることを確認したため、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* での膵リパーゼ阻害作用、*in vivo* での正常動物、食餌性肥満モデル及び肥満を呈する 2 型糖尿病モデル動物における脂肪吸収抑制作用、並びに上記両モデル動物における脂質異常改善作用、抗肥満作用及び抗糖尿病作用が検討された。副次的薬理試験として、セチリスタット（以下、「本薬」）の膵リパーゼ阻害作用の特異性及び主代謝物の膵リパーゼ阻害作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び胃腸管系に及ぼす影響が検討された。

なお、特に言及しない限り、*in vivo* 試験では雄性動物が用いられ、また、本文中の試験結果の値は平均値±標準偏差で表記している。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 膵リパーゼ阻害作用

① 膵リパーゼ阻害作用（4.2.1.1-1：試験番号 ATL-962/00121）

ヒト膵リパーゼに対する本薬及び Orlistat の阻害作用を検討したときの IC_{50} 値は、それぞれ 5.95 ± 2.01 及び $2.11 \pm 0.31 \text{ nmol/L}$ であった。

また、ラット膵リパーゼ⁴に対する本薬及び Orlistat の阻害作用を検討したときの IC_{50} 値は、それぞれ 54.8 ± 17.5 及び $4.82 \pm 1.40 \text{ nmol/L}$ であった。

② 膵リパーゼ阻害作用に及ぼす本薬の溶解・懸濁状態の影響（4.2.1.1-2：試験番号 ATL-962/00123）

次に示す 3 つの溶解・懸濁条件、i) 本薬をオリーブ油に溶解した後に人工腸液を加えて乳化した条件、ii) 本薬を 0.5%メチルセルロース（以下、「MC」）溶液に懸濁しオリーブ油と混合した後に人工腸液を加えて乳化した条件、iii) 本薬を 0.5%MC 溶液に懸濁した後にオリーブ油と人工腸液の乳濁液に添加した条件、における本薬のブタ膵リパーゼ阻害作用の IC_{50} 値は、それぞれ 0.110 ± 0.024 、 2.25 ± 1.30 及び $>100 \mu\text{mol/L}$ であった。

申請者は、本薬は i) の条件下においてブタ膵リパーゼを最も強く阻害したことから、本薬が *in vivo* で強い膵リパーゼ阻害作用を示すためには、食物中の油脂成分に溶解した状態で、胆汁酸を含む腸液と乳化する必要があることが示唆されたと考察している。

2) 脂肪吸収抑制作用及び脂質異常改善作用

① 正常マウスにおける検討（4.2.1.1-4：試験番号 ATL-962/00122）

⁴ 膵臓のホモジネートの可溶性画分を酵素源とした。

絶食マウスにオリーブ油を経口負荷した直後に、媒体⁵、本薬 0.08、0.4、2、10 又は 50mg/kg を単回経口投与し、5 分後に 20w/v% Triton WR-1339⁶が静脈内投与された。オリーブ油負荷による血漿トリグリセリド（以下、「TG」）濃度上昇値⁷は、媒体、本薬 0.08、0.4、2、10 及び 50mg/kg でそれぞれ 1,051.8±297.0、1,089.8±625.5、1,008.7±523.4、671.5±341.8、206.3±448.2 及び 33.6±337.6mg/dL であり、本薬 10mg/kg 以上で媒体群と比較して有意な血漿 TG 濃度の上昇抑制作用が認められた。ED₅₀ 値（媒体群の上昇値を 50%抑制する用量）は、本薬では 3.23mg/kg、同様に検討された Orlistat では 1.99mg/kg であった。

② 正常ラットにおける検討（4.2.1.1-5：試験番号 ATL-962-10090）

絶食ラットにオリーブ油を経口負荷した直後に、媒体⁵、本薬 0.4、2、10 又は 50mg/kg を単回経口投与したときの、各投与群における投与前後の血漿 TG 濃度変化量及び投与後 4 時間までの血漿 TG 濃度の変化量に関する AUC は表 3 のとおりであった。媒体群では、投与 2 時間後を最大に血漿 TG 濃度が上昇し、投与 2 時間後に本薬投与により血漿 TG 濃度の上昇が用量依存的に抑制された。また血漿 TG 濃度の変化量に関する AUC についても本薬投与により用量依存的に抑制され、本薬 2mg/kg 以上で有意な低下が認められた。

＜表 3 正常ラットにおける血漿 TG 濃度変化量及び AUC＞

	投与後時点の血漿 TG 濃度変化量 ^{a)} (mg/dL)			AUC ^{b)} (mg·h/dL)
	1h	2h	4h	
媒体群	19.4±12.1	105.6±62.1	33.2±18.4	211.0±115.3
本薬 0.4mg/kg 群	23.2±14.3	51.7±22.2	56.0±26.5	156.7±52.0
本薬 2mg/kg 群	6.4±10.5	46.8±13.8	41.8±19.0	118.3±35.4*
本薬 10mg/kg 群	7.3±8.1	38.2±14.1	11.8±14.6	76.4±35.7*
本薬 50mg/kg 群	-6.9±14.2	5.0±22.0	5.8±12.9	6.3±56.3*

n=6、平均値±標準偏差

a) 各投与後時点の血漿 TG 濃度から投与前の血漿 TG 濃度を差し引いた値

b) 投与前から投与後 4 時間までの血漿 TG 濃度の変化量に関する AUC

*: p<0.025 (v.s.対照群: 片側 Williams 検定)

③ 脂肪及び脂肪酸の吸収に及ぼす影響（4.2.1.1-6～8：試験番号 ATL-962/00011、ATL-962/00095 及び ATL-962/00094 〈いずれも参考資料〉）

本薬の消化管からの脂肪及び脂肪酸の吸収に及ぼす影響、並びに本薬の投与時期が脂肪吸収抑制作用に及ぼす影響が検討された。

当該試験の概要は、以下のとおりであり、申請者は、本薬は消化管からの脂肪吸収抑制作用を示すが、脂肪酸吸収にはほとんど影響を及ぼさないこと、及び本薬の脂肪吸収抑制作用は摂餌の前後 30 分の間では投与時期に影響されないことが示唆されたと説明している。

- ・ 絶食したマウスに [¹⁴C] 標識オレイン酸/ [³H] 標識トリオレイン含有液体飼料を経口負荷した直後に、媒体⁸、本薬 1、10 又は 100µmol/kg を単回経口投与した結果、本薬群では媒体群と比較して糞中 [³H] 排泄率を増加させたが、糞中 [¹⁴C] 排泄率にはほと

⁵ 0.5%MC 溶液

⁶ 非イオン性界面活性剤であり、リボプロテインリパーゼ阻害作用を有する。

⁷ 各個体の投与 4 時間後の血漿 TG 濃度から Non-fat 群（オリーブ油の代わりに蒸留水を投与した群）の投与 4 時間後の血漿 TG 濃度の平均値（2,169.2mg/dL）を差し引いた値

⁸ 0.5%カルボキシメチルセルロース溶液

んど影響を与えなかった。

- 絶食したマウスに [^{14}C] 標識オレイン酸/ [^3H] 標識トリオレイン含有液体飼料を経口負荷する 30 分前、同時又は 30 分後に、本薬 30 $\mu\text{mol/kg}$ (媒体⁸に懸濁) を単回経口投与した結果、本薬群ではいずれの投与時期でも無投与群と比較して糞中 [^3H] 排泄率を増加させる傾向が認められたが、糞中 [^{14}C] 排泄率にはほとんど影響を与えず、これら作用は投与時期の違いによって影響を受けなかった。
- イヌに [^{14}C] 標識オレイン酸/ [^3H] 標識トリオレイン含有飼料を食餌させた直後に、媒体⁹、本薬 50、150 又は 400mg を単回経口投与した結果、本薬群では媒体群と比較して糞中 [^3H] 排泄率を増加させる傾向が認められたが、糞中 [^{14}C] 排泄率にはほとんど影響を与えなかった。

④ 食餌性肥満マウスにおける検討 (4.2.1.1-9 : 試験番号 ATL-962-10098)

食餌性肥満マウス¹⁰に本薬を 0.04%含有する高脂肪飼料を 2 週間混餌投与¹¹したときの、投与 13 及び 14 日目の糞中脂質排泄量¹²を対照群 (高脂肪飼料のみ) 及び本薬群においてそれぞれ算出した結果、TG 排泄量はそれぞれ 0.16 $\pm$ 0.10 及び 135 $\pm$ 43mg/day、遊離脂肪酸 (以下、「NEFA」) 排泄量はそれぞれ 1.60 $\pm$ 0.66 及び 47.9 $\pm$ 12.5mg/day、総コレステロール (以下、「TC」) 排泄量はそれぞれ 3.24 $\pm$ 0.87 及び 6.19 $\pm$ 1.00mg/day であり、本薬投与により各脂質の糞中排泄量が有意に増加した。また、投与 14 日目に非絶食条件下で血漿 TC 及び LDL コレステロール (以下、「LDL-C」) 濃度を測定した結果、対照群及び本薬群の血漿 TC 濃度はそれぞれ 293.8 $\pm$ 20.3 及び 239.4 $\pm$ 13.9mg/dL であり、血漿 LDL-C 濃度はそれぞれ 25.5 $\pm$ 3.2 及び 15.9 $\pm$ 2.3mg/dL であり、本薬投与により血漿 TC 及び LDL-C 濃度は有意に低下した。

⑤ 食餌性肥満ラットにおける検討 (4.2.1.1-10 : 試験番号 ATL-962-10086)

食餌性肥満ラット¹³に本薬を 0.02、0.06 又は 0.2%含有する高脂肪飼料を 3 週間混餌投与¹⁴したときの、対照群 (高脂肪飼料のみ) 及び本薬群における投与 6 及び 7 日目の糞中脂質排泄量¹¹並びに投与 21 日目に非絶食条件下で測定された血漿 TG 及び TC 濃度は表 4 のとおりであった。本薬投与により TG の糞中排泄量は用量依存的に、かつ対照群と比較して有意に増加し、NEFA 及び TC の糞中排泄量も対照群と比較して有意に増加した。また、本薬投与により血漿 TG 及び TC 濃度は用量依存的に、かつ対照群と比較して有意に低下した。

⁹ ゼラチンカプセル

¹⁰ C57BL/6J マウスに、4 週齢から 25 週齢まで高脂肪飼料 (総カロリーの 60%が脂肪由来) を自由に摂取させることにより作成した肥満モデル

¹¹ 体重及び摂食量から算出した本薬投与量は、29.6 $\pm$ 1.4mg/kg/day

¹² 1 日当たりの糞の重量 (mg/day) に糞中の脂質含量 (mg/mg) を乗じて算出

¹³ F344 ラットに、5 週齢より 45 週齢まで高脂肪飼料 (総カロリーの 45%が脂肪由来) を自由に摂取させることにより作成した肥満モデル

¹⁴ 体重及び摂食量から算出した本薬投与量は、0.02%群 : 4.9 $\pm$ 0.4mg/kg/day、0.06%群 : 14.4 $\pm$ 0.9mg/kg/day、0.2%群 : 46.4 $\pm$ 2.4mg/kg/day

＜表 4 食餌性肥満ラットにおける糞中脂質排泄量並びに血漿パラメータ＞

	糞中脂質排泄量 (mg/day)			血漿パラメータ (mg/dL)	
	TG	NEFA	TC	TG	TC
対照群	0.53±0.19	9.2±3.8	2.6±1.3	390.5±95.2	114.3±14.8
本薬 0.02%群	24.6±35.5*	328.0±178.8*	10.2±2.7*	292.5±48.4 [#]	101.0±15.0 [#]
本薬 0.06%群	129.7±195.7*	632.1±248.8*	14.3±2.1*	276.3±77.6 [#]	90.2±12.2 [#]
本薬 0.2%群	629.9±503.5*	335.1±198.9*	13.8±5.7*	178.4±39.8 [#]	83.0±6.7 [#]

n=8、平均値±標準偏差

* : p≤0.025 (v.s.対照群：片側 Shirley-Williams 検定)

[#] : p≤0.025 (v.s.対照群：片側 Williams 検定)

⑥ 肥満 2 型糖尿病 KKA^y マウスにおける検討 (4.2.1.1-11：試験番号 ATL-962-10087)

雌性 KKA^y マウス¹⁵に本薬を 0.01%含有する高脂肪飼料を 2 週間混餌投与¹⁶したときの、対照群（高脂肪飼料のみ）及び本薬群における投与 12～14 日目の糞中脂質排泄量¹²を算出した結果、TG 排泄量はそれぞれ 4.7±1.7 及び 143.7±42.7mg/day、NEFA 排泄量はそれぞれ 2.5±0.9 及び 84.3±22.6mg/day、TC 排泄量はそれぞれ 1.8±0.5 及び 4.3±0.7mg/day であり、本薬投与により TG、NEFA 及び TC の糞中排泄量が対照群と比較して有意に増加した。また、投与 14 日目に非絶食条件下で測定された対照群及び本薬群の血漿 TC 濃度は、それぞれ 176.1±35.1 及び 131.4±16.9mg/dL であり、本薬群では対照群と比較して有意に低下した。

申請者は、①～⑥の検討結果から、本薬の脂肪吸収抑制作用及び脂質異常改善作用について、以下のように説明している。

本薬は、正常マウス及びラットにおいて、経口負荷した油脂による血漿 TG 濃度の上昇を抑制し、また食餌性肥満ラットにおいて、糞中への脂質（TG、NEFA 及び TC）排泄量を増加させるとともに血漿脂質（TG 及び TC）濃度を低下させ、さらに食餌性肥満マウスにおいて血漿 LDL-C 濃度を低下させたことから、本薬は消化管からの脂肪吸収を抑制する作用を有し、それに伴い脂質異常改善作用を示すことが示唆された。なお、本薬投与により認められた NEFA の糞中排泄量の増加は、本薬投与により膵リパーゼが阻害された結果、食餌中の TG が小腸上部で加水分解されずに、腸管下部で膵リパーゼ以外のリパーゼにより加水分解されて NEFA が生じたものの、腸管下部では NEFA の吸収が不十分であったためと考えられる。また、本薬投与により認められた TC の糞中排泄量の増加については、ラット小腸由来 IEC-6 細胞において、乳化された状態の脂質から細胞内にコレステロールが輸送されるためには、膵リパーゼによる TG の加水分解が必要であると報告されていること (Biochem J 339: 615-620, 1999)、また膵リパーゼ欠損マウスで食餌由来のコレステロールの吸収が低下することも報告されていることから (J Biol Chem 282: 24642-24649, 2007)、本薬による膵リパーゼ阻害作用により生じたものであると考えられる。以上に加え、本薬の膵リパーゼ阻害作用の特異性を検討した結果（「(2) 副次的薬理試験 2) 本薬の酵素阻害作用の特異性」の項参照）を踏まえると、本薬は消化管内における膵リパーゼの特異的阻害作用を介して消化管からの脂肪吸収を抑制する作用を有し、それに伴い脂質異常改善作用を示すと考えられる。

¹⁵ 多因子遺伝性糖尿病モデルである KK マウスに過食を惹起する A^y 遺伝子を導入することで作成され、過食・肥満に伴うインスリン感受性の低下、高血糖及び高インスリン血症を呈する肥満 2 型糖尿病モデル

¹⁶ 体重及び摂食量から算出した本薬投与量は、9.55±0.91mg/kg/day

3) 抗肥満作用

① 食餌性肥満マウスにおける検討 (4.2.1.1-9 : 試験番号 ATL-962-10098)

食餌性肥満マウス¹⁰に本薬を 0.04%含有する高脂肪飼料を 2 週間混餌投与¹¹したときの、対照群（高脂肪飼料のみ）及び本薬群における試験期間中の摂餌量は、それぞれ 47.2 ± 1.5 及び 50.6 ± 3.1 g であり、本薬投与による影響は認められなかった。一方、投与前から投与 14 日目までの体重増加量はそれぞれ 2.0 ± 0.9 及び -0.1 ± 1.6 g であり、本薬投与により体重の増加が対照群と比較して有意に抑制された。

② 食餌性肥満ラットにおける検討 (4.2.1.1-10 : 試験番号 ATL-962-10086)

食餌性肥満ラット¹³に本薬を 0.02、0.06 又は 0.2%含有する高脂肪飼料を 3 週間混餌投与¹⁴したときの、対照群（高脂肪飼料のみ）及び本薬群における試験期間中の摂餌量、投与前から投与 21 日目までの体重増加量、並びに各部位の白色脂肪重量（腸間膜部、腎周囲部、副睾丸周囲部、鼠径部）は表 5 のとおりであった。本薬投与により用量依存的かつ有意な体重増加抑制作用及び各部位の白色脂肪重量の低下作用が認められた。

＜表 5 食餌性肥満ラットにおける摂餌量、体重増加量及び白色脂肪重量＞

	摂餌量 (g)	体重増加量 (g)	白色脂肪重量 (g)			
			腸間膜部	腎周囲部	副睾丸周囲部	鼠径部
対照群	283.8 ± 17.1	12.9 ± 10.1	17.5 ± 2.5	12.7 ± 1.7	8.5 ± 1.5	13.1 ± 2.4
本薬 0.02%群	268.6 ± 28.2	$-16.5 \pm 6.6^*$	$13.7 \pm 2.0^*$	$10.6 \pm 0.9^*$	$7.5 \pm 0.6^*$	11.3 ± 2.0
本薬 0.06%群	271.3 ± 15.6	$-20.6 \pm 8.7^*$	$13.8 \pm 1.5^*$	$10.5 \pm 1.0^*$	$7.2 \pm 0.8^*$	$10.6 \pm 1.5^*$
本薬 0.2%群	$249.9 \pm 14.0^*$	$-37.3 \pm 12.3^*$	$11.9 \pm 0.9^*$	$9.0 \pm 0.6^*$	$6.8 \pm 0.7^*$	$9.7 \pm 0.8^*$

n=8、平均値±標準偏差

* : $p \leq 0.025$ (v.s.対照群 : 片側 Williams 検定)

③ 肥満 2 型糖尿病 KKA^yマウスにおける検討 (4.2.1.1-11 : 試験番号 ATL-962-10087)

雌性 KKA^yマウス¹⁵に本薬を 0.01%含有する高脂肪飼料を 2 週間混餌投与¹⁶したときの、対照群（高脂肪飼料のみ）及び本薬群における試験期間中の摂餌量は、それぞれ 90.8 ± 10.3 及び 80.0 ± 7.3 g であり、本薬投与による有意に抑制された。また、投与前から投与 14 日目までの体重増加量はそれぞれ 1.2 ± 0.9 及び -4.2 ± 2.3 g であり、本薬投与により体重の増加が有意に抑制された。

申請者は、①～③の検討結果から、本薬の抗肥満作用について以下のように説明している。

本薬は、食餌性肥満マウス及びラット、並びに KKA^yマウスにおける検討において、体重増加抑制作用を示したことから、抗肥満作用を有することが示唆された。

食餌性肥満ラット及び KKA^yマウスを用いた検討 (ATL-962-10087) において、本薬投与により摂餌量の有意な減少が認められたが、本薬を飼料に混合したことによる風味の変化及び脂肪便に伴う不快感による摂食抑制が原因と考えられる。また、より高用量を投与したラット反復投与毒性試験では摂餌量の低下は認められていないこと、食餌性肥満マウス、食餌性肥満ラットにおける一部の用量群及び KKA^yマウスにおける検討 (ATL-962-10093) では、摂餌量に有意な影響を及ぼさずに体重増加抑制作用を示したことから、本薬は直接的な摂食抑

制作用を示さず、本薬の抗肥満作用の大部分は摂餌量の変化と関係がないと考えられる。

食餌性肥満ラットにおける体重増加抑制作用及び糞中への脂質排泄量の増加作用は用量依存的であり、さらに腸間膜脂肪等の内臓脂肪を含む各部位の脂肪組織重量の低下作用も同時に認められたことから、本薬の抗肥満作用は、脂肪吸収抑制作用に伴う脂肪組織重量の低下作用が関与していると考えられる。

4) 抗糖尿病作用

① 食餌性肥満マウスにおける検討 (4.2.1.1-9 : 試験番号 ATL-962-10098)

食餌性肥満マウス¹⁰に本薬を 0.04%含有する高脂肪飼料を 2 週間混餌投与¹¹したときの、対照群（高脂肪飼料のみ）及び本薬群における投与 14 日目に非絶食条件下で測定された血漿グルコース濃度は、それぞれ 172.8±18.8 及び 185.9±57.3mg/dL であり、本薬による有意な影響は認められなかった。この原因として、申請者は、各群の血漿グルコース濃度が通常飼料で飼育した正常マウスと比較して高値であるものの、その程度は軽度であったことから、インスリン抵抗性改善という本薬の推定される作用が現れにくかったこと等が考えられると説明している。

② 食餌性肥満ラットにおける検討 (4.2.1.1-10 : 試験番号 ATL-962-10086)

食餌性肥満ラット¹³に本薬を 0.02、0.06 又は 0.2%含有する高脂肪飼料を 3 週間混餌投与¹⁴したときの、対照群（高脂肪飼料のみ）及び本薬群における投与 21 日目に非絶食条件下で測定された血漿パラメータ並びに肝臓重量及び肝臓脂質含量を表 6 に示した。本薬投与により血漿グルコース及びインスリン濃度は用量依存的かつ有意に低下し、また、肝臓重量並びに肝臓 TG 及び TC 含量も有意に低下した。

<表 6 食餌性肥満ラットにおける血漿パラメータ並びに肝臓重量及び肝臓脂質含量>

	血漿パラメータ		肝臓		
	グルコース (mg/dL)	インスリン (ng/mL)	重量 (g)	TG 含量 (mg/g)	TC 含量 (mg/g)
対照群	121.4±3.1	9.0±1.6	14.8±0.7	66.2±24.7	4.4±1.2
本薬 0.02%群	109.0±8.4*	6.6±2.2 [#]	13.7±1.0	42.0±14.3 [#]	2.9±0.5*
本薬 0.06%群	108.1±4.4*	5.8±1.5 [#]	14.0±0.9	47.3±9.6 [#]	3.1±0.4*
本薬 0.2%群	102.5±8.6*	5.2±1.2 [#]	12.6±0.8 [#]	46.7±17.5 [#]	3.2±0.4*

n=8、平均値±標準偏差

* : p≤0.025 (v.s.対照群 : 片側 Shirley-Williams 検定)

[#] : p≤0.025 (v.s.対照群 : 片側 Williams 検定)

③ 肥満 2 型糖尿病 KKA^yマウスにおける検討 (4.2.1.1-11 : 試験番号 ATL-962-10087)

雌性 KKA^yマウス¹⁵に本薬を 0.01%含有する高脂肪飼料を 2 週間混餌投与¹⁶したときの、対照群（高脂肪飼料のみ）及び本薬群における投与 14 日目に非絶食並びに絶食（5 時間）条件下で測定された糖化ヘモグロビン（以下、「GHb」）、血漿パラメータ、HOMA-IR 値¹⁷、肝臓重量及び肝臓 TG 含量は表 7 のとおりであった。本薬投与により GHb の変化量（投与前値比較）及び非絶食条件で測定された血漿グルコース濃度の有意な低下が認められた。ま

¹⁷ Homeostasis model assessment as an index of insulin resistance、インスリン抵抗性の指標

た、絶食条件下で測定された血漿グルコース濃度については本薬投与による影響は認められなかったが、血漿インスリン濃度は有意に低下し、HOMA-IR 値は本薬群で有意に低値であった。さらに、本薬投与により肝臓重量及び肝臓 TG 含量の有意な低下が認められた。

<表 7 KKA^yマウスにおける血漿パラメータ並びに肝臓重量及び肝臓 TG 含量>

	血漿パラメータ (非絶食時)		血漿パラメータ (絶食時)		
	GHb 変化量 (%)	グルコース (mg/dL)	グルコース (mg/dL)	インスリン (ng/mL)	HOMA-IR ^{a)}
対照群	0.3±0.5	482.7±128.9	173.2±41.5	45.3±26.8	533.5±372.1
本薬 0.01%群	-1.4±0.3**	202.1±96.8 ^{***}	164.2±17.1 ^{b)}	13.8±7.2**	127.0±41.7 ^{**b)}
	肝臓重量 (g/100g 体重)	肝臓 TG 含量 (mg/g 肝重量)			
対照群	3.6±0.6	112.7±31.9			
本薬 0.01%群	2.9±0.3**	68.5±28.3 ^{***}			

n=12、平均値±標準偏差

a) 絶食時グルコース濃度 (mg/dL) × 絶食時インスリン濃度 (ng/mL) × 26/405

b) n=11

** : p<0.01 (v.s 対照群 : *Aspin-Welch* の検定) 、*** : p<0.01 (v.s.対照群 : *Student* の t 検定)

④ インスリン抵抗性改善作用の作用機序 (4.2.1.1-12 : 試験番号 ATL-962-10093)

③の KKA^yマウスにおける検討において、本薬投与によりインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 値の低下が認められたことから、雌性 KKA^yマウス¹⁵に本薬を 0.01%含有する高脂肪飼料を 2 週間混餌投与¹⁸したときの、本薬のインスリン抵抗性改善作用の作用機序が検討された。

本薬投与 14 日目に、非絶食下条件で血漿 GHb 及びグルコース濃度を測定し、投与前からの GHb 変化量と血漿グルコース濃度によって対照群 (高脂肪飼料のみ) と本薬群をそれぞれ 2 群に分けた¹⁹。一晚絶食後にインスリン 66.7IU/kg 又は生理食塩液を動脈内負荷した 5 分後に、肝臓外側左葉の一部を採取し、直ちに液体窒素にて冷凍したサンプルを用いて、リン酸化 (Ser473) Akt (以下、「p-Akt」) 及び総 Akt (以下、「t-Akt」) をそれぞれ ELISA 法により定量した。その結果、生理食塩液負荷時では対照群と本薬群の肝臓 p-Akt/t-Akt 比はそれぞれ 1.5±1.0 及び 1.7±0.9 であり、両群に違いは認められなかったが、インスリン負荷時の肝臓 p-Akt/t-Akt 比は生理食塩液負荷時と比べてそれぞれ 2.7±1.3 及び 4.3±1.4 倍に増加し、対照群と比較して本薬群で肝臓 p-Akt/t-Akt 比が有意に高かった。

申請者は、①～④の検討結果から、本薬の抗糖尿病作用について、以下のように説明している。

本薬は、肥満を呈する 2 型糖尿病モデルである KKA^yマウスにおいて、血漿グルコース濃度及び GHb を低下させたことから、抗糖尿病作用を有することが示唆された。また、本薬は、KKA^yマウスにおける検討 (ATL-962-10087) においてインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR 値を低下させたと同時に、肝臓重量と肝臓 TG 含量を低下させた。さらに、別の KKA^yマウスにおける検討 (ATL-962-10093) において、インスリン刺激時の肝臓の Akt リン

¹⁸ 体重及び摂食量から算出した本薬投与量は、10.6±0.9mg/kg/day

¹⁹ 体重、糞中脂質 (TG、NEFA、TC) 排泄量、血漿パラメータ (GHb、グルコース、TC) への影響も検討されており、「③ 肥満 2 型糖尿病 KKA^yマウスにおける検討 (ATL-962-10087)」の成績と概ね同様の成績であることを確認した。一方、摂餌量については本薬投与による有意な影響は認められていない。

酸化レベル (Ser473) を亢進させた。組織中の脂質の蓄積はインスリン抵抗性を惹起すると考えられており (Physiol Behav. 94: 231-241, 2008)、また、Akt はインスリンシグナル伝達の指標として汎用され、インスリン抵抗性状態ではインスリン刺激時のリン酸化レベルが低下していると報告されている (Biochem Biophys Res Commun 266: 252-256, 1999、Diabetes 51: 1028-1034, 2002)。また、インスリン抵抗性の改善と共に Akt リン酸化レベル (Ser473) が亢進することも報告されている (Diabetes 51: 1028-1034, 2002、J Bio Chem 282: 14291-14299, 2007)。

以上より、本薬は脂肪肝の改善に伴う肝臓におけるインスリン抵抗性の改善作用を有することが示唆された。

なお、脂肪肝の改善作用は、本薬の腓リパーゼ阻害作用による食餌中の TG 由来のグリセロール生成の抑制に加えて、内臓脂肪を含む脂肪組織重量の減少作用が関与していると考えられる。さらに、内臓脂肪とインスリン抵抗性の間には相関があると考えられているが、本薬は、食餌性肥満マウス及び KKA^y マウスにおける検討 (ATL-962-10186) において、腸間膜脂肪等の内臓脂肪を含む脂肪組織重量を減少させたことから、本薬のインスリン抵抗性改善作用には、内臓脂肪の減少作用も関与する可能性があると考えられる。

5) 長期投与時の作用の持続性について

① 肥満 2 型糖尿病 KKA^y マウスにおける長期投与時の抗肥満及び抗糖尿病作用 (4.2.1.1-13 : 試験番号 ATL-962-10186 (参考資料))

本薬を長期投与したときの作用の持続性を検討するために、雌性 KKA^y マウス¹⁵ に本薬を 0.005、0.01、0.02 又は 0.04% 含む高脂肪飼料を 12 週間混餌投与²⁰したときの、本薬長期投与時の作用の持続性が検討された。

当該試験の概要は以下のとおりであり、申請者は、本薬の抗肥満作用及び抗糖尿病作用は投与 4 週間後にほぼ最大となり、12 週間後も持続して認められたと説明している。

- 本薬投与 7、28、56 及び 84 日目の糞中脂質排泄量について、対照群 (高脂肪飼料のみ) と比較して、本薬群では投与 7 日目より糞中 TG 及び NEFA 排泄量の増加が認められ、本薬 0.005% 群の TG 排泄量を除き、84 日目まで作用が持続した。
- 試験期間を通じて、本薬群は対照群 (高脂肪飼料のみ) と比較して、投与前からの体重の増加量は低かった。
- 本薬投与 84 日目に各部位の白色脂肪重量 (腸間膜部、腎周囲部、卵巢周囲部、鼠径部) 及び肝臓重量を測定した結果、本薬群では対照群と比較して概ね各組織重量の低下が認められた。
- 本薬投与 28、56 及び 84 日目に非絶食条件下での GHb 及び血漿パラメータ (グルコース、TG、TC、NEFA、レプチン、インスリン、アディポネクチン) が測定された結果、血漿グルコース、TG、TC、NEFA、レプチン及びインスリン濃度については、本薬群で対照群と比較して概ね低下が認められたが、血漿アディポネクチン濃度には本薬に

²⁰ 体重及び摂食量から算出した本薬投与量 (平均値) は、0.005% 群 : 4.5mg/kg/day、0.01% 群 : 8.9mg/kg/day、0.02% 群 : 17.7mg/kg/day、0.04% 群 : 41.0mg/kg/day

による影響は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 主代謝物の腓リパーゼ阻害作用 (4.2.1.2-1 及び 4.2.1.2-2 : 試験番号 ATL-962-10104 及び ATL-962-10100)

本薬並びにヒト主代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 のヒト腓リパーゼ阻害作用を検討したときの IC₅₀ 値 (平均値 [95%信頼区間]) は、それぞれ 1.32 [1.28, 1.36]、>1,000 及び >1,000nmol/L であった²¹。

同様に、本薬、ATL-1143 及び ATL-1277 のブタ腓リパーゼ酵素活性に対する阻害作用を検討したときの IC₅₀ 値は (平均値 [95%信頼区間]) は、2.48 [1.86, 3.30]、>1,000 及び >1,000nmol/L であった²¹。

申請者は、以上の検討結果から、本薬の代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 は腓リパーゼ阻害作用を有しないと考察している。

2) 本薬の酵素阻害作用の特異性 (4.2.1.1-3 及び 4.2.1.2-3 : 試験番号 ATL-962/00092 及び ATL-962/00010 〈いずれも参考資料〉)

本薬の酵素阻害作用の特異性が検討され、以下の結果が得られた。申請者は、本薬は、*in vitro* においてヒト、ラット及びブタ腓リパーゼを阻害したが、ウサギ胃リパーゼに対する阻害作用は弱く、ウシ由来のエステラーゼ及びプロテアーゼ、ブタ膵ホスホリパーゼ A₂ 及び細菌 (*Bacillus cereus*) 由来のホスホリパーゼ C に対しては阻害作用を示さなかったことから、本薬は腓リパーゼ特異的な阻害薬であると考察している。

- ・ 本薬のヒト腓リパーゼ、ブタ腓リパーゼ及びウサギ胃リパーゼ²²に対する阻害作用を検討したときの IC₅₀ 値 (平均値) は、それぞれ 9.8、62 及び 75,000nmol/L であった。
- ・ 本薬のウシトリプシン²³、ウシキモトリプシン²³、ウシコレステロールエステラーゼ²³、ブタ膵ホスホリパーゼ A₂²³ 及び細菌 (*Bacillus cereus*) 由来のホスホリパーゼ C²⁴ に対する阻害作用を検討したとき、本薬は 10µmol/L まではいずれの酵素に対しても 50%以上の阻害作用を示さなかった。

(3) 安全性薬理試験

以下の *in vivo* 試験では、本薬の媒体として 0.4w/v%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5w/v%ヒプロメロース溶液の混合液が用いられた²⁵。

²¹ ATL-1143 及び ATL-1277 については、検討した最高濃度である 1,000nmol/L においても 50%以上の阻害作用は認められなかった。

²² アミノ酸組成、N-末端配列及び基質特異性等において、ヒト由来胃リパーゼと類似していることが報告されている (Biochim Biophys Acta 960: 286-293, 1988)。

²³ それぞれ対応するヒト由来酵素と比較して、アミノ酸レベルで 80%以上の高い相同性を示す (National Center for Biotechnology Information のデータベースにおける検索結果)。

²⁴ 細菌 (*Bacillus cereus*) 由来ホスホリパーゼ C に対する抗体はヒト由来ホスホリパーゼと交差反応を示したと報告されている (Biochem Biophys Res Commun 140: 114-119, 1986)。

²⁵ ATL-962-10208 試験及び ATL-962/00034 試験のみ、媒体として 0.4w/w%ラウリル硫酸ナトリウム及び 5w/w%ヒプロメロース溶液の混合液が用いられた。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

① 一般症状及び行動 (4.2.1.3-1 : 試験番号 ATL-962/00030)

ラットに、媒体、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回経口投与したときの、一般症状及び行動に及ぼす影響が Irwin 法により検討されたが、いずれの用量でも本薬による影響は認められなかった。

② 自発運動量 (4.2.1.3-2 : 試験番号 ATL-962/00031)

ラットに、媒体、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回経口投与したときの、自発運動量 (総運動量、歩行量、立ち上がり運動量) に及ぼす影響が検討された結果、媒体群と比較して、10mg/kg 群では投与 1 時間後の立ち上がり運動量が有意に増加し、また、100mg/kg 群では投与 1、4 及び 24 時間後の総運動量、投与 4 及び 24 時間後の歩行量並びに投与 1 時間後の立ち上がり運動量が有意に増加した。

本薬 10 及び 100mg/kg 群で自発運動量の増加が認められたが、一方で 1,000mg/kg 群では影響は認められなかったことから、申請者は、本薬 10 及び 100mg/kg 群で認められた所見は本薬の薬理作用によるものではないと説明している。

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

① hERG 電流 (4.2.1.3-3 : 試験番号 ATL-962/00032)

hERG チャネルを安定発現させた HEK293 細胞を用いて、媒体²⁶又は本薬 1 μ mol/L を添加したときの hERG 電流に及ぼす影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。媒体及び本薬による hERG 電流抑制率 (添加前値比) は、それぞれ 16.5 及び 24.2%であり、本薬による有意な影響は認められなかった。

② 摘出ヒツジ心臓プルキンエ線維活動電位 (4.2.1.3-4 : 試験番号 ATL-962/00035)

摘出ヒツジ心臓プルキンエ線維標本に、媒体²⁷、本薬 0.01、0.1 又は 1 μ mol/L を累積的に添加したときの、心筋活動電位に及ぼす影響が微小電極法により検討された。本薬は 1 μ mol/L で最大立ち上がり速度を 17.0%短縮 (添加前値比) したが、媒体群 (4.5%短縮 (添加前値比)) と比較して有意ではなかった。また、本薬はいずれの濃度でもその他の活動電位パラメータ (静止膜電位、活動電位振幅、50%及び 90%再分極時までの活動電位持続時間) に影響を及ぼさなかった。

③ 無麻酔イヌに対する作用 (4.2.1.3-5 及び 4.2.1.3-6 : 試験番号 ATL-962-10208 及び ATL-962/00034)

無麻酔下の雌雄イヌに、媒体²⁵、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回経口投与²⁸したときの、血圧、心拍数、心電図及び呼吸状態 (呼吸数、呼吸の深さ) が検討されたが、本薬投与

²⁶ 0.1%DMSO

²⁷ DMSO を 0.01、0.019、0.109v/v%の順に累積的に添加

²⁸ 4 群 4 期クロスオーバー法 (休薬期間は 6 日間以上)

による明らかな影響は認められなかった。

別試験として、上記試験と同様に、無麻酔下の雌雄イヌに媒体²⁵、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回経口投与²⁹したテレメトリー試験が実施された。血圧、心拍数、一部の心電図パラメータ（PR 間隔、QT 間隔、QTcB³⁰）及び呼吸状態（呼吸数、呼吸の深さ）に対して、本薬による影響は認められなかった。しかし、明期に測定された心電図において、媒体、本薬 10、100 及び 1,000mg/kg 投与時の平均 QRS 時間（各群の平均値）は、それぞれ 61.3、67.9、64.2 及び 64.7ms であり、いずれの用量でも媒体投与時と比較して有意な延長が認められた。また、QTcR 間隔³¹（平均値）については、それぞれ 248、241、245 及び 236ms であり、本薬 1,000mg/kg 投与時に、媒体投与時と比較して有意な短縮が認められた。

なお、本薬投与による QRS 時間の延長について、用量依存性がなく、発生した時間も個体間で一致しないこと、また、本薬 1,000mg/kg 投与で認められた QTcR 間隔の短縮については、軽微な変化であり、QT 間隔には有意な影響が認められなかったことから、申請者は、いずれの所見も散発的な偶発性変化であると説明している。

3) 胃腸管系に及ぼす影響（4.2.1.3-7：試験番号 ATL-962/00029）

ラットに、媒体、本薬 10、100 又は 1,000mg/kg を単回経口投与したときの、胃腸管輸送能及び胃排出能に及ぼす影響が活性炭の小腸内移動距離及び胃内容物重量を指標に検討されたが、いずれの用量でも本薬による影響は認められなかった。

申請者は、1) ～3) の検討結果から、本薬は臨床使用において、中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び胃腸管系に対して明らかな急性の有害な薬理作用を示さないと説明している。

<審査の概略>

(1) 有効性及び作用機序について

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績から、食事中的脂肪分による相対的な摂取エネルギー過剰に起因する肥満症に対する本薬の有効性は期待できると考える。また、脂肪分の過剰摂取に起因する脂質異常症に対する有効性も期待でき、さらに、肥満に伴う 2 型糖尿病に対しても、肥満症を改善することで二次的に有効性を示す可能性はあるものとする。本薬の作用機序についても、本薬が示す種々の薬効には、主に本薬の腓リパーゼ阻害作用を介した脂肪吸収抑制作用が起因しているとの申請者の説明には、大きな矛盾点はないと考える。

(2) 安全性薬理について

機構は、今般提出された安全性薬理試験成績、1) 及び 2) の検討等を踏まえると、非臨床

²⁹ 4 群 4 期クロスオーバー法（休薬期間は 2 日間以上）

³⁰ Bazett の補正式により、心拍数の変動を補正した値

³¹ Van de Water の補正式を参考に、投与前値を用いて動物個体毎に QT 間隔-RR 間隔関係を求めた上で、心拍数の変動を補正した値

安全性薬理の観点から、脂肪便³²を除き、本薬が臨床使用時に中枢神経系、心血管系、呼吸器系及び胃腸管系に対して望ましくない薬力学的作用を示すリスクは低いものとする。

1) 中枢神経系に対する影響について

機構は、ラットにおける自発運動量を検討した試験において、本薬 10 及び 100mg/kg 投与後に自発運動量の増加傾向が認められ、また、本薬 100mg/kg 投与 1、4 及び 24 時間後では媒体群に対して自発運動量の有意な増加が認められているが、用量依存性がないこと以外に、本薬による影響ではないと判断した理由があれば説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬 100mg/kg 投与 1、4 及び 24 時間後に自発運動量の有意な増加が認められたが、変化が最も明確であったのは投与 24 時間後であった。一方、雄性ラットに本薬 150mg/kg を単回投与³³したときの、主代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 の血漿中濃度の $t_{\max}$ はいずれも 7 時間であり、また 24 時間後には ATL-1143 は $C_{\max}$ の約 9%、ATL-1277 は $C_{\max}$ の約 77%まで血漿中濃度が低下していたことから、自発運動量の変化と血漿中代謝物濃度の関係性は明らかではないと考えた³⁴。また、ラットにおける一般症状及び行動を検討した試験では、本薬 1,000mg/kg まで影響は認められず、さらに、ラットに本薬 2,000mg/kg まで投与した反復投与毒性試験でも中枢神経系の変化は認められなかった。

以上より、用量依存性がないことに加え、自発運動量の増加と血漿中代謝物濃度の関係性が明らかではないこと、他の試験で中枢神経系の変化が認められなかったことから、自発運動量の有意な増加は本薬投与による影響ではないと判断した。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 安全性薬理試験における曝露量について

機構は、臨床試験において本薬の未変化体は血漿中に検出されていないものの、代謝物 (ALT-1143 及び ATL-1277) は血漿中に検出されていることから、各代謝物の曝露量を考慮した上で、本薬の臨床使用時における安全性を安全性薬理試験結果から評価できると考えた理由を、各非臨床試験での曝露量をヒトでの臨床使用時の曝露量と比較しつつ説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

非臨床試験及び臨床試験における ATL-1143 及び ATL-1277 の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h}) は表 8 のとおりであった。

³² 肥満 2 型糖尿病 KKA^y マウスにおける長期投与時の抗肥満及び抗糖尿病作用を検討した試験 (ATL-962-10186) では重篤な脂肪便が認められている。

³³ ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (ATL-962/00102) における初回投与時のデータ

³⁴ 機構注：本薬の未変化体はほとんど全身循環に移行しない（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <審査の概略> (1) 本薬の消化管からの吸収について」の項参照）。

＜表 8 非臨床試験及び臨床試験における
代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の薬物動態パラメータ＞

動物種	投与量	ATL-1143				ATL-1277			
		C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)		C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット ^{a)}	600mg/kg	17.6 (43)	18.2 (44)	156 (23)	146 (21)	46.9 (6)	45.6 (6)	773 (5)	885 (5)
イヌ ^{b)}		12.6 (31)	13.1 (32)	133 (19)	137 (20)	27.5 (4)	38.2 (5)	448 (3)	627 (4)
ヒト ^{c)}	360mg/日	0.41		6.90		7.55		168.7	

平均値（ヒトにおける C_{max} 又は AUC を 1 としたときの比率）

a) ラットに本薬 600mg/kg/日を 26 週間反復投与したときの投与 1 日目の C_{max} 又は AUC_{0-24h} (ATL-962/00102)

b) イヌに本薬 600mg/kg/日を 52 週間反復投与したときの投与 1 日目の C_{max} 又は AUC_{0-24h} (ATL-962/00115)

c) 日本人健康成人男性に本薬 120mg を 1 日 3 回（1 日投与量として 360mg/日）毎食直後に 15 日間経口投与したときの投与 14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (ATL-962/CPH-003)

安全性薬理試験で検討した最高用量である 1,000mg/kg よりも低い用量である 600mg/kg 投与時³⁵と予定する用法・用量で投与した時のヒトでの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）の乖離はいずれの代謝物でも 3 倍以上であった。したがって、安全性薬理試験では十分な曝露量が得られており、かつ本薬投与による特段の影響が認められなかったことから、本薬の臨床使用時の安全性を評価できると判断した。

機構は、薬物動態に及ぼす加齢の影響を検討した国内臨床試験（ATL-962/CPH-020）において、高齢者で本薬の代謝物の曝露量が高くなる傾向が認められていること、また、薬物相互作用試験（ATL-962/174/CL）において本薬とメトホルミンを併用することにより、本薬の代謝物の曝露量が増大することが示されていることを踏まえると（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞（5）薬物動態に及ぼす加齢の影響を検討した臨床試験及び（8）メトホルミンとの薬物相互作用試験」の項参照）、健康成人に本薬の予定する用法・用量を投与した際の曝露量と安全性薬理試験での曝露量との乖離は十分に大きいものとは言えないと考える。一方、安全性薬理試験で用いられた用量は、投与方法及び動物種は一部異なるものの、効力を裏付ける試験で薬効が確認された用量を大きく上回ることに加え、現時点までに得られている臨床試験成績では、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に関する大きな問題となる事象は認められていないことも考慮すると、本薬の臨床使用時においてこれら器官に対し臨床上大きな問題となるような作用を示す可能性は低いものと考ええる。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

ラット及びイヌに本薬及び本薬の [¹⁴C] 標識体を投与したときの薬物動態、並びにヒト由来の生体試料を用いた各 *in vitro* 試験が検討された。本薬の未変化体及び代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、血漿中の定量下限は、未変化体 0.2ng/mL 及

³⁵ 1,000mg/kg 投与時の薬物動態を検討していないため、1,000mg/kg に最も近く、かつ下回る投与量である 600mg/kg の薬物動態データを用いた。

び代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) 10ng/mL であった。また、 $[^{14}\text{C}]$ 標識体使用時における放射能の測定には液体シンチレーションカウンターが用いられた。

なお、特に言及しない限り、*in vivo* 試験においては雄性動物が用いられた。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3 及び 4.2.2.2-4 : 試験番号 ATL-962-10027、ATL-962-10047、ATL-962-10013 及び ATL-962-10031)

非絶食下のラット、及び、飽食下又は絶食下のイヌに本薬 4、40 又は 150mg/kg を単回経口投与したときの、本薬の未変化体及び代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の血漿中薬物動態パラメータは表 9 及び表 10 のとおりであった。また、非絶食下のラット及び飽食下のイヌに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 4mg/kg を単回経口投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

<表 9 ラット単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ>

投与量 (mg/kg)	測定物質	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
4	未変化体	NC	NC	NC	NC
	ATL-1143	495.0±160.3	4,890.1±1,774.9	4.4±0.5	4.0±0.0
	ATL-1277	736.3±152.2	36,025.4±9,659.7	32.9±2.8	8.0±0.0
40	未変化体	0.2, 0.4 ^{a)}	NC	NC	2.0, 4.0 ^{a)}
	ATL-1143	1,875.2±802.5	20,408.2±6,218.2	3.4, 3.9 ^{a)}	5.3±2.3
	ATL-1277	4,025.9±513.8	166,510.7±15,179.2	29.1±6.4	8.7±1.2
150	未変化体	1.9±1.0	35.4±16.1	NC	6.7±4.2
	ATL-1143	3,572.9±518.9	45,845.5±3,484.9	3.3±0.3	4.7±3.1
	ATL-1277	9,260.6±866.7	450,078.0±56,269.6	34.5±0.5	8.0±0.0

n=3、平均値±標準偏差、NC : non calculated (多くのポイントで定量下限未満のため)

a) 1 例は定量下限未満で算出できなかったため、2 例の個別値を示した

<表 10 イヌ単回経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ>

投与量 (mg/kg)	投与方法	測定物質	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-168h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
4	絶食下	未変化体	NC	NC	NC	NC
		ATL-1143	291.4±168.0	7,230.2±3,444.9	NC	30.0±12.0
		ATL-1277	236.7±148.6	19,103.9±10,312.0	44.1±9.2	48.0±0.0
	飽食下	未変化体	0.4±0.1	2.4±1.7	NC	3.0±3.4
		ATL-1143	2,412.2±546.6	34,564.8±8,569.0	7.3±4.0	2.0±0.0
		ATL-1277	3,423.6±140.0	302,416.6±64,481.5	48.5±15.9	30.0±12.0
40	飽食下	未変化体	1.7±0.4	9.0±4.9	NC	1.8±0.5
		ATL-1143	11,935.2±1,704.7	195,230.5±61,511.3	6.5±2.0	5.0±2.0
		ATL-1277	16,554.7±8,440.1	1,359,439.1±876,615.8	49.4±10.2	22.5±18.4
150	飽食下	未変化体	1.9±0.6	26.0±10.2	NC	5.0±3.5
		ATL-1143	16,236.7±2,226.7	296,111.6±94,735.8	4.7±1.6 ^{a)}	3.5±1.0
		ATL-1277	22,781.9±8,935.1	2,186,468.1±1,237,447.5	43.8±11.0	42.0±23.0

n=4、平均値±標準偏差、NC : non calculated (多くのポイントで定量下限未満のため)

a) n=3

<表 11 本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体単回経口投与時の総放射能の血漿中薬物動態パラメータ>

	投与量 (mg/kg)	C _{max} (μg eq/mL)	AUC _{0-168h} (μg eq·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
ラット	4	4.2±0.9	162.1±32.0	31.7±2.1	8.0±2.8
イヌ	4	8.3±0.6	390.3±73.4	36.0±5.0	9.0±1.2

n=4、平均値±標準偏差

2) 反復投与試験

雌雄ラットに本薬 150~2,000mg/kg を 26 週間、及び雌雄イヌに本薬 200~2,000mg/kg を 26

週間又は 52 週間反復経口投与したときの、本薬の代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の薬物動態が検討された (4.2.3.2-3、4.2.3.2-6 及び 4.2.3.2-7)。

ATL-1143 はラット及びイヌともに反復投与により曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) が上昇する傾向は認められず、一方、ATL-1277 はラット及びイヌともに反復投与により曝露量の上昇が認められたが、ラットでは投与後 14 週、イヌでは投与後 4 週までに定常状態に達したことから、申請者は、両代謝物について反復投与時の蓄積性はないと考察している。

なお、ラット及びイヌにおいて ATL-1143 の顕著な性差は認められなかった。一方、ATL-1277 については、ラットにおいて雄に比べて雌で血漿中濃度が高い傾向にあったものの、イヌでは顕著な性差は認められなかった。マウスにおける 24 ヶ月がん原性試験 (4.2.3.4.1-2) においても、代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の顕著な性差は認められなかった。

3) 門脈血中の未変化体及び代謝物の割合 (4.2.2.2-5 及び 4.2.2.2-6 : 試験番号 ATL-962-10102 及び ATL-962-10103)

空腸ループ形成ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 4mg/kg を空腸ループに投与したときの、投与 1~2 時間後の門脈血の総放射能に対する本薬の未変化体及び代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の放射能の割合が検討された。投与後 2 時間までに未変化体は検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 のみ検出された。

4) 胆汁中における ATL-962 の変換 (4.2.2.2-7 : 試験番号 ATL-962-10106)

ラット胆汁に本薬の [^{14}C] 標識体 1 μ g/mL を添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたときの、胆汁中の総放射能に対する本薬の未変化体及び代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の割合が検討された結果、未変化体 8.7 $\pm$ 7.6% 及び ATL-1143 74.2 $\pm$ 17.2% (いずれも平均値 $\pm$ 標準偏差) であり、ATL-1277 は定量下限未満であった。

(2) 分布

1) 単回投与による臓器・組織分布 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2 及び 4.2.2.3-3 : 試験番号 ATL-962-10045、ATL-962-10593 及び ATL-962-10594)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したときの、投与 4、10、24、48、96、168 及び 336 時間後の各組織中の総放射能濃度が検討された。多くの組織において投与 10 時間後に最も高い総放射能濃度が認められ、その後は経時的に減少した。なお、検討された全ての組織中の総放射能濃度は血漿中総放射能濃度よりも低値で推移した。

また、ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 2,000mg/kg を単回経口投与したときの、投与 0.5、1、3、8、24 及び 48 時間後の各組織³⁶中の総放射能濃度及び各代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の放射能濃度が検討された。ATL-1143 の放射能濃度は、腸間膜リンパ節及び小腸壁において、投与後 8 時間まで血漿中放射能濃度よりも高く、いずれも投与 1 時間後に最も高い放射能濃度が認められたが、投与 24 時間後には血漿中濃度よりも低値となった。なお、腸間膜リンパ

³⁶ 腸間膜リンパ節、肝臓、腎臓、肺及び小腸壁

節と小腸壁の最大放射能濃度は同程度であった。その他の組織ではいずれの時点でも血漿中放射能濃度より低い放射能濃度で推移した。ATL-1277の放射能濃度はいずれの時点でも各組織中放射能濃度より血漿中放射能濃度が高く推移した。

2) 反復投与による臓器・組織分布 (4.2.2.3-5 : 試験番号 ATL-962-00081)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 4mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの、投与 1、7、11、14、18 及び 21 日目の各組織中の総放射能濃度が検討³⁷された。多くの組織で投与 14 日目まで総放射能濃度の上昇が認められた。また、投与 1 及び 2 週目の各組織内総放射能濃度が検討され、投与終了後には各組織中の総放射能濃度は速やかに減少することが確認された。なお、検討された全ての組織中の総放射能濃度は血漿中総放射能濃度よりも低値で推移した。

3) 全身オートラジオグラフィー (4.2.2.3-4 : 試験番号 ATL-962-10067)

ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したときの、投与 10、24、96 及び 168 時間後の各組織中の総放射能濃度がオートラジオグラムにより測定された。投与 10 時間後には総放射能は全身に分布することが認められ、消化管で高い放射能が検出された。投与 168 時間後にはほとんど認められなかった。

4) メラニン親和性 (4.2.2.3-6 : 試験番号 ATL-962-00021)

有色ラット及び白色ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したときの、投与後 48 時間までの各組織中の放射能濃度が検討された。眼球中の放射能濃度は有色ラットと白色ラットで大きな差異は認められなかった。

5) 血漿タンパク結合

① *in vivo* における検討 (4.2.2.3-7 : 試験番号 ATL-962-10077)

ラット及びイヌに本薬の [^{14}C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したときの、血漿中総放射能の血漿タンパク結合率が検討された。投与 1、10 及び 48 時間後のタンパク結合率はラットで 99.3%以上、イヌで 99.6%以上であった。

② *in vitro* における検討 (4.2.2.3-8 : 試験番号 ATL-962-10081)

ヒトの血漿に本薬の代謝物 ATL-1143 を 1 又は 10 $\mu\text{g/mL}$ 、及び代謝物 ATL-1277 を 4 又は 40 $\mu\text{g/mL}$ 添加したときの血漿タンパク結合率は、いずれも 99.9%以上であった。

6) 血球移行性 (4.2.2.2-4 及び 4.2.2.3-9 : 試験番号 ATL-962-10031 及び ATL-962-10035)

ラット及びイヌに本薬の [^{14}C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したときの、投与 0.5、8、24 及び 72 時間後の血液中総放射能の血球移行率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、ラットで 0.0 $\pm$ 0.0

³⁷ それぞれ投与 24 時間後に測定された。

～3.8±1.7%、イヌで 0.2±0.5～6.2±1.9%であった。

7) ラットにおける胎盤通過性 (4.2.2.3-10 及び 4.2.2.3-11 : 試験番号 ATL-962-10049 及び ATL-962-10065)

妊娠 18 日目のラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したときの、投与 1、6、24 及び 48 時間後の胎盤通過性が検討された。母体血漿中総放射能濃度及び胎盤中総放射能濃度は投与 6 時間後に最も高い濃度を示し、その後緩やかに減少する傾向が認められた。胎児血漿、羊水及び胎児ホモジネート中の総放射能濃度は投与後 48 時間まで緩やかに上昇し、投与 48 時間後の胎児血漿中濃度は投与 6 時間後の母体血漿中濃度と同程度まで上昇した。また、母体及び胎児の血漿中総放射能濃度に対する未変化体及び代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の割合が検討され、本薬の未変化体は検出されず、代謝物のみ認められた。母体血漿中において ATL-1143 は投与 6 時間後にのみ 9.2%検出され、ATL-1277 は投与後 6～48 時間まで検出され、いずれの時点においても最も多い割合であった (投与 6 時間後 : 57.6%、投与 24 時間後 : 81.0%、投与 48 時間後 : 85.6%)。胎児血漿中においても同様に ATL-1143 は投与 6 時間後にのみ 13.0%検出され、ATL-1277 は投与後 6～48 時間まで検出され、いずれの時点においても最も多い割合であった (投与 6 時間後 : 49.4%、投与 24 時間後 : 80.5%、投与 48 時間後 : 88.2%)。

以上を踏まえ、申請者は ATL-962 由来成分は胎児血漿に緩やかに移行し、その主成分は ATL-1277 であると考察している。

(3) 代謝

1) 本薬の代謝物について (4.2.2.4-1 : 試験番号 ATL-962-10073)

イヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したときの、血漿中及び糞中の未変化体及び代謝物の構造同定を検討した結果、申請者は、ATL-962 はカルバメート化合物である ATL-1143 (構造式 ; 2-[[hexadecyloxy)carbonyl]amino}-5-methylbenzoic acid) に加水分解された後に、アルキル側鎖が β 酸化を受けることで ATL-1277 (構造式 ; 2-[[3-carboxypropoxy)carbonyl]amino}-5-methylbenzoic acid) に代謝されると推定している。

2) ラット及びイヌにおける血漿中代謝物の検討 (4.2.2.4-2 及び 4.2.2.4-3 : 試験番号 ATL-962-10037 及び ATL-962-10039)

ラット及びイヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したときの、血漿中総放射能濃度に対する本薬の未変化体及び代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の割合が検討された。ラット及びイヌともに本薬の未変化体は検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 の血漿中総放射能濃度に対する割合は、ラットで 8.3%及び 60.6%、イヌで 10.4%及び 74.7%であった。

3) ラット及びイヌにおける尿中及び糞中代謝物の検討 (4.2.2.4-4 及び 4.2.2.4-5 : 試験番号 ATL-962-10038 及び ATL-962-10040)

ラット及びイヌに本薬の [¹⁴C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したときの、尿中及び糞中

の総放射能濃度に対する本薬の未変化体及び代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の割合が検討された。ラット及びイヌともに本薬の未変化体及び ATL-1143 は尿中に検出されず、ATL-1277 の尿中総放射能濃度に対する割合は、ラットで 76.9%、イヌで 79.3%であった。また、糞中総放射能に対する本薬の未変化体、ATL-1143 及び ATL-1277 の割合は、ラットで 43.0%、51.6%及び 1.8%であり、イヌでは 21.5%、63.6%及び 7.5%であった。

4) 代謝に関与する CYP 分子種の検討 (4.2.2.4-6 及び 4.2.2.4-7 : 試験番号 ATL-962-10053 及び ATL-962-10070)

本薬の代謝物である ATL-1143 (10 μ mol/L) をヒト肝ミクロソーム中、37°Cで 40 分間インキュベートしたときの、CYP 分子種(CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5 及び CYP4A11)の活性³⁸と、ATL-1143 の消失割合又は ATL-1143 の代謝物 (UK-1 及び UK-2) の生成割合との相関性が検討された。いずれの CYP 分子種においても強い相関は認められず、CYP2C8 の活性と ATL-1143 の消失割合及び代謝物 (UK-1 及び UK-2) の生成割合、及び CYP2E1 の活性と ATL-1143 の消失割合、CYP4A11 と UK-1 の生成割合との間に弱い相関が認められた。

また、ATL-1143 (10 μ mol/L) を各 CYP 分子種発現系ミクロソーム (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11) 中、37°Cで 40 分間インキュベートさせたところ、ATL-1143 の消失は CYP1A1、CYP2A6、CYP2C9 及び CYP4A11 において認められ、CYP2A6 以外の CYP 分子種において UK-2 の生成が認められた。

以上を踏まえ、申請者は複数の CYP と CYP 以外の代謝酵素によって ATL-1143 は酸化代謝を受けることが示唆されたと考察している。

5) CYP 阻害の検討 (4.2.2.4-8 : 試験番号 ATL-962-10022)

各 CYP 分子種発現系ミクロソーム (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の活性³⁸に対する本薬の未変化体 (0.003、0.01 及び 0.03 μ mol/L) 及び代謝物 (ATL-1143 <0.3、1 及び 3 μ mol/L> 及び ATL-1277 <3、10 及び 30 μ mol/L>) の阻害率が検討された。その結果、3 μ mol/L の ATL-1143 において CYP2C9 に対して 23.6%の阻害率を示したが、その他の CYP に対しては未変化体及び代謝物ともに阻害作用はほとんど認められなかった。

6) CYP3A 誘導の検討 (4.2.2.4-9 : 試験番号 ATL-962-10023)

ヒト凍結初代肝細胞を用いて本薬の未変化体 (0.003、0.01 又は 0.03 μ mol/L) 及び代謝物 (ATL-1143 <0.3、1 又は 3 μ mol/L> 及び ATL-1277 <3、10 又は 30 μ mol/L>) の CYP3A の誘導が検討され、本薬の未変化体及び代謝物ともに CYP3A 誘導作用は認められなかった。

³⁸ 各 CYP 分子種の特異的基質の代謝速度を用いた。

(4) 排泄

1) ラット及びイヌにおける尿中、糞中及び胆汁中排泄率 (4.2.2.2-4、4.2.2.5-1 及び 4.2.2.5-2 : 試験番号 ATL-962-10031、ATL-962-10008 及び ATL-962-10012)

ラット及びイヌに本薬の [^{14}C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに、総投与放射能のうち、ラットでは尿中に 13.1 $\pm$ 4.1%、糞中に 84.4 $\pm$ 3.3%の放射能が排泄され、イヌでは尿中に 23.2 $\pm$ 4.1%、糞中に 71.4 $\pm$ 4.2% (いずれも平均値 $\pm$ 標準偏差) の放射能が排泄された。

また、胆管ろう形成ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 4mg/kg を十二指腸内投与したとき、投与後 24 時間までに、総投与放射能のうち、尿中に 0.5 $\pm$ 0.2%、糞中に 96.6 $\pm$ 1.4%及び胆汁中に 0.3 $\pm$ 0.1% (いずれも平均値 $\pm$ 標準偏差) の放射能が排泄された。

2) 乳汁排泄 (4.2.2.5-3 及び 4.2.2.5-4 : 試験番号 ATL-962-10050 及び ATL-962-10066)

出産 14 日後で授乳中のラットに本薬の [^{14}C] 標識体 4mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1、6、24 及び 48 時間後の母体の血漿中及び乳汁中放射能濃度が測定され、投与 6、24 及び 48 時間後において総放射能濃度に対する本薬の未変化体及び代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の割合が検討された。血漿中総放射能濃度及び乳汁中総放射能濃度はともに投与 6 時間後に最高値 (それぞれ 6.462 $\pm$ 1.442 $\mu\text{g eq/mL}$ 及び 1.283 $\pm$ 0.323 $\mu\text{g eq/mL}$ (いずれも平均値 $\pm$ 標準偏差)) を示した後、緩やかに減少した。また、血漿中総放射能及び乳汁中総放射能において、本薬の未変化体はいずれの測定時点においても定量下限未満であり、ATL-1143 は投与 6 時間後のみで検出され、血漿中総放射能及び乳汁中総放射能濃度に対する割合はそれぞれ 10.3%及び 41.2%であった。ATL-1277 については、血漿中濃度は投与 6 時間後以降は徐々に減少傾向であったものの血漿中総放射能濃度に対する割合は増加傾向にあり (投与 6 時間後 : 59.4%、投与 48 時間後 : 87.8%)、乳汁中濃度は経時的に増加傾向にあり、乳汁中総放射能濃度に対する割合についても増加傾向 (投与 6 時間後 : 14.8%、投与 48 時間後 : 66.7%) が認められた。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) 血漿タンパクを介した他剤との相互作用 (4.2.2.6-1 : 試験番号 ATL-962-10085)

臨床で本薬と併用される可能性のある薬物 (ワルファリン、イブプロフェン、ジアゼパム、フェニトイン、アスピリン、プロプラノロール、ジゴキシン、ピオグリタゾン、カンデサルタン及びプラバスタチン) の血漿タンパク結合に対する本薬の代謝物 (ATL-1143 (1 $\mu\text{g/mL}$) 及び ATL-1277 (10 $\mu\text{g/mL}$)) の影響が検討され、ATL-1143 によりジアゼパム及びアスピリンの非結合体濃度の 9.6%及び 9.9%増加、及び ATL-1277 によりアスピリンの非結合体濃度の 8.0%増加が認められた。

2) トランスポーターを介した阻害作用

① P-gp 阻害作用 (4.2.2.6-2 : 試験番号 ATL-962-10105)

Caco-2 細胞を用いて、P-glycoprotein (以下、「P-gp」) の基質であるジゴキシンの [^3H]

標識体の経細胞輸送能に対する本薬の未変化体（3 又は 10 μ mol/L）及び代謝物（ATL-1143〈3、10 又は 30 μ mol/L〉及び ATL-1277〈3、10、30 又は 100 μ mol/L〉）の影響が検討された。いずれもジゴキシンの [3 H] 標識体の頂側膜側から基底膜側及び基底膜側から頂側膜側への経細胞輸送能に影響を及ぼさなかったことから、P-gp を阻害しないことが確認された。

② OATP1B1 阻害作用(4.2.2.6-3 及び 4.2.2.6-4:試験番号 ATL-962-10135 及び ATL-962-10136)

ヒト遊離肝細胞を用いて、Organic anion transporting polypeptide（以下、「OATP」）1B1 の基質であるエストロン-3-硫酸の [3 H] 標識体の取込みに対する本薬の代謝物（ATL-1143〈1 又は 10 μ mol/L〉及び ATL-1277〈10 又は 100 μ mol/L〉）の影響が検討された。陽性対照であるシクロスポリン A に比較して、いずれもエストロン-3-硫酸の [3 H] 標識体の取込みクリアランスに影響を及ぼさなかったことから、OATP1B1 を阻害しないことが確認された。また、OATP1B1 の基質であるプラバスタチンの取込みに対する本薬の代謝物（ATL-1143〈1 又は 10 μ mol/L〉及び ATL-1277〈10 又は 100 μ mol/L〉）の阻害作用が検討され、陽性対照であるシクロスポリン A に比較して、いずれもプラバスタチンの [3 H] 標識体の取込みクリアランスに影響を及ぼさなかったことから、プラバスタチンのヒト肝細胞への取込みを阻害しないことが確認された。

<審査の概略>

(1) 本薬の消化管からの吸収について

申請者は、本薬経口投与時の消化管からの吸収について、以下のように説明している。

ラットに本薬 4mg/kg を経口投与したときの未変化体の血漿中濃度は定量下限未満であった。イヌに本薬 4mg/kg を経口投与したときには未変化体が血漿中で検出されたが、 C_{max} （平均値 $\pm$ 標準偏差）は 0.4 $\pm$ 0.1ng/mL であり、いずれの動物種においても未変化体の血漿中への曝露量は非常に少ないと考えられた。一方、本薬の代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 は、いずれの動物種においても血漿中に検出され、さらに空腸ループ形成ラットに本薬の [14 C] 標識体を空腸ループ内に投与した結果、門脈中に未変化体は検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 のみ検出されたことから、未変化体はほとんど全身循環へ移行しないことが明らかになったと考えた。また、*in vitro* での検討から、未変化体は胆汁存在下で速やかに ATL-1143 に加水分解された。

以上より、経口投与された本薬の一部は消化管管腔内において、胆汁存在下で速やかに ATL-1143 へ加水分解され、一部はさらに ATL-1277 へ代謝された後、全身循環に至ると考えられた。

なお、ラット及びイヌにおいて検討した投与量範囲（4～150mg/kg）においても、血漿中に未変化体はほとんど検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 が主に検出された。

機構は、以下のように考える。

ラット及びイヌでの検討において、本薬経口投与時に血漿中に未変化体はほとんど検出されず、代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 が血漿中に認められている。本薬の未変化体が血

漿中にわずかではあるが認められていることから、胆汁存在下で代謝されなかった未変化体の一部が消化管管腔から吸収される可能性について完全には否定できないものの、本薬の未変化体はほとんど全身循環に移行しないとの申請者の説明は受入れ可能と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（主要代謝物の遺伝毒性試験及び不純物の安全性評価）が実施された。なお、特に言及しない限り、本薬の毒性試験では雌雄動物が用いられ、媒体として、マウス、ラット及びウサギではラウリル硫酸ナトリウム及びヒプロメロースの混合液（以下、「SLS+HPMC」）が、イヌではゼラチンカプセルが用いられた。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-3 及び 4.2.3.1-6 : 試験番号 ATL-962/00036 及び ATL-962/00039)

ラット又はイヌ³⁹に本薬 2,000mg/kg を単回経口投与した結果、死亡や投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（5 日間並びに 2、13 及び 26 週間）及びイヌ（4 日間並びに 2、13、26 及び 52 週間）における経口投与試験が実施された。反復投与試験で認められた所見の多くは、本薬の薬理作用であるリパーゼ阻害作用による脂肪吸収抑制作用に関連した変化であり、ラット及びイヌでコレステロールの低値、ラットでトリグリセリド（以下、「TG」）の低値、イヌで血清脂溶性ビタミンの低値、及び糞中脂肪成分の増加に起因する下痢等の糞性状変化とそれに伴う体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。その他、ラット及びイヌでアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）の高値、赤血球系パラメータの低値、ラットで白血球数の高値、ALT の高値、血漿中電解質（Na 及び Cl）の高値、尿中電解質（Na、K 及び Cl）の低値、副腎球状帯細胞の肥大等が、イヌでは嘔吐、総タンパク、アルブミン及び Ca の低値等が認められた。病理組織学的検査を含む諸検査では、これらの変化を反映する毒性学的意義のある変化はみられず、いずれも回復性が認められた。

無毒性量は、試験成績を総合的に評価し、ラットでは 600mg/kg/日、イヌでは 2,000mg/kg/日と判断されている。ラットに無毒性量を投与したときの投与 26 週時における、本薬の主な代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 の AUC_{0-24h}（平均値）は、雄では 126 及び 1,300µg・h/mL、雌では 87.6 及び 2,230µg・h/mL であった。同様に、イヌに無毒性量を投与したときの投与 52 週時の AUC_{0-24h}（平均値）は、雄では 253 及び 1,680µg・h/mL、雌では 268 及び 1,840µg・h/mL であった。これを国内第 I 相反復投与試験（ATL-962/CPH-003）において本薬 120mg を 1 日 3 回⁴⁰毎食直後に 15 日間経口投与したときの投与 14 日目における ATL-1143 及び ATL-1277 の AUC_{0-24h}（6.9 及び 168.7µg・h/mL〈いずれも平均値〉）と比較すると、ATL-1143 についてはラットでは約 12.7～18.3 倍、イヌでは約 36.7～38.8 倍であり、ATL-1277 についてはラットでは

³⁹ 媒体は SLS+HPMC を使用

⁴⁰ 1 日投与量として 360mg

約 7.7～13.2 倍、イヌでは約 10.0～10.9 倍であった。

なお、申請者はラット及びイヌで認められた赤血球系パラメータの低値、及びラットで認められた白血球数の高値は、いずれも一過性かつ投与期間の延長により軽減又は消失する変化であり、反復投与毒性試験では溶血や出血、炎症や感染等を示唆する所見も認められないことから、毒性学意義は明確ではないと考察している。

1) ラット 5 日間反復経口投与試験 (4.2.3.1-4 : 試験番号 ATL-962/00050)

ラットに媒体⁴¹、本薬 100、300、1,000 又は 2,000mg/kg/日を 5 日間反復経口投与した結果、いずれの用量においても死亡や投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

2) ラット 2 週間反復経口投与試験 (4.2.3.2-1 : 試験番号 ATL-962/00037.001A)

ラットに媒体、本薬 200、600 又は 2,000mg/kg/日を 2 週間反復経口投与した結果、600mg/kg/日以上群で ALP の高値、尿量の減少、2,000mg/kg/日群ではコレステロールの低値、尿中 pH の低値及び尿浸透圧の低下が認められたが、いずれの臓器においても病理組織学的変化は認められなかった。本薬における無毒性量は雌雄ともに 2,000mg/kg/日と判断されている。

3) ラット 13 週間反復経口投与試験 (4.2.3.2-2 : 試験番号 ATL-962/00038.001A)

ラットに媒体、本薬 200、600 又は 2,000mg/kg/日を 13 週間反復経口投与し、4 週間の回復性（媒体群及び 2,000mg/kg/日群）を検討した結果、主な所見として、200mg/kg/日以上群で尿量の減少及びリンパ球数の増加による白血球数の高値、600mg/kg/日以上群でコレステロールの低値、血漿中 Cl の高値、尿中 Cl の低値、尿中 Na 排泄量の低値又は低値傾向、2,000mg/kg/日群で赤血球の低値、TG の低値、総タンパク及びグロブリンの低値、ALP の高値、血漿中 Na の高値、尿中 K 排泄量の低値、尿中タンパクの低値、副腎球状帯細胞の軽微な肥大⁴²が認められた。いずれの変化も休薬により回復又は回復傾向を示した。無毒性量は、2,000mg/kg/日群の副腎球状帯細胞の肥大とそれに関連すると考えられる血漿中又は尿中電解質の変動を指標として、雌雄ともに 600mg/kg/日と判断されている。

4) ラット 26 週間反復経口投与試験 (4.2.3.2-3 : 試験番号 ATL-962/00102)

ラットに媒体、本薬 150、600 又は 2,000mg/kg/日を 26 週間反復経口投与し、7 週間の回復性（媒体群及び 2,000mg/kg/日群）を検討した結果、主な所見として、150mg/kg/日以上群でコレステロールの低値、600mg/kg/日以上群でグルコースの高値及び無機リンの高値、2,000mg/kg/日群でリンパ球数の増加による白血球数の高値、総タンパク、アルブミン及びグロブリンの低値、ALP 及び ALT の高値、Ca の低値、肝臓及び脾臓の重量増加、甲状腺及び唾液腺の重量減少、副腎球状帯細胞の軽度な肥大⁴³が認められた。いずれの変化も休薬後に回復性が認められた。なお、ALT の変動は、本薬の薬理作用に起因する糖新生の亢進が関与している可能性が考えられたと申請者は考察している。また、副腎球状帯細胞の肥大の発現頻

⁴¹ 媒体は 0.4% Tween 20 を含む滅菌水を使用

⁴² 媒体群、本薬 200、600、2,000mg/kg/日群の順に、雄：1/10、2/10、3/10、6/10 例、雌：2/10、0/10、2/10、5/10 例

⁴³ 媒体群、本薬 150、600、2,000mg/kg/日群の順に、雄：0/20、0/1、0/1、2/20 例、雌：0/20、未実施、未実施、3/20 例

度は 13 週間投与試験における 2,000mg/kg/日群の頻度よりも低く、血漿中のアルドステロンや電解質の濃度に変化が認められなかったことも考慮すると、26 週間投与時においては毒性学的意義が低いと判断されている。無毒性量は、2,000mg/kg/日群の血液学的及び生化学的パラメータの変動を指標として、雌雄ともに 600mg/kg/日と判断されている。

5) イヌ 4 日間反復経口投与試験 (4.2.3.1-6 : 試験番号 ATL-962/00039)

イヌに本薬 100、300、1,000 又は 2,000mg/kg/日を最大 4 日間反復経口投与した結果、いずれの用量においても死亡や投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

6) イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4 : 試験番号 ATL-962/00040.002A)

イヌに媒体³⁹、本薬 100、300 又は 1,000mg/kg/日を 2 週間反復経口投与した結果、主な所見として、100mg/kg/日以上群で本薬の苦味又は刺激性に起因すると考えられる嘔吐、軟便、300mg/kg/日以上群で水様便、白色又は黄色の着色便、1,000mg/kg/日群で体重減少及び赤色又は黒色便が認められた。消化管に肉眼的及び病理組織学的変化は認められず、これらの変化の毒性学的意義は低いと判断された。無毒性量は、雌雄ともに 1,000mg/kg/日と判断されている。

7) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5 : 試験番号 ATL-962/00041.001A)

イヌに媒体、本薬 200、600 又は 2,000mg/kg/日を 13 週間反復経口投与し、4 週間の回復性 (2,000mg/kg/日群のみ) を検討した結果、主な所見として、600mg/kg/日以上群で摂餌量の減少、2,000mg/kg/日群で嘔吐の発現頻度の軽度な増加、軟便、水様便又は流涎の散見、体重減少及び ALP の高値が認められたが、いずれの変化も休薬により回復性が認められ、いずれの臓器にも病理組織学的変化は認められなかった。無毒性量は、2,000mg/kg/日群における摂餌量及び体重減少並びに ALP の高値を指標とし、雌雄ともに 600mg/kg/日⁴⁴と判断されている。

8) イヌ 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6 : 試験番号 ATL-962/00103)

イヌに媒体、本薬 200、600 又は 2,000mg/kg/日を 26 週間反復経口投与⁴⁵し、6 週間の回復性 (媒体群及び 2,000mg/kg/日群のみ) を検討した結果、主な所見として、200 及び 600mg/kg/日群で体重増加の抑制傾向、600mg/kg/日以上群でコレステロールの低値、ALP の高値、2,000mg/kg/日群で流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少、総タンパク、アルブミン、グロブリン

⁴⁴ イヌ 13 週間反復経口投与試験と同様の変化がイヌ 52 週間反復経口毒性試験の 2,000mg/kg/日群においても認められたが、投与の延長による悪化はなく、病理組織学的検査を含む諸検査で毒性学的意義のある変化は認められなかった。反復投与試験成績の総合的な評価では、当該試験の所見は毒性学的意義が低いと判断されている。

⁴⁵ 52 週間反復経口投与試験として開始したが、投与 13 週の TK において、媒体群で代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) が検出されたため、試験期間を 26 週間に短縮した。代謝物の濃度は 200mg/kg/日群の平均値と同等あるいはそれ以下であった。なお、投与 21 週目における飼育方法の改良により、媒体群動物による投与群動物の食糞が原因であることが確認された。当該媒体群は対照群として不適切と考えるが、13 週間投与試験では無毒性量が 600mg/kg/日であることから、200mg/kg/日と同等あるいはそれ以下の曝露が断続的に飼育方法改良まで継続したとしても、それが 200mg/kg/日群を超える用量群の毒性評価に決定的な影響を与えるとは考えられないこと、いずれの検査時点でも媒体群で特記すべき変化が認められなかったことから、当該試験結果は毒性評価に値すると判断され、評価対象としたと申請者は説明している。

ン及びCaの低値が認められたが、いずれの臓器にも病理組織学的変化⁴⁶は認められず、血液生化学的パラメータの変動の毒性学的意義は不明とされている。600mg/kg/日群の雌のCaの低値を除き、いずれの変化も休薬により回復性を示した。無毒性量は、食糞による薬物曝露への影響等の不確定要素を考慮し、雄は200mg/kg/日、雌では600mg/kg/日と判断されている。

9) イヌ 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7 : 試験番号 ATL-962/00115)

イヌに媒体、本薬 200、600 又は 2,000mg/kg/日を 52 週間反復経口投与し、6 週間の回復性 (媒体群及び 2,000mg/kg/日群) を検討した結果、主な所見として、200mg/kg/日以上群で体重増加抑制、コレステロールの低値、ALP の高値、血清脂溶性ビタミン (ビタミン A、D、E) の低値、600mg/kg/日以上群で赤血球、ヘマトクリット値及びヘモグロビン値の一過性の低値、2,000mg/kg/日群で総タンパク、アルブミン及び Ca の低値が認められた。また、ALP の高値は投与期間を通して維持する傾向がみられ、本薬 600 及び 2,000mg/kg/日群では投与期間を通して背景値の上限を超える ALP の高値を示す例がみられたが、肝及び胆道系を含むいずれの臓器にも病理組織学的変化⁴⁶は認められず、毒性学的意義は低いと判断されている。血清脂溶性ビタミンの低値については、本薬の薬理作用であるリパーゼ阻害による脂質吸収抑制に起因した所見と考えられるが、ビタミン欠乏症を誘起する程の著しい低値ではないことから、毒性学的意義はないと判断されている。これらの変化は、休薬によりいずれも回復性を示した。無毒性量は、雌雄ともに 2,000mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1~3、4.2.3.3.2-1 及び 4.2.3.3.2-2 : 試験番号 ATL-962/00042、ATL-962/00043、ATL-962/00044、ATL-962/00045.002A 及び ATL-962/00105)

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いる染色体異常試験が、*in vivo* 試験として、マウス及びラット小核試験が、それぞれ実施され、いずれの試験においても陰性と判断された。なお、本薬の主な代謝物の *in vitro* 遺伝毒性試験については、「(6) その他の毒性試験」の項参照。

(4) がん原性試験

予備試験としてマウス 13 週間経口投与試験が実施された後に、マウス及びラットにおける 24 ヶ月経口投与試験が実施された。マウスでは本薬投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。ラットでは腸間膜リンパ節の血管腫の発現頻度の増加が認められた。

1) マウス 13 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.4.1-1 : 試験番号 ATL-962/00096)

CrI:CD1 (ICR) マウスに媒体、本薬 200、600 又は 2,000mg/kg/日を 13 週間反復経口投与した結果、本薬投与に起因する影響は認められなかった。無毒性量は、雌雄ともに 2,000mg/kg/日と判断されている。

⁴⁶ 本薬の薬理作用に起因する脂溶性ビタミンの血中濃度低下による消化管粘膜上皮細胞への影響を考慮し、病理組織学的検査項目一つとして、消化管上皮細胞の増殖活性について核内増殖抗原 (Proliferating Cell Nuclear Antigen、以下、「PCNA」) に対して陽性を示す核の頻度を指標に評価した結果、媒体群と同等であった。

2) マウス 24 ヶ月間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-2 : 試験番号 ATL-962-10084)

CrI:CD1 (ICR) マウスに媒体⁴⁷、本薬 200、600 又は 2,000mg/kg/日を 24 ヶ月間反復経口投与した結果、本薬に関連する腫瘍性及び非腫瘍性病変は認められなかった。結腸、盲腸及び直腸の上皮細胞における増殖活性⁴⁶に本薬投与による影響は認められなかった。

以上より、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断されている。

3) ラット 24 ヶ月間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-3 : 試験番号 ATL-962-10083)

Sprague-Dawley (以下、「SD」) 系ラットに媒体⁴⁸、本薬 150、600 又は 2,000mg/kg/日を 24 ヶ月間反復経口投与した結果、2,000mg/kg/日群の雌雄で腸間膜リンパ節の血管腫の発現頻度に増加が認められ、雄では有意な用量相関性が認められた⁴⁹。なお、死因と判断された血管腫や腸間膜リンパ節における血管肉腫の発現はなく、皮下組織、脾臓、胸腔及びその他のリンパ節における血管腫又は血管肉腫の発現頻度に増加は認められないことから、本薬の血管内皮に対するがん原性はないと判断されている。また、2,000mg/kg/日群の雄では膵島細胞腺腫の発現頻度に増加傾向が認められたが⁵⁰、その前駆病変と考えられる膵島過形成の発現頻度に増加は認められないことから、偶発的な変化と判断されている。非腫瘍性病変として、600mg/kg/日以上群の雌雄で腸間膜リンパ節の傍皮質/髄質におけるリンパ球増多の頻度の増加及び程度の増強⁵¹、及び 2,000mg/kg/日群の雄で膵外分泌腺の腺房細胞過形成の頻度の増加及び程度の増強⁵²が認められた。結腸、盲腸及び直腸の上皮細胞における増殖活性⁴⁶の評価に本薬投与による影響は認められなかった。また、2,000mg/kg/日群では白色便、体重増加抑制、血漿中ビタミン E、総タンパク及びコレステロールの低値、白血球数、ALT、AST、ALP 及び血中リンの高値、血中 Ca の低値、尿中 Na 及び K 排泄量の低値等が認められたが、いずれも関連する病理組織学的変化を伴わない変化であることから、毒性学的意義はないと判断されている。

以上より、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

⁴⁷ 媒体群は 2 群設定され、雌は媒体第 1 媒群の生存率が低下したため、投薬 98～99 週に全群で最終剖検が実施された。雄は計画通り投薬第 104 週に最終解剖が実施された。

⁴⁸ 2 群設定

⁴⁹ 媒体第 1 群、媒体第 2 群、本薬 150、600、2,000mg/kg/日群の順に (脚注 50～52 も同様)、雄 : 2/60、6/60、2/60、4/60、11/60 例、雌 : 1/60、1/60、1/60、2/60、6/60 例
雄における統計学的に有意な用量相関性は媒体第 1 群、並びに媒体第 1 群及び媒体第 2 群を合算した数値との比較において認められた (傾向検定 ; 片側、 $p < 0.005$)

なお、判定基準は、がん原性試験の統計解析に関する FDA の推奨基準 (Guidance for Industry (Draft Guidance), Statistical Aspects of the Design, Analysis, and Interpretation of Chronic Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals, (CDER), May 2001) に沿って、通常よくみられる腫瘍 (common tumor, 背景データの発生率が 1% よりも高い腫瘍) と定義し、その統計学的有意差の判定基準 (傾向検定 ; 片側、 $p < 0.005$ 、対比較検定 ; 片側、 $p < 0.01$) を適用した。

⁵⁰ 雄 : 2/60、1/60、5/60、4/60、7/60 例、雌 : 1/60、1/60、0/60、1/60、3/60 例

⁵¹ 雄 : 9/60、8/60、11/60、27/60、56/60 例、雌 : 3/60、0/60、2/60、5/60、41/60 例

本薬投与によるビタミン E 低下により消化管粘膜バリア機能が低下した結果、消化管からの抗原刺激が増加したことに起因する変化と判断されている。なお、臨床試験 (第 II 相用量設定試験、第 III 相検証試験及び第 III 相一般臨床試験) では、血中の脂溶性ビタミン濃度等に問題となる変動は認められておらず、臨床用量におけるヒトへの安全性に対する懸念は低いと判断されている。

⁵² 雄 : 5/60、4/60、2/60、3/60、12/60 例

本薬のリパーゼ阻害作用により脂肪吸収が抑制され、消化管内に増加した脂肪を処理するために外分泌腺が活性化されたことに起因する変化と判断されている。臨床用量におけるヒトへの安全性に対する懸念は低いと判断されている。

生殖発生毒性として、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（Ⅰ試験）、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（Ⅲ試験）、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（Ⅱ試験）が実施された。ラットのⅠ及びⅢ試験では、いずれの用量でも親動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児の発生に本薬投与による影響は認められなかった。ウサギのⅢ試験では、母動物に死亡、流産、摂餌量の減少、体重減少等がみられたが、胎児及び胎盤重量に本薬投与による影響は認められなかった。ラットのⅡ試験では、母動物には本薬投与に起因する影響はみられなかったが、F1 出生児では体重増加抑制、生存率及び出生率の低値が認められた。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(4.2.3.5.1-1:試験番号 ATL-962/00091)

ラットに媒体、本薬 150、600 又は 2,000mg/kg/日を、雄は交配前 28 日から剖検前日まで（63 又は 64 日間）、雌は交配前 14 日から妊娠 7 日まで反復経口投与した結果、2,000mg/kg/日群の雌雄で本薬の薬理作用を反映した軽度な体重増加抑制、摂餌量の減少及び雌で着色糞（白色）が認められたが、親動物の生殖機能や胚・胎児の発生に本薬投与による影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性及び生殖能並びに胚の発生に対して、いずれも 2,000mg/kg/日と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-2 及び 4.2.3.5.2-3:試験番号 ATL-962/00047.004A 及び ATL-962/00125)

妊娠ラットに媒体、本薬 200、600 又は 1,000mg/kg/日⁵³を妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した結果、母動物及び胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児の発生に対して、いずれも 1,000mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-7 及び 4.2.3.5.2-8:試験番号 ATL-962/00049.001A 及び ATL-962/00124)

妊娠ウサギに媒体、本薬 100、200 又は 400mg/kg/日⁵⁴を妊娠 6 日から 18 日まで反復経口投与した結果、200mg/kg/日以上群の母動物で摂餌量の減少や体重の減少を示し死亡（切迫殺）する例がみられ、死亡例では流産が認められた。400mg/kg/日群では死亡例（3/10 例）で全胎児死亡が認められ、糞便量の減少も認められた。死亡した母動物では肝臓の小葉像明瞭化及び消化管の異常内容物が認められた。生存例には本薬投与の影響は認められなかった。また、胎児及び胎盤にも本薬投与の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について 100mg/kg/日、胚・胎児の発生に対して 400mg/kg/日と判断されている。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(4.2.3.5.3-2、4.2.3.5.3-3 及

⁵³ 用量設定試験（媒体、本薬 300 又は 1,000mg/kg/日）の結果から、本試験における高用量として 1,000mg/kg/日が設定された。なお、当該試験では 1,000mg/kg/日群で母動物に軽度な体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。

⁵⁴ 用量設定試験（媒体、本薬 200～1,250mg/kg/日）の結果から、本試験における最高量として 400mg/kg/日が設定された。なお、当該試験では 300mg/kg/日群で母動物に薬理作用に関連した変化（コレステロール及び ALP 低値並びに TG の高値等）が認められたが、胚・胎児に影響はなく、400mg/kg/日群で母動物の体重及び摂餌量の低下並びに胎児において着床後死亡率の高値による生存胎児数の低値、500mg/kg/日では全例で切迫殺又は流産がみられた。

び 4.2.3.5.3-4 : 試験番号 ATL-962-10132 及び ATL-962-10133 ⁵⁵ 及び ATL-962-10134 ⁵⁶ (参考資料))

妊娠ラットに媒体、本薬 30、100、200、600 又は 2,000mg/kg/日⁵⁷を妊娠 6 日から授乳 20 日まで反復経口投与した結果、母動物で 200mg/kg/日以上以上の群において着色糞又は白色糞、2,000mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、母動物の生殖機能及び母乳の栄養組成には本薬投与の影響は認められなかった。F1 出生児では、200mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、600mg/kg/日以上以上の群で生存率の低値、2,000mg/kg/日群では出生率の低値が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能について 2,000mg/kg/日、次世代の発生及び生殖能に対して 100mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、代謝物の遺伝毒性試験及び不純物の安全性評価が実施された。また、国内第 I 相反復投与試験 (ATL-962/CPH-002) において、治験薬投与後 3 日以降に本薬との因果関係が否定できない有害事象として、ALT 及び AST の上昇が認められたことから、本薬による肝逸脱酵素 (ALT/AST) の活性上昇の発現機序を検討した試験が実施された。

1) 代謝物の遺伝毒性試験 (4.2.3.7.5-1～4 : 試験番号 ATL-962/00111、ATL-962/00104、ATL-962/00112 及び ATL-962/00106)

本薬の主な代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 の遺伝毒性について、細菌を用いる復帰突然変異試験ではいずれも陰性であった。一方、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験において、ATL-1143 は倍数性細胞の増加による数的異常、ATL-1277 では細胞毒性に起因した構造異常が認められた。

なお、ATL-1143 で認められた倍数性細胞の増加による数的異常を有する細胞の増加は、*in vitro* での倍数性細胞増加の生物学的意義については不明であること (Environ Mol Mutagen 52: 177-204, 2011; Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use, ICH harmonized tripartite guideline S2(R1), March 2008) 、及び倍数性細胞の増加がみられない最高濃度 25µg/mL は、国内第 I 相反復投与試験 (ATL-962/CPH-003) において本薬 120mg を 1 日 3 回⁴⁰ 毎食直後に 15 日間反復経口投与したときの投与後 14 日目における ATL-1143 の C_{max} (平均値、407.63ng/mL) と比較すると約 61 倍であることを踏まえ、ヒトに対する遺伝毒性上の懸念は小さいと判断されている。

ATL-1277 で認められた細胞毒性に起因した構造異常については、構造異常を有する細胞の増加がみられない最高用量 1,900µg/mL は、ATL-962/CPH-003 試験における ATL-1277 の C_{max} (平均値、7,547.00ng/mL) と比較すると約 252 倍であることも考慮し、ヒトに対する遺伝毒性上の懸念は小さいと判断されている。

⁵⁵ 補遺試験 (F1 出生児の無毒性量を精査する試験)

⁵⁶ 補遺試験 (母乳の栄養組成分析を主目的とした試験)

⁵⁷ 用量設定試験 (媒体、本薬 500、1,000 又は 2,000mg/kg/日) では、1,000mg/kg/日以上以上の群で母動物に体重増加抑制及び摂餌量の低下、2,000mg/kg/日群で体重減少、F1 出生児では 2,000mg/kg/日で出生率の低値が認められたが、いずれも軽度な変化であり、群内母動物数が少ないことから投薬との関連性は不明であったことから、本試験における高用量として 2,000mg/kg/日が設定された。

2) 不純物の毒性試験

原薬及び製剤における不純物について、ICH ガイダンス Q3A (原薬) 及び Q3B (製剤) で規定された安全性確認の必要な閾値⁵⁸を超える不純物として、5 つの類縁物質 (類縁物質-Ⅳ※、類縁物質-Ⅲ※、類縁物質-Ⅱ※、類縁物質-Ⅰ※及び類縁物質-Ⅴ※) の規格値が設定されたが、これまでに実施された毒性試験⁵⁹において使用されたロット中の類縁物質含量と当該試験の無毒性量を考慮すると、いずれの類縁物質についてもヒトで想定される最大曝露量⁶⁰までの安全性が確認され、個々の不純物の安全性評価を目的とした追加の毒性試験は不要と判断された。

3) 毒性発現の機序に関する試験

① ラット 4 週間経口投与試験—高脂肪食及び脂溶性ビタミン欠乏食の影響 (4.2.3.7.3-1 : 試験番号 ATL-962/00114 (参考資料))

ラットに普通食、高脂肪食⁶¹又は脂溶性ビタミン欠乏食を本薬投与開始 2 週間前より摂取させ、普通食群及び高脂肪食群には媒体又は本薬 2,000mg/kg/日を、脂溶性ビタミン欠乏食群には媒体を 4 週間経口投与し、① 本薬投与により脂肪吸収を抑制した場合の肝逸脱酵素の変動、② 肝逸脱酵素の経時的⁶²変動、③ 血漿中及び肝臓中薬物濃度と肝逸脱酵素変動との関連性、及び④ 脂溶性ビタミン欠乏と ALT/AST 活性との関連性について検討された。

その結果、① 本薬群で ALT 及び/又は AST 活性の高値が認められ、その程度は普通食群に比べて高脂肪食群 (糖新生が生じやすい条件) で高い傾向がみられた。また、肝臓中の糖新生律速酵素である PEPCK 酵素活性及び肝細胞質及びミトコンドリア中の ALT 及び AST 酵素活性は高脂肪食単独群で高値を示し、本薬投与によりその影響は増強した。② ALT/AST 活性は 9 時間後に最高値を示したが、投与 24 時間後には正常範囲に戻り、活性の高い時間帯の数値も投与回数の増加により軽減した。③ 血漿及び肝臓中に本薬の未変化体はほとんど存在しなかった。また、血漿中代謝物濃度に飼料間の差はみられず、血漿及び肝臓中の代謝物濃度と ALT 活性の間に相関は認められなかった。④ 脂溶性ビタミン欠乏食群では肝逸脱酵素の変動は認められなかった。なお、いずれの群でも ALT 活性が最高値を示した時間において肝臓に病理組織学的変化は認められなかった。

以上の検討結果を踏まえ、申請者は、以下のように説明している。

糖新生 (タンパク異化) が生じやすい条件下で本薬を投与し、脂肪吸収を抑制した場合、糖新生が亢進し、それが肝逸脱酵素活性上昇の一因となると考えられた。また、肝逸脱酵素活性上昇は一過性かつ可逆的であり、本薬の未変化体や代謝物が肝臓で直接的に肝酵素活性上昇に関与している可能性は低く、脂溶性ビタミン欠乏との関与性もないと考えられた。さらに、肝臓に器質的障害が認められないことから、ALT/AST 活性上昇は、本薬の薬理作用

⁵⁸ ICH-Q3A : 原薬比 0.15%、ICH-Q3B : 原薬比 0.2%

⁵⁹ ラット 26 週間経口投与毒性試験、イス 52 週間経口投与毒性試験、マウス 24 ヶ月間経口投与がん原性試験、ラット 24 ヶ月間経口投与がん原性試験及び遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験、ラット小核試験)

⁶⁰ 原薬の規格値よりも高い数値である製剤の規格値 (ATL-1304 は原薬の規格値) と本薬の 1 日あたりの最大投与量である 360mg/日を掛けあわせた数値を類縁物質の 1 日当たりの想定最大曝露量とし、想定体重 60kg における体重 (kg) 当たりの 1 日最大曝露量、及び 1 日最大曝露量から体表面積 (m²) 当たりの曝露量に換算 (換算係数: 37) した数値をもとに、各試験における曝露比率を算出して安全性を確認した。

⁶¹ タンパク質及び炭水化物の組成が異なる A 及び B の 2 種の飼料

⁶² 投与第 3 日の投与前、投与後 3、6 及び 9 時間に測定

に起因する糖新生亢進などの機能変動が食餌中栄養素などの要因と複合的に関与して生じた変化である可能性が考えられた。

<審査の概略>

(1) ALP 高値の発生機序及びヒトへの外挿性について

申請者は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた ALP 高値について、以下のよう

に説明している。

ALP 上昇の原因として、一般的に、肝胆道系疾患、骨代謝系疾患、悪性腫瘍等が考えられるが、いずれの本薬群においても、肝臓及び胆道系、骨、小腸、腎臓等の ALP が比較的高濃度に分布する器官において組織学的障害が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。

機構は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた ALP 高値の発生機序、由来臓器・組織並びにヒトへの外挿性について、申請者に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬投与による ALP 高値の由来臓器・組織を解明する検討は実施しておらず、本薬投与による ALP 高値の発生機序についても不明であるが、① 本薬の薬理作用による脂肪吸収抑制に基づく腸管内の脂肪成分増加とそれに伴う胆汁流量の増加が、肝臓における ALP 生合成を促進させた可能性、② 血中カルシウム及びビタミン D 濃度の低値が骨代謝に影響した可能性、あるいは、③ 本薬の薬理作用による体重増加抑制が ALP に影響を及ぼした可能性⁶³等が考えられた。

ただし、病理組織学的検査において異常が認められなかったこと、ALP 高値の用量依存性が明確でなかったこと、ALP 高値が認められた個体で他の肝逸脱酵素（AST、ALT 及び γ -GTP）やビリルビンに明確な影響がみられなかったこと、並びに投与の長期化に伴い ALP 高値がより亢進する傾向は認められなかったことから、毒性学的意義は低いとの判断は支持されると考える。また、臨床試験において安全性及び忍容性に影響する問題となるような ALP 上昇が認められていないことも考慮すると、ヒトへの外挿性は低いと考える。

以上のように、本薬投与により認められた ALP 高値は毒性学的意義の低い変化であり、ヒトへの外挿性は低いものとするが、ALP 高値の発生機序及び由来臓器・組織について解明されていないことを踏まえ、添付文書の使用上の注意の「副作用」の項に「AL-P 上昇」を記載して注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において ALP 値推移に関する情報を収集し、引き続き本薬と ALP の関連性について検討を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた ALP 高値について、関連する臓器・組織で病理組織学的変化が認められていないことや、投与の長期化に伴い ALP 高値がさらに亢進する傾向は認められていないこと等から、毒性学的意義が低いとする申請者の判断は理解でき

⁶³ 摂餌量を人為的に制限した動物では体重増加抑制とともに ALP 活性の高値が認められるとの報告（Toxicol Sci. 58: 195-207, 2000 及び武田研究所報 53: 134-150, 1994）がある。

る。

一方、本薬投与による ALP の有意な変動又は背景値の上限を超える高値は低用量群においても認められ、ALP が上昇した個体では、投与期間を通してその高値が持続する傾向が認められたことを踏まえると、臨床試験では安全性及び忍容性に影響する ALP の変動は認められていないものの、製造販売承認後に多数の患者に本薬が投与された場合に ALP の上昇が問題となる可能性は否定できないと考える。本薬により ALP の変動が生じる原因及び発生機序並びに由来臓器・組織が明確にされていないことも踏まえると、申請者が予定しているように、添付文書において適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査で引き続き情報収集し、検討する必要があると考える（製造販売後調査等の内容については、「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 ＜審査の概略＞（10）製造販売後調査について」の項参照）。

（2）ALT 及び AST 活性上昇の発生機序及びヒトへの外挿性について

機構は、ラット 4 週間経口投与試験－高脂肪食及び脂溶性ビタミン欠乏食の影響を検討した試験（ATL-962/00114）において認められた ALT 及び AST 活性上昇並びにラット 26 週間反復経口投与試験（ATL-962/00102）において認められた ALT の高値について、発生機序並びに本薬をヒトに投与した場合の当該所見の外挿性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の薬理作用であるリパーゼ阻害による脂肪吸収抑制作用により、食餌中の主要栄養素の一つである脂質がエネルギー供給源として不足すると、生体維持に必要なエネルギー確保のために、筋肉等でのタンパク異化が生じ、アラニンなどの糖原性アミノ酸が血液中に放出され、アミノ基転移反応を経て糖新生や TCA 回路に利用される。その際、アラニンとピルビン酸ととの間のアミノ基転移反応の活性化と並行して、それを触媒する酵素である ALT の活性が上昇し、同時に、アスパラギン酸とオキサロ酢酸、及びグルタミン酸と α -ケトグルタル酸ととの間のアミノ基転移反応とそれを触媒する AST の酵素活性が上昇すると考えられる。

ATL-962/00114 試験で設定した高脂肪食群では、食餌中の炭水化物が通常より少ないため（普通食：70%kcal、高脂肪食 A：35%kcal、高脂肪食 B：10%kcal）、普通食と比較して ALT/AST 活性がより上昇しやすい（糖新生亢進が起こりやすい）状態であったと考える。また、ALT/AST 活性上昇が本薬の糖新生亢進作用ではなく、直接的な肝細胞障害作用に起因すると仮定した場合、食餌中栄養素の組成に関わらずに肝逸脱酵素を上昇させる可能性が高いため、当該試験成績における ALT/AST 活性上昇は、公表文献に基づく知見⁶⁴も踏まえると、本薬の薬理作用に起因する糖新生亢進などの機能変動が食餌中栄養素などの要因とともに複合的に関与して生じた可能性が考えられる。

ATL-962/00102 試験における 2,000mg/kg/日群の雌雄で認められた ALT 高値についても、本薬投与による糖新生亢進作用が関与している可能性が高いが、他の肝機能の指標に影響はなく、

⁶⁴ 糖新生亢進と ALT/AST 活性上昇に関して、多糖類を多く含む飼料を摂取するラットに α -グルコシダーゼ阻害剤を投与することで糖質不足となり、肝臓の糖新生亢進により ALT 及び AST が増加した可能性を示唆する報告（薬理と臨床 19: 4309-4323, 1991）、制限給餌飼育したラットでみられる肝臓 ALT/AST 活性の上昇が糖新生亢進と関連したとの報告（J Toxicol Sci. 36: 325-337, 2011）及びカロリー制限したマウスの肝臓における糖新生関連酵素活性が ALT/AST 活性の上昇を伴って上昇したとの報告（Exp Gerontol. 38: 267-278, 2003）等がある。

病理組織学的検査で肝臓等に組織障害は認められなかったことから、臓器障害を示唆する所見ではないと考える。また、ALT 値の変化は高用量で認められ、その程度は対照群と比べわずかなであることを踏まえると、本薬の糖新生亢進作用によりヒトで臓器障害が生じる懸念はないと考える。

機構は、以下のように考える。

栄養状態の変化や糖あるいは脂質代謝の修飾により、肝臓の組織障害を伴わない血中トランスアミナーゼ活性の上昇が起こることが報告されている（J Toxicol Sci. 34: 377-387, 2009、J Toxicol Sci. 36: 325-337, 2011）。ATL-962/00102 試験において、ALT 高値であった個体では肝臓等に組織障害は認められていないことを踏まえると、ヒトにおいても、糖新生亢進作用に起因する ALT 及び AST の上昇が生じた場合に、臓器障害が起こる可能性は非常に低いと考えられる。しかし、本薬の投与対象となる肥満症患者では非アルコール性脂肪肝炎等の肝疾患のリスクが高いこと等も考慮すると、本薬投与による糖新生亢進作用により、肝機能障害を有する患者の病態が悪化する可能性は否定できないと考える。ALT 及び AST の上昇については、臨床試験成績も踏まえて、「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（4）安全性について 2）その他の有害事象について、① 肝機能障害について」の項で議論する。

（3）がん原性試験で認められた腸間膜リンパ節の血管腫の増加について

申請者は、がん原性試験で認められた腸間膜リンパ節の血管腫の増加について、以下のよう

に説明している。

本薬のラットがん原性試験で認められた腸間膜リンパ節の血管腫の発現頻度は、傾向検定の一部において雄で有意差が認められたものの、対比較検定では雌雄ともにいずれの比較対照に対しても有意差は認められなかった。このことから、投薬起因性による真の増加ではなく、自然発生性の変動範囲内で起こり得る変化である可能性が考えられた。

なお、腸間膜リンパ節では死因に関連した血管腫はなく、血管肉腫の発生も認められなかったこと、血管腫及び血管肉腫は他の臓器・組織又は他のリンパ節で散発的に認められたものの、本薬投与による発現増加はみられないことも、自然発生性の変化である可能性を支持するもの

と考える。

機構は、ラットがん原性試験において、本薬投与の高用量群で雌雄ともに背景値⁶⁵を越える腸間膜リンパ節における血管腫の発現頻度の増加⁶⁶が認められたことについて、1) 薬理作用等を含めた本薬投与との関連性、2) 本薬投与による二次的影響が関与している可能性、3) がん

⁶⁵ SD 系ラットがん原性試験（1991～2002 年に実施された 13 試験、雌雄各 765 例）の媒体群における自然発生性腫瘍に関する報告では、腸間膜リンパ節の血管腫の発現率は 0～8.2%であり、全臓器の中で血管腫は腸間膜リンパ節に最も高頻度に発現するとされている（Toxicol Pathol. 33: 283-291, 2005）。一方、試験実施施設（Sequani 社、UK）における、本薬の当該試験に使用した SD 系ラット（Hsd:SD、Harlan）の背景データでは、腸間膜リンパ節血管腫の発現頻度（3 試験の平均値〈範囲〉）は雌雄ともに 0.45%（0-1.7%）であった。また、同施設における他の SD 系ラット（Charles River）を用いた試験においても血管腫は腸間膜リンパ節において最も高頻度に発現し、その発現頻度（10 試験の平均値〈範囲〉）は雄 2.4%（0-7.4%）、雌 0.7%（0-2.0%）であった。なお、Hsd:SD ラットにおける自然発生性腫瘍の報告（Exp Toxicol Pathol. 51: 105-107, 1999）では、リンパ節全体における血管腫の発現頻度は雄 10%、雌 1%とされている。

⁶⁶ 雄：18%（11/60 例）、雌：10%（6/60 例）

原性試験における血管腫及び増殖性病変の発現状況、4) ヒトへの外挿性から考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 本薬投与による直接的な影響について

本薬の薬理作用は未変化体による消化管でのリパーゼ阻害作用であるが、薬理作用が発揮される消化管内腔面において、本薬投与に起因する増殖性病変は認められておらず、本薬 2,000mg/kg を投与したラットにおいて、未変化体はいずれの臓器・組織においてもほとんど検出されなかった (ATL-962-10045、ATL-962-10594 及び ATL-962-10593)。代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) は腸間膜リンパ節中に検出されたものの、両代謝物の濃度は血漿又は小腸における濃度と同程度又は低値であり、腸間膜リンパ節で特異的に高濃度曝露される傾向や連投による蓄積性を示唆する傾向は認められなかった (ATL-962-10593 及び ATL-962-10594)。なお、両代謝物では染色体異常試験において陽性の成績が得られているが、小腸又は全身の血管に本薬投与に起因する増殖性病変の増加が認められなかったことから、代謝物の遺伝毒性により腸間膜リンパ節においてのみ血管腫が誘発された可能性は低いと考える。

以上より、腸間膜リンパ節の血管腫の発現増加に未変化体及び代謝物の直接的な影響が関与している可能性は低いと考える。

2) 本薬投与による二次的影響が関与している可能性について

ラットがん原性試験では本薬の薬理作用に起因する二次的影響として、腸間膜リンパ節にリンパ球増多の頻度の増加及び程度の増強が認められているが、リンパ球は血管増殖因子である血管内皮細胞増殖因子 (VEGF)、アンジオポイエチン (angiopoietin)、血小板由来増殖因子 (PDGF) を産生しないとされており (Annu Rev Immunol. 22: 683-709, 2004)、腸間膜リンパ節で増加したリンパ球が直接的に血管増殖関連因子を放出する可能性はないと考える。一方、当該病変により、腸間膜リンパ節内の環境変化が生じて二次的に血管内皮細胞増殖因子やサイトカインの放出が促された可能性は完全には否定できないが、ラットにおける自然発生性の血管腫瘍又は腸間膜リンパ節の血管腫に関する報告 (Toxicol Pathol. 20: 268-273, 1992、Toxicol Pathol 23: 518-526, 1995) では、血管腫の発現とリンパ球増多の関連性を示す記述はない。

3) がん原性試験における血管腫及び増殖性病変の発現状況について

本薬のラットがん原性試験成績における腸間膜リンパ節の血管腫の発現時期や他の増殖性病変との関連性等について調査を行ったところ、本薬投与により血管腫の発現時期が早まる傾向は認められなかった。また、腸間膜リンパ節に血管腫が単独で発現した個体数⁶⁷に明確な群間差は認められず、血管腫が腸間膜リンパ節に対して部位特異的に発現する傾向は認められなかった。本薬 2,000mg/kg/日群で腸間膜リンパ節の血管腫が発現した個体と発現のなかつ

⁶⁷ 媒体第1群、媒体第2群、本薬150、600、2,000mg/kg/日群の順に、雄：1/2、3/6、1/2、2/4、3/11例、雌：0/1、0/1、0/1、0/2、0/6例

た個体における各種増殖性病変⁶⁸の発現頻度の比較でも、両者に明確な差はなく、腸間膜リンパ節の血管腫とともに他臓器で各種増殖性病変の発現が増加する傾向は認められなかった。

4) ヒトへの外挿性について

Radi らの報告 (Regul Toxicol Pharmacol. 64: 435-441, 2012) では、ラットとヒトのリンパ節における血管腫について、発現頻度、性差、発現部位等の多くの特徴が異なること⁶⁹から、ラットがん原性試験において腸間膜リンパ節の血管腫の発現増加がみられた場合でも、被験物質に遺伝毒性がないこと、他の動物種（マウスや非げっ歯類）を用いた長期毒性試験でリンパ節における増殖性血管病変がないこと、げっ歯類を用いた試験で悪性の血管腫瘍の発現増加がないこと等の条件を満たせば、ヒトの安全性評価上重要ではないと結論されている。

以上 1) ～4) を踏まえると、ラットがん原性試験における腸間膜リンパ節の血管腫の発現増加について、詳細な発現機序は不明であるが、腸間膜リンパ節に対する本薬あるいは代謝物の直接的な影響が原因である可能性は低いと考えられる。また、ラットとヒトではリンパ節の血管腫の質的プロファイルが異なること等を踏まえると、臨床におけるリスクを示唆する変化ではないと判断する。

機構は、以下のように考える。

腸間膜リンパ節における血管腫の発現増加について、1) ～3) の申請者の考察について理解は可能であるが、本薬群の発現頻度を、媒体群の発現頻度、論文における SD 系ラットの背景値並びに試験実施施設の背景値と比較すると、本薬投与との関連性を完全に否定することは困難であると考ええる。一方、本薬投与による直接的な影響の観点からは、組織内代謝物濃度の成績及び小腸や全身の血管に本薬投与に起因する増殖性病変の増加が認められないことを踏まえると、血管腫の発現増加に代謝物の遺伝毒性が関与している可能性は低いと考えられる。また、本薬投与による二次的影響の観点からは、現時点において、ラットの腸間膜リンパ節の血管腫の発現機序が明らかでないこともあり、その関連性については不明である。

ラットで認められた腸間膜リンパ節の血管腫は、本薬のマウス 2 年間がん原性試験では認められておらず、他の反復投与毒性試験においても増殖性血管病変を疑わせる所見はみられていない。また、本試験で認められた腸間膜リンパ節の血管腫はいずれも良性腫瘍であり、悪性の血管肉腫の発現は認められていないこと等を踏まえると、Radi らの報告で示されたヒトの安全性評価をする上での条件の多くを満たすと考えられる。さらに、Radi らの報告にあるように、ラットとヒトのリンパ節における血管腫については発現頻度、性差、発現部位等

⁶⁸ 下垂体前葉腺腫、雄の副腎褐色細胞腫、雄の甲状腺 C 細胞腺腫、雄の睪丸細胞腺腫及び雌の乳腺線維腺腫等

⁶⁹ ・ 腸間膜リンパ節の血管腫は一部系統の雄ラットで自然発生性に好発する腫瘍であり、腸間膜リンパ節以外のリンパ節では、血管腫の発現頻度は低いか発現しない。一方、ヒトではリンパ節を起源とする良性血管腫瘍の報告は極めて稀（18 例のみ）であり、主に女性で発現が認められている。

・ ヒトのリンパ節で血管腫の発現が報告されている部位は、腋窩、総腸骨、鎖骨、顎下、鼠径部、頸部、骨盤、口腔軟組織のリンパ節であるが、腸間膜リンパ節における発現報告はない。また、臨床的には外科的切除で治療可能であり、再発することはない。

・ ヒト及びラットともに血管腫は良性で転移はせず、血管腫と血管肉腫は全くの独立した病変である。

・ ラットでは医薬品に起因した腸間膜リンパ節における血管腫の発現報告があるが、ヒトでは報告例はない。

の多くの特徴が異なること、現時点において、医薬品投与に起因したラットにおける腸間膜リンパ節の血管腫がヒトのがんリスクとなった事例はないこと等を踏まえると、本薬投与で認められた腸間膜リンパ節の血管腫の発現増加がヒトの安全性評価をする上で懸念となる可能性は低いと考えられる。

以上の考察と公表文献に基づく知見より、本試験のラットで認められた腸間膜リンパ節の血管腫の発現増加が、ヒトへの安全性の懸念となる可能性は低いと判断した。

(4) 本薬の生殖発生毒性について

機構は、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ATL-962-10132）において、出生児では 200mg/kg/日以上以上の群で体重増加抑制、600mg/kg/日以上以上の群で生存率の低値、及び 2,000mg/kg/日群では出生率の低値が認められていることから、1) 出生児に認められた毒性の発生機序、2) 本薬の代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の胎盤・胎児及び乳汁への移行による影響について、申請者に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 出生児に認められた毒性の発生機序について

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の補遺試験（ATL-962-10134）⁷⁰では、本薬 2,000mg/kg/日投与群において、授乳期の母動物に血漿中 TG の減少が認められており、本薬のリパーゼ阻害作用により母動物の脂肪吸収が抑制され、乳汁の原料となる血中脂肪量が減少したことにより、泌乳量の生理的な増加が抑制されたと考えられた。この結果、出生児に必要な量の脂質が乳汁から十分に供給されず、出生児の生存性及び発育に影響を及ぼした可能性が考えられた。一方、乳汁中の脂肪、タンパク質及び乳糖濃度に関する栄養組成分析では、媒体群と本薬群でこれらの濃度に変化は認められなかった。以上を踏まえると、出生児で認められた体重増加抑制及び生存率の低下は、乳汁中の栄養素の欠乏ではなく泌乳量の抑制に起因すると示唆された。

また、出生率の低値については、機序は不明であるが、ATL-962-10134 試験では 2,000mg/kg/日の投与において出生率低下はみられていないことから、再現性は低いと考える。

2) 本薬の代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の胎盤・胎児及び乳汁への移行による影響について

ラットにおける本薬の胎盤通過性を検討した薬物動態試験（ATL-962-10049 及び ATL-962-10065）では、胎児血漿に ATL-1143 はわずかに検出され、ATL-1277 の胎児血漿中濃度は母動物に比べ投与 24 時間後で 1.56 倍、48 時間後で 3.56 倍であった。

また、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（ATL-962/00047.004A 及び ATL-962/00049.001A）では胚・胎児に対する無毒性量はそれぞれ 1,000mg/kg/日及び 400mg/kg/日であり、本薬投与に起因した胎児の死亡及び発育に対する影響は認められなかった。また、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ATL-962-10132）における出生児の

⁷⁰ 妊娠ラットに媒体又は本薬 2,000mg/kg/日を妊娠 6 日から哺育 13 又は 14 日まで反復経口投与した試験（4.2.3.5.3-4）

体重増加抑制及び生存率の低下は、授乳7日以降の変化であり、1) で示したように、本薬投与による母動物の泌乳量が抑制されたことに起因すると考えられた。

以上を踏まえると、妊娠期間中の代謝物の曝露あるいは乳汁移行による影響ではないと考えた。

以上1) 及び2) より、出生児の体重増加抑制及び生存率の低値並びに出生率の低値と代謝物の胎盤移行性及び乳汁移行性の関連性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

高用量投与時の出生率低下は ATL-962-10134 試験では認められていないものの、ATL-962-10132 試験及び用量設定試験 (ATL-962-10074) ⁷¹では認められており、その発生機序は明確ではないことから、本薬は高用量投与時に出生率低下を誘発する可能性は否定できないと考える。また、本薬の代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) は胎盤移行することが確認されていることを踏まえると、妊婦への投与の可否は慎重に判断する必要があると考える。妊婦への投与については、臨床的観点も踏まえて「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (7) 妊婦、授乳婦等への投与について」の項で議論する。

一方、出生児における体重増加抑制及び生存率の低値については、乳汁との関連性が示唆されているが、提示された添付文書 (案) において、本薬は授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止するよう注意喚起されており、申請者の対応は妥当であると判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、表 12 に示す製剤が用いられた。

<表 12 各臨床試験 (評価資料) で使用された製剤>

臨床試験	製剤
第 I 相試験 (ATL-962/CPH-001 及び ATL-962/CPH-002)	製剤 a: フィルムコーティング錠 (1 錠中にセチリスタットを ■ 又は ■ mg 含有する錠剤)
第 I 相試験 (ATL-962/CPH-003) 第 II 相試験 (ATL-962/CPH-010、ATL-962/CPH-020 及び ATL-962/CCT-001) 第 III 相試験 (ATL-962/CCT-002)	製剤 b: 素錠 (1 錠中にセチリスタットを ■、■、■ 又は ■ mg 含有する錠剤)
第 III 相試験 (ATL-962/OCT-001 及び ATL-962/OCT-002) QT/QTc 評価試験 (ATL-962/CPH-030)	製剤 c (申請製剤): 素錠 (1 錠中にセチリスタットを 120mg 含有する錠剤)

セチリスタット (以下、「本薬」) の未変化体及び代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の血漿中濃度及び尿中濃度は LC/MS/MS 法により測定され、血漿中濃度の定量下限値は未変化体は 0.5ng/mL、ATL-1143 及び ATL-1277 は 25ng/mL、尿中濃度の定量下限値はいずれも 5ng/mL であった。

⁷¹ 妊娠ラットに媒体、本薬 500、1,000 又は 2,000mg/kg/日を妊娠 6 日から哺育 6 日まで反復経口投与した試験 (4.2.3.5.3-1)

(1) 溶出試験 (5.3.1.2-1)

製剤 b から製剤 c への変更については、主薬含量及び添加剤量の []、
[]、「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」(平成 12
年 2 月 14 日 医薬審第 64 号(平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発 1124004 号により一部改正))
を準用した場合に [] 水準に該当することから、製剤 b ([]mg) と製剤 c (120mg) 間で溶出試
験が実施され、溶出挙動は同等であった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト試料を用いた試験については、「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概
要<提出された資料の概略> (2) 分布 5) 血漿タンパク結合 ② *in vitro* における検討、(3)
代謝 4) 代謝に関与する CYP 分子種の検討、5) CYP 阻害の検討、6) CYP3A 誘導の検討、(5)
薬物動態学的薬物相互作用 2) トランスポータを介した阻害作用 ① P 糖タンパク阻害作用及
び ② OATP1B1 阻害作用」の項に記載した。

(2) 第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-1 : 試験番号 ATL-962/CPH-001 <20 [] 年 [] 月～20 [] 年 [] 月>)

20～35 歳の健康成人男性(目標症例数 32 例: プラセボ群 8 例及び各本薬群 6 例)を対象に、
本薬単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検
並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 60mg、120mg、240mg 又は 480mg を朝食直前に単回経口投
与することとされた。

総投与症例 32 例(プラセボ群 8 例及び本薬各群 6 例) 全例が安全性及び薬物動態解析対象
集団とされた。

安全性について、有害事象は本薬 120mg 群で 1 例及び本薬 480mg 群で 2 例に認められ、認
められた有害事象はいずれも「軟便」であり、治験薬との因果関係は否定できなかった。死亡
例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬の未変化体及び代謝物(ATL-1143 及び ATL-1277)の血漿中濃度及
び尿中排泄率が検討された。未変化体の血漿中濃度及び尿中濃度はいずれの投与群及び時点に
おいても定量下限未満であった。ATL-1143 の血漿中濃度は表 13 のとおりであり、尿中濃度は
いずれの群及び時点で定量下限未満であった。また、ATL-1277 の血漿中濃度は表 14 のとおり
であり、ATL-1277 の投与 48 時間後までの投与量(未変化体換算値)に対する累積尿中排泄率
(平均値)は各群で 1.330～1.955%の範囲であった。

<表 13 本薬単回経口投与時の代謝物 ATL-1143 の薬物動態パラメータ>

投与群	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
60mg 群	18.5±20.7	494.8, 699.2 ^{b)}	3.0 [3.0, 3.0] ^{c)}	7.9, 10.9 ^{b)}
120mg 群	31.4±16.5	920.0±243.0 ^{d)}	3.0 [2.0, 8.0] ^{e)}	15.4±7.7 ^{d)}
240mg 群	141.0±129.3	2,969.7±2,100.3 ^{e)}	3.0 [2.0, 8.0]	12.9±2.5 ^{e)}
480mg 群	135.0±66.7	2,410.4±964.6	2.0 [2.0, 8.0]	16.6±8.5

平均値±標準偏差、n=6

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 2 例の個別値、c) n=3、d) n=4、e) n=5

<表 14 本薬単回経口投与時の代謝物 ATL-1277 の薬物動態パラメータ>

投与群	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
60mg 群	166.7±67.5	14,794.6±4,775.5	6.0 [3.0, 12.0]	66.3±15.0
120mg 群	305.8±176.9	24,993.3±12,572.2	6.0 [3.0, 12.0]	64.9±11.9
240mg 群	902.8±458.6	64,368.0±31,477.6	4.0 [4.0, 12.0]	57.3±10.7
480mg 群	1,257.8±780.2	83,110.2±35,085.5	5.0 [4.0, 10.0]	53.5±6.2

平均値±標準偏差、n=6

a) 中央値 [最小値, 最大値]

(3) 第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-2 : 試験番号 ATL-962/CPH-002 <2011 年 11 月～2012 年 11 月>)

20～35 歳の健康成人男性（目標症例数 40 例：プラセボ群 10 例及び各本薬群 6 例）を対象に、本薬反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 30mg、60mg、120mg 又は 240mg を 1 日 3 回^{72,73}毎食直前に 15 日間経口投与することとされ、また、食事の影響を検討するため、プラセボ又は本薬 240mg については、同様に 1 日 3 回⁷³毎食直後に 15 日間経口投与することとされた。

総投与症例 40 例（プラセボ群 10 例⁷⁴及び本薬各群 6 例）全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象により投与中止となった 3 例（本薬 30mg 群、120mg 群及び 240mg 食直前投与群各 1 例）を除く 37 例が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 60.0%（6/10 例）、本薬 30mg 群 50.0%（3/6 例）、60mg 群 50.0%（3/6 例）、120mg 群 66.7%（4/6 例）、240mg 食直前投与群 50.0%（3/6 例）及び 240mg 食直後投与群 16.7%（1/6 例）に認められ、いずれも「AST 増加」又は「ALT 増加」であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬の未変化体及び代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の血漿中濃度及び尿中排泄率が検討された。未変化体の血漿中濃度及び尿中濃度はいずれの投与群及び時点においても定量下限未満であった。ATL-1143 の血漿中濃度は表 15 のとおりであり尿中濃度はいずれの群及び時点で定量下限未満であった。ATL-1277 の血漿中濃度は表 16 のとおりであり、投与 384 時間後（最終投与 48 時間後）までの投与量（未変化体換算値）に対する累積尿中排泄率（平均値±標準偏差）は本薬 240mg 食直前投与群で 1.3±0.4%及び食直後投与群で 5.9±1.3%

⁷² 本薬群の 1 日投与量としてそれぞれ 90mg、180mg、360mg 又は 720mg

⁷³ 15 日目は 1 回投与

⁷⁴ 食直前投与例と食直後投与例の合計

であった。

＜表 15 本薬反復経口投与時の代謝物 ATL-1143 の薬物動態パラメータ＞

投与群		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
30mg 群	投与 1 日目	5	0.0±0.0	0.0±0.0	—	—
	投与 7 日目	5	86.0±40.0	468.6±208.0	2.0 [0.5, 6.0]	—
	投与 15 日目	5	68.6±23.5	372.0±125.1	0.5 [0.5, 4.0]	11.0±2.4
60mg 群	投与 1 日目	6	11.3±27.6	39.9±97.8	6.0 ^{b)}	—
	投与 7 日目	6	132.0±81.8	657.7±312.9	2.0 [0.5, 6.0]	—
	投与 15 日目	6	105.6±35.2	579.4±196.3	1.0 [0.5, 4.0]	15.9±8.7
120mg 群	投与 1 日目	5	45.2±62.5	172.1±235.8	4.0, 6.0 ^{c)}	—
	投与 7 日目	5	315.7±192.9	1,734.0±1,077.7	3.0 [0.5, 6.0]	—
	投与 15 日目	5	271.1±179.4	1,468.6±896.5	4.0 [0.5, 6.0]	11.7±3.0
240mg 食直前投与群	投与 1 日目	5	0.0±0.0	0.0±0.0	—	—
	投与 7 日目	5	247.3±182.0	1,309.7±905.8	0.5 [0.5, 3.0]	—
	投与 15 日目	5	326.4±208.2	1,825.4±1,172.5	2.0 [0.5, 6.0]	11.6±2.4
240mg 食直後投与群	投与 1 日目	6	27.4±30.3	68.6±86.1	6.0 [4.0, 6.0] ^{d)}	—
	投与 7 日目	6	323.8±188.1	1,754.7±1,021.3	0.8 [0.5, 6.0]	—
	投与 15 日目	6	432.2±300.9	2,308.6±1,514.7	0.5 [0.5, 6.0]	15.9±5.4

平均値±標準偏差、—：データなし

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 1 例の個別値、c) 2 例の個別値、d) n=3

＜表 16 本薬反復経口投与時の代謝物 ATL-1277 の薬物動態パラメータ＞

投与群		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
30mg 群	投与 1 日目	5	89.5±25.6	362.6±73.9	6.0 [6.0, 6.0]	—
	投与 7 日目	5	1,447.2±472.7	8,261.1±2,833.2	6.0 [0.5, 6.0]	—
	投与 15 日目	5	1,466.2±435.8	8,235.0±2,399.9	2.0 [0.5, 6.0]	61.0±7.4
60mg 群	投与 1 日目	6	137.2±37.0	486.5±218.7	6.0 [4.0, 6.0]	—
	投与 7 日目	6	1,815.2±509.7	10,397.4±2,925.7	1.5 [0.5, 6.0]	—
	投与 15 日目	6	1,855.3±738.2	10,586.3±4,195.3	2.0 [0.5, 4.0]	55.2±8.4
120mg 群	投与 1 日目	5	125.8±83.0	433.1±302.1	6.0 [6.0, 6.0] ^{b)}	—
	投与 7 日目	5	1,983.2±899.5	11,277.8±4,799.0	2.0 [0.5, 6.0]	—
	投与 15 日目	5	2,363.2±1,395.2	13,457.7±7,655.7	0.5 [0.5, 6.0]	57.4±7.4
240mg 食直前投与群	投与 1 日目	5	202.3±85.1	890.8±359.6	6.0 [4.0, 6.0]	—
	投与 7 日目	5	5,283.0±898.3	30,322.8±4,919.3	4.0 [0.5, 6.0]	—
	投与 15 日目	5	6,134.8±285.9	35,504.2±1,605.1	1.0 [0.5, 4.0]	53.6±3.4
240mg 食直後投与群	投与 1 日目	6	795.5±241.9	2,239.1±734.3	6.0 [6.0, 6.0]	—
	投与 7 日目	6	9,526.8±2,662.4	54,383.9±14,994.4	5.0 [0.5, 6.0]	—
	投与 15 日目	6	12,043.5±4,202.7	67,846.6±23,062.9	2.5 [1.0, 4.0]	58.2±5.6

平均値±標準偏差、—：データなし

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) n=4

(4) 第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-3 : 試験番号 ATL-962/CPH-003 <20 年 月～20 年 月>)

20～35 歳の健康成人男性（目標症例数 50 例：プラセボ群 10 例及び各本薬群 8 例）を対象に、本薬反復経口投与時の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 7.5mg、30mg、120mg 又は 240mg を 1 日 3 回^{73,75}毎食直後に 15 日間経口投与することとされ、また、食事の影響を検討するため、プラセボ又は本薬 240mg については、同様に 1 日 3 回⁷³毎食直前に 15 日間経口投与することとされた。

総投与症例 50 例（プラセボ群 10 例⁷⁴及び本薬各群 8 例）全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象又は同意撤回により投与中止となった 8 例を除く 42 例中、データが得られた症例に

⁷⁵ 本薬群の 1 日投与量としてそれぞれ 22.5mg、90mg、360mg 又は 720mg

ついて薬物動態及び薬力学的作用が解析された。

安全性について、有害事象はプラセボ群 30.0% (3/10 例)、本薬 7.5mg 群 87.5% (7/8 例)、30mg 群 25.0% (2/8 例)、120mg 群 37.5% (3/8 例)、240mg 食直後投与群 75.0% (6/8 例) 及び 240mg 食直前投与群 75.0% (6/8 例) に認められた。主な有害事象は「AST 増加」、「ALT 増加」等であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬の未変化体及び代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の血漿中濃度及び尿中排泄率が検討された。未変化体の血漿中濃度及び尿中濃度はいずれの投与群及び時点においても定量下限未満であった。ATL-1143 の血漿中濃度は表 17 のとおりであり、尿中濃度はいずれの群及び時点で定量下限未満であった。ATL-1277 の血漿中濃度は表 18 のとおりであり、投与 384 時間後 (最終投与 48 時間後) までの投与量 (未変化体換算値) に対する累積尿中排泄率 (平均値±標準偏差) は本薬 7.5mg 群 13.0±2.0%、30mg 群 7.3±1.8%、120mg 群 6.7±2.4%、240mg 食直後投与群 5.5±0.9% 及び 240mg 食直前投与群 2.7±1.1% であった。

＜表 17 本薬反復経口投与時の代謝物 ATL-1143 の薬物動態パラメータ＞

投与群		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-6h} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
7.5mg 群	投与 1 日目	5	0.0±0.0	0.0±0.0	—	—
	投与 7 日目	5	30.9±21.0	217.1±83.8 ^{b)}	1.5 [1.0, 2.0] ^{b)}	—
	投与 15 日目	5	37.0±27.1	213.5±156.1	3.5 [1.0, 6.0] ^{b)}	24.0±28.2 ^{b)}
30mg 群	投与 1 日目	6	10.0±24.4	10.0±24.4	6.0 ^{c)}	—
	投与 7 日目	6	98.8±89.2	565.8±513.6	1.5 [1.0, 6.0]	—
	投与 15 日目	6	126.2±96.0	724.7±563.1	1.0 [1.0, 4.0]	19.1±13.9
120mg 群	投与 1 日目	8	28.7±28.1	48.5±59.3	6.0 [6.0, 6.0] ^{d)}	—
	投与 7 日目	8	242.5±88.6	1,352.2±509.6	1.0 [1.0, 6.0]	—
	投与 15 日目	8	301.3±115.9	1,586.8±672.9	1.0 [1.0, 3.0]	17.7±8.0
240mg 食直後投与群	投与 1 日目	6	67.9±43.6	115.8±80.6	6.0 [6.0, 6.0] ^{d)}	—
	投与 7 日目	6	231.2±112.4	1,312.2±642.5	2.0 [1.0, 6.0]	—
	投与 15 日目	6	352.8±138.3	1,989.0±785.0	1.0 [1.0, 6.0]	15.2±2.8
240mg 食直前投与群	投与 1 日目	7	26.9±32.0	91.4±109.0	6.0 [2.0, 6.0] ^{b)}	—
	投与 7 日目	7	223.6±204.0	1,248.7±1,207.5	3.0 [1.0, 6.0]	—
	投与 15 日目	7	389.9±432.6	2,192.9±2,522.6	2.0 [1.0, 4.0]	14.6±5.8

平均値±標準偏差、—: データなし

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) n=4、c) 1 例の個別値、d) n=5

＜表 18 本薬反復経口投与時の代謝物 ATL-1277 の薬物動態パラメータ＞

投与群		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-6h} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
7.5mg 群	投与 1 日目	5	52.5±5.9	115.8±53.0	6.0 [6.0, 6.0]	—
	投与 7 日目	5	974.0±191.9	5,473.7±971.4	3.0 [1.0, 6.0]	—
	投与 15 日目	5	972.2±155.2	5,402.6±695.5	4.0 [1.0, 6.0]	64.5±15.3
30mg 群	投与 1 日目	6	143.4±65.0	306.2±109.4	6.0 [6.0, 6.0]	—
	投与 7 日目	6	1,907.5±340.9	10,967.9±1,901.7	4.5 [1.0, 6.0]	—
	投与 15 日目	6	2,185.8±535.4	12,509.6±2,871.5	4.0 [4.0, 6.0]	59.2±6.8
120mg 群	投与 1 日目	8	743.3±516.9	1,577.1±960.4	6.0 [6.0, 6.0]	—
	投与 7 日目	8	7,401.5±2,429.8	42,886.8±14,629.1	4.0 [3.0, 6.0]	—
	投与 15 日目	8	7,063.8±2,057.0	40,782.1±12,503.2	4.0 [1.0, 6.0]	56.8±2.4
240mg 食直後投与群	投与 1 日目	6	1,672.2±830.5	3,116.1±1,249.9	6.0 [6.0, 6.0]	—
	投与 7 日目	6	11,106.3±1,909.6	63,477.1±10,037.6	4.0 [1.0, 6.0]	—
	投与 15 日目	6	11,543.0±2,685.1	65,869.8±16,477.3	2.5 [1.0, 4.0]	55.2±5.4
240mg 食直前投与群	投与 1 日目	7	477.1±243.1	1,763.0±823.7	6.0 [4.0, 6.0]	—
	投与 7 日目	7	6,233.0±1,707.8	35,536.0±9,738.8	2.0 [1.0, 3.0]	—
	投与 15 日目	7	6,478.0±1,197.8	36,929.1±6,799.0	2.0 [1.0, 6.0]	58.9±3.9

平均値±標準偏差、—: データなし

a) 中央値 [最小値, 最大値]

薬力学的効果について、糞便中の総脂肪量の投与 1～15 日目朝投与直前までの累積排泄量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群⁷⁶34,208.7±6,092.5mg（6 例）、本薬 7.5mg 群 72,100.0±18,031.6mg（5 例）、30mg 群 163,497.3±43,657.4mg（6 例）、120mg 群 209,235.4±55,480.6mg（8 例）、240mg 食直後投与群 216,744.1±60,649.8mg（7 例）及び 240mg 食直前投与群 130,117.8±37,901.4mg（8 例）であった。

(5) 薬物動態に及ぼす加齢の影響を検討した臨床試験（5.3.3.3-1：試験番号 ATL-962/CPH-020 <20 年 月～20 年 月>）

20～35 歳及び 65 歳以上の健康成人男性（目標症例数 24 例：プラセボ群 8 例及び本薬群 16 例）を対象に、本薬経口投与時の本薬の薬物動態及び安全性に与える加齢の影響を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 120mg を 1 日 3 回^{73,77}毎食直後に 15 日間経口投与することとされた。

総投与症例 24 例（プラセボ群 8 例〈高齢者及び非高齢者各 4 例〉及び本薬群 16 例〈高齢者及び非高齢者各 8 例〉）全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象により投与中止となった 2 例（高齢者 2 例〈プラセボ群 1 例及び本薬群 1 例〉）を除く 22 例⁷⁸が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は高齢者のプラセボ群 50.0%（2/4 例）及び本薬群 75.0%（6/8 例）に、非高齢者の本薬群 87.5%（7/8 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は高齢者の本薬群 25.0%（2/8 例）及び非高齢者の本薬群 87.5%（7/8 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、「血中トリグリセリド増加」（高齢者の本薬群 2 例、高齢者のプラセボ群 1 例）、「脂肪便」（高齢者の本薬群 1 例、非高齢者の本薬群 7 例）及び「ALT 増加」（高齢者の本薬群 1 例、非高齢者の本薬群 3 例）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬の未変化体及び代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の血漿中濃度及び尿中排泄率が検討された。未変化体の血漿中濃度及び尿中濃度はいずれの投与群及び時点においても定量下限未満であった。ATL-1143 及び ATL-1277 の血漿中濃度は表 19 のとおりであった。また、ATL-1143 の尿中濃度はいずれの群及び時点で定量下限未満であり、ATL-1277 の投与 384 時間後（最終投与 48 時間後）までの投与量（未変化体換算値）に対する累積尿中排泄率（平均値±標準偏差）は高齢者で 8.3±1.7%及び非高齢者で 8.3±3.3%であった。

⁷⁶ 食直後投与群のみ

⁷⁷ 本薬群の 1 日投与量として 360mg

⁷⁸ 血漿中濃度の解析に関しては、検査・観察不備があった本薬群の高齢者 1 例を除く 21 例が薬物動態解析対象集団とされた。

<表 19 高齢者及び非高齢者における、本薬反復経口投与時の各代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の薬物動態パラメータ>

測定物質	測定時点		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-6h} (ng・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
ATL-1143	投与 1 日目	高齢者	6	168.0±64.8	408.7±241.4	6.0 [4.0, 6.0]	—
		非高齢者	8	79.6±68.7	228.1±189.7	6.0 [6.0, 6.0] ^{b)}	—
	投与 7 日目	高齢者	6	404.3±256.2	2,064.0±1,321.0	6.0 [3.0, 6.0]	—
		非高齢者	8	435.3±209.5	2,330.0±1,187.3	4.0 [2.0, 6.0]	—
	投与 15 日目	高齢者	6	388.5±367.9	2,163.5±2,167.4	4.0 [3.0, 6.0]	13.6±2.7
		非高齢者	8	435.9±163.2	2,219.0±962.1	6.0 [3.0, 6.0]	13.6±2.7
ATL-1277	投与 1 日目	高齢者	6	538.8±302.1	1,314.0±954.6	6.0 [6.0, 6.0]	—
		非高齢者	8	459.0±135.7	1,353.7±425.4	6.0 [4.0, 6.0]	—
	投与 7 日目	高齢者	6	7,686.0±1,684.9	43,937.8±8,886.4	6.0 [2.0, 6.0]	—
		非高齢者	8	6,984.3±2,691.1	40,700.9±16,051.8	5.0 [1.0, 6.0]	—
	投与 15 日目	高齢者	6	10,173.2±2,530.8	59,017.0±14,336.3	3.0 [1.0, 4.0]	65.7±9.9
		非高齢者	8	7,816.3±2,857.4	45,393.1±16,145.5	3.5 [1.0, 6.0]	59.1±5.2

平均値±標準偏差、—：データなし

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) n=6

(6) ピオグリタゾン、カンデサルタン、アトルバスタチン、グリメピリド及びアムロジピンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-1：試験番号 ATL-962/CPH-010 <2011 年 11 月～2012 年 11 月>）

20～35 歳の健康成人男性（目標症例数 70 例：プラセボ群 20 例及び各本薬群 10 例）を対象に、本薬反復経口投与時に本薬がピオグリタゾン、カンデサルタン、アトルバスタチン、グリメピリド及びアムロジピンの薬物動態及び安全性に与える影響を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、表 20 に従って投与することとされた。

<表 20 用法・用量>

投与群	投与期	用法・用量
ピオグリタゾン群	Day1～10（単独投与期）	ピオグリタゾン 30mg 1 日 1 回朝食直後投与
	Day11～17（併用投与期）	ピオグリタゾン 30mg 1 日 1 回朝食直後投与 本薬 120mg 又はプラセボ 1 日 3 回毎食直後投与
カンデサルタン群	Day1～10（単独投与期）	カンデサルタン 8mg 1 日 1 回朝食直後投与
	Day11～17（併用投与期）	カンデサルタン 8mg 1 日 1 回朝食直後投与 本薬 120mg 又はプラセボ 1 日 3 回毎食直後投与
アトルバスタチン群	Day1～7（単独投与期）	アトルバスタチン 10mg 1 日 1 回朝食直後投与
	Day8～14（併用投与期）	アトルバスタチン 10mg 1 日 1 回朝食直後投与 本薬 120mg 又はプラセボ 1 日 3 回毎食直後投与
グリメピリド群	Day1（単独投与期）	グリメピリド 1mg 1 日 1 回朝食直後投与
	Day2～7（単独投与期）	本薬 120mg 又はプラセボ 1 日 3 回毎食直後投与
	Day8（併用投与期）	グリメピリド 1mg 1 日 1 回朝食直後投与 本薬 120mg 又はプラセボ 1 日 3 回毎食直後投与
アムロジピン群	Day1～10（単独投与期）	アムロジピン 5mg 1 日 1 回朝食直後投与
	Day11～17（併用投与期）	アムロジピン 5mg 1 日 1 回朝食直後投与 本薬 120mg 又はプラセボ 1 日 3 回毎食直後投与

各群において、プラセボ又は本薬が投与された症例 70 例（各群 14 例〈本薬併用群各 10 例及びプラセボ併用群各 4 例〉）全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象（2 例〈ピオグリタゾン/本薬併用群 1 例及びアトルバスタチン/プラセボ併用群 1 例〉）及び同意撤回（1 例〈カンデサルタン/本薬併用群 1 例〉）により投与中止となった 3 例を除く 67 例中、データが得られた症例について薬物動態が解析された。

安全性について、有害事象はピオグリタゾン群 35.7% (5/14 例) (単独投与期 7.1% (1/14 例) 及び本薬併用期 40.0% (4/10 例))、カンデサルタン群 35.7% (5/14 例) (単独投与期 7.1% (1/14 例)、本薬併用期 30.0% (3/10 例) 及びプラセボ併用期 50.0% (2/4 例))、アトルバスタチン群 78.6% (11/14 例) (単独投与期 7.1% (1/14 例)、本薬併用期 80.0% (8/10 例) 及びプラセボ併用期 50.0% (2/4 例))、グリメピリド群 50.0% (7/14 例) (単独投与期 7.1% (1/14 例)、本薬併用期 20.0% (2/10 例)、本薬併用期 30.0% (3/10 例) 及びプラセボ単独投与期 50.0% (2/4 例)) 及びアムロジピン群 57.1% (8/14 例) (単独投与期 21.4% (3/14 例) 及び本薬併用期 60.0% (6/10 例)) に認められた。本薬併用時に 2 例以上に認められた有害事象は「脂肪便」、「ALT 増加」であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬と併用した各薬剤の未変化体又は代謝物の血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} 及び $AUC_{0-t_{lq}}$) の単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値比⁷⁹、及びカンデサルタン群、グリメピリド群及びアムロジピン群における累積尿中排泄率は表 21 及び表 22 のとおりであった。

＜表 21 各薬剤の血漿中薬物動態パラメータへ及ぼす本薬の影響＞

併用薬剤	測定物質	例数	C_{max}	$AUC_{0-t_{lq}}$ ^{a)}
ピオグリタゾン	未変化体	9	1.028 [0.794, 1.331]	1.018 [0.841, 1.232]
	代謝物 A	9	1.126 [0.919, 1.379]	1.108 [0.829, 1.482]
	代謝物 B	9 ^{b)}	0.993 [0.882, 1.118]	1.020 [0.938, 1.109]
	代謝物 C	9	1.094 [0.996, 1.202]	1.008 [0.917, 1.108]
カンデサルタン	代謝物 D	8	0.979 [0.894, 1.071]	0.948 [0.876, 1.027]
	代謝物 E	8	1.007 [0.919, 1.103]	0.974 [0.903, 1.049]
アトルバスタチン	未変化体	10	0.977 [0.839, 1.138]	0.904 [0.857, 0.954]
	代謝物 F	10	0.981 [0.790, 1.218]	1.237 [1.001, 1.529]
	代謝物 G	10	0.888 [0.749, 1.053]	0.965 [0.911, 1.022]
グリメピリド	未変化体	10	0.865 [0.790, 0.948]	0.889 [0.835, 0.947]
	代謝物 H	10	0.967 [0.851, 1.098]	0.924 [0.885, 0.965]
	代謝物 I	10	1.033 [0.934, 1.142]	1.018 [0.946, 1.095]
アムロジピン	未変化体	7	1.039 [0.974, 1.110]	0.975 [0.924, 1.028]

単独投与期に対する併用投与期の幾何平均値比 (点推定値 [90%信頼区間])

a) 0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時点までの AUC

b) Day10 の t_{max} が投与前であった 1 例は C_{max} が欠測とされた

＜表 22 各薬剤の累積尿中排泄率へ及ぼす本薬の影響＞

併用薬剤	測定物質		例数	本薬投与 24 時間までの 累積尿中排泄率 ^{a)}
カンデサルタン	代謝物 D	単独時 (Day10)	9	8.5±1.5
		併用時 (Day17)	9	7.5±1.2
	代謝物 E	単独時 (Day10)	9	2.4±0.8
		併用時 (Day17)	9	2.3±0.7
グリメピリド	代謝物 H	単独時 (Day1)	10	29.3±3.9
		併用時 (Day8)	10	28.2±3.0
	代謝物 I	単独時 (Day1)	10	18.4±2.6
		併用時 (Day8)	10	17.5±2.3
アムロジピン	未変化体	単独時 (Day10)	10	9.1±1.9
		併用時 (Day17)	10	10.0±2.8

平均値±標準偏差

a) 投与量 (未変化体換算値) に対する割合 (%)

(7) QT/QTc 間隔への影響を検討した臨床試験 (5.3.3.1-4: 試験番号 ATL-962/CPH-030 <20

⁷⁹ 各投与期における最終投与後の薬物動態パラメータから算出した。

年■月～20■年■月＞)

20～45 歳の健康成人（目標症例数 168 例：プラセボ群 42 例、本薬群各 42 例、モキシフロキサシン（以下、「MFLX」）群 42 例）を対象に、本薬反復経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検（陽性対照のみ非盲検）試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 120mg 又は 240mg を 1 日 3 回⁸⁰毎食直後に 5 日間経口投与することとされ、陽性対照である MFLX 群については、プラセボを 1 日 3 回毎食直後に 4 日間反復経口投与した後、5 日目に MFLX 400mg を朝食後に単回経口投与し、昼及び夕食後に再度プラセボを経口投与することとされた。

総投与症例 168 例（各群 42 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値について、プラセボ群と本薬 120mg 群又は 240mg 群の群間差の両側 90%信頼区間の上限が、全ての測定時点で 10ms を下回ったことから陰性と判断された。また、陽性対照とした MFLX 群では、同様に QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値について、プラセボ群との群間差の両側 90%信頼区間の下限が全ての測定時点で 0ms を超えたことから分析感度があると判断された。

(8) メトホルミンとの薬物相互作用試験（5.3.3.4-2：試験番号 ATL-962/174/CL（参考資料）＜20■年■月～20■年■月＞）

18～60 歳の健康成人（目標症例数 20 例）を対象に、本薬反復経口投与時に本薬がメトホルミンの薬物動態に与える影響及びメトホルミンが本薬の各代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の薬物動態に与える影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、Day1～4（メトホルミン単独投与期）はメトホルミン 500mg を 1 日 3 回^{81,82}毎食直後に 4 日間経口投与、Day5～18（本薬単独投与期）は本薬 120mg を 1 日 3 回⁷⁷（毎食直後に 14 日間経口投与、Day19～22（併用投与期）は本薬 120mg 及びメトホルミン 500mg を 1 日 3 回^{77, 82, 83}毎食直後に 4 日間経口投与することとされた。

総投与症例 21 例のうち、第 1 期にメトホルミンに対する忍容性が認められず投与中止となった 1 例を除く 20 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）及びメトホルミンの血漿中濃度が検討された。本薬及びメトホルミンの各単独投与時に対する併用投与時の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-6h}）の各幾何平均値比⁷⁹は表 23 及び表 24 のとおりであった。

⁸⁰ 本薬群の 1 日投与量として 360mg 又は 720mg

⁸¹ 4 日目は 1 回投与

⁸² メトホルミンの 1 日投与量として 1,500mg

⁸³ 22 日目は 1 回投与

＜表 23 本薬の各代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の血漿中薬物動態パラメータに及ぼすメトホルミンの影響＞

測定物質	C _{max}	AUC _{0-6h}
ATL-1143	1.792 [1.311, 2.449]	1.847 [1.384, 2.465]
ATL-1277	1.409 [1.246, 1.593]	1.403 [1.241, 1.580]

n=20

本薬単独投与期に対する併用投与期の幾何平均値比（点推定値 [90%信頼区間]）

＜表 24 メトホルミンの血漿中薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響＞

測定物質	C _{max}	AUC _{0-6h}
メトホルミン	1.125 [1.033, 1.225]	1.148 [1.069, 1.233]

n=20

メトホルミン単独投与期に対する併用投与期の幾何平均値比（点推定値 [90%信頼区間]）

(9) レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬との薬物相互作用試験 (5.3.3.4-3: 試験番号 ATL-962/103/CL (参考資料) <20 年 月～20 年 月>)

18～45 歳のレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬（以下、「OCP」）を少なくとも 3 ヶ月間服用している健康成人女性（目標症例数 24 例）を対象に、本薬反復経口投与時における黄体形成ホルモン（以下、「LH」）、卵胞刺激ホルモン（以下、「FSH」）及びプロゲステロンの各血清中濃度への影響を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、5 周期の月経周期において、月経周期 I 及び II を治療期 1、月経周期 III 及び IV を治療期 2 とし、表 25 に従って投与することとされた。なお、治療期 1 で本薬を投与された被験者は治療期 2 でプラセボを投与し、治療期 1 でプラセボを投与された被験者は治療期 2 で本薬を投与することとされた。

＜表 25 用法・用量＞

治療期	月経周期	投与期	用法・用量
1	I	Day 1～14	OCP1 日 1 回投与
		Day 15～21	OCP1 日 1 回投与 本薬又はプラセボ 1 日 3 回毎食時投与
		Day 22～28	本薬又はプラセボ 1 日 3 回毎食時投与
2	II	Day 1～21	OCP1 日 1 回投与 本薬又はプラセボ 1 日 3 回毎食時投与
		Day 1～14	OCP1 日 1 回投与
		Day 15～21	OCP1 日 1 回投与 本薬又はプラセボ 1 日 3 回毎食時投与
	III	Day 22～28	本薬又はプラセボ 1 日 3 回毎食時投与
		Day 1～21	OCP1 日 1 回投与 本薬又はプラセボ 1 日 3 回毎食時投与
事後検査	V	Day1～21	OCP1 日 1 回投与

総投与症例 24 例全例が薬力学的作用解析対象集団とされた。

薬力学的作用について、LH 及び FSH の血清中濃度並びにプロゲステロンの血清中濃度は表 26 及び表 27 のとおりであった。

<表 26 血清中 LH 及び FSH 濃度 (mIU/mL) >

	月経周期Ⅱ又はⅣでの日数	OCP/プラセボ併用投与	OCP/本薬併用投与
LH (mIU/mL) ^{a)}	Day 5	2.000 [0.08, 6.70]	2.540 [0.07, 9.59]
	Day 6	1.870 [0.07, 6.65] ^{c)}	2.540 [0.07, 7.78] ^{c)}
	Day 7	1.170 [0.07, 6.34]	2.260 [0.07, 9.33] ^{c)}
	Day 8	1.825 [0.08, 4.83]	2.170 [0.07, 6.80] ^{c)}
FSH (mIU/mL) ^{b)}	Day 5	3.645±1.621	3.944±1.666
	Day 6	3.210±1.695 ^{c)}	3.580±1.597 ^{c)}
	Day 7	2.709±1.474	3.023±1.597 ^{c)}
	Day 8	2.541±1.398	2.642±1.492 ^{c)}

n=24

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 平均値±標準偏差、c) n=23

<表 27 血清中プロゲステロン濃度 (ng/mL) >

月経周期Ⅱ及びⅣでの日数	OCP/プラセボ併用投与	OCP/本薬併用投与
Day 19	0.200 [0.10, 0.30]	0.200 [0.10, 0.40]
Day 20	0.200 [0.10, 0.40]	0.200 [0.10, 0.30] ^{a)}
Day 21	0.200 [0.10, 0.30]	0.150 [0.10, 0.30]

n=24、中央値 [最小値, 最大値]

a) n=23

また、薬物動態について、レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールの血清中濃度、並びに本薬の未変化体及び代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の血漿中及び尿中濃度は表 28 及び表 29 のとおりであった。

<表 28 OCP の血清中濃度>

測定物質	月経周期Ⅱ及びⅣでの日数	OCP/プラセボ併用投与 (ng/mL)	OCP/本薬併用投与 (ng/mL)
レボノルゲストレル (pmol/L)	Day 5	9,881.90 [3,716.7, 22,596.9]	11,663.90 [3,119.4, 43,317.5]
	Day 8	11,310.75 [3,356.1, 41,294.3]	13,546.15 [3,586.1, 38,054.7]
	Day 21	12,836.00 [3,769.4, 37,208.8]	14,843.90 [4,444.3, 33,771.4]
エチニルエストラジオール (pg/mL)	Day 5	343.30 [163.0, 608.8]	324.85 [139.5, 680.0]
	Day 8	346.50 [144.8, 619.7]	343.60 [156.8, 668.4]
	Day 21	349.05 [154.1, 721.8]	370.50 [153.0, 571.9]

n=24、中央値 [最小値, 最大値]

<表 29 本薬の未変化体及び各代謝物 (ATL-1143 及び ATL-1277) の血漿中及び尿中濃度>

	測定物質	OCP/プラセボ併用投与 ^{a)}	OCP/本薬併用投与 ^{b)}
血漿中 (ng/mL)	未変化体	BLQ	BLQ
	ATL-1143	680.0±738.0	417.9±473.8
	ATL-1277	5,077.7±1,917.4	4,691.2±2,031.0
尿中 (ng/mL)	未変化体	BLQ	BLQ
	ATL-1143	BLQ	BLQ
	ATL-1277	12,567.8±9,487.5	11,463.4±9,031.4

n=24、平均値±標準偏差

BLQ: 定量下限未満

a) 月経周期Ⅰ又はⅢの 28 日目

b) 月経周期Ⅱ又はⅣの 21 日目

<審査の概略>

(1) 薬物相互作用について

申請者は、本薬と他剤との間で薬物相互作用が生じる可能性について以下のように説明している。

本薬の投与対象は、「2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症」であり、合併症である 2 型糖尿病及び脂質異常症の治療薬が使用されている可能性が高いため、それぞれの治療薬に対する薬物相互作用を検討した。また、高血圧は肥満に伴い頻度が増加することが報告されて

いることから、高血圧治療薬についても薬物相互作用を検討した。

国内で実施した薬物相互作用試験（ATL-962/CPH-010）で検討した薬剤の選択は、試験開始当時（2011年）のレセプト処方数⁸⁴に基づき、[] 糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬及び高血圧治療薬を選定した。糖尿病治療薬については [] 品目の中から、SU 剤の中で最も [] グリメピリド及びそれ以外の薬剤で [] ピオグリタゾンを選択した。ボグリボースは通常用量の 10 倍量を投与した場合でも血漿中及び尿中に検出されないこと、メトホルミンは海外で実施した薬物相互作用試験（ATL-962/174/CL）で検討されていたことから、ATL-962/CPH-010 試験では検討しなかった。脂質異常症治療薬については、[] 品目の中から、[] 品目を占めるスタチン系薬剤の中から最も [] アトルバスタチンを選択した。それ以外の薬剤としてニコチン酸が含まれていたものの、[] [] ことから検討しなかった。高血圧治療薬については、[] 品目の中から [] 品目を占める Ca 拮抗薬及びアンジオテンシン受容体遮断薬（以下、「ARB」）としてそれぞれ [] アムロジピン及びカンデサルタンを選択した。その他の薬剤としてフロセミドも含まれていたが、[] [] ことから検討しなかった。

以上の [] 剤を用いて実施した ATL-962/CPH-010 試験においては、いずれの薬剤の薬物動態にも、本薬併用投与による臨床的に意義のある変化は認められなかった。

また、ATL-962/174/CL 試験においても、メトホルミンの薬物動態に本薬併用投与による影響は認められなかった。一方、本薬の代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 の血漿中濃度は、メトホルミン併用投与によりそれぞれ約 80% 及び 40% 増加した。しかしながら、ATL-1143 の血漿中濃度が著しく増加した 3 例及び ATL-1277 の血漿中濃度が著しく増加した 2 例において、血漿中濃度の増加に関連した有害事象プロファイルの変化は認められなかったこと、また、国内臨床試験 3 試験（第Ⅱ相用量設定試験〈ATL-962/CCT-001〉、第Ⅲ相検証試験〈ATL-962/CCT-002〉及び第Ⅲ相一般臨床試験〈ATL-962/OCT-001〉）を併合解析した結果、本薬 120mg 群におけるメトホルミン併用例及び非併用例の有害事象の発現割合は、それぞれ 88.4%（160/181 例）及び 93.2%（164/176 例）であり、ほぼ同程度であったことから、臨床的に意義のある変化ではないと考えた。

レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含有する OCP と本薬との薬物相互作用を検討した海外薬物相互作用試験（ATL-962/103/CL）では、本薬併用投与による臨床的に意義のある変化は認められなかった。

なお、シクロスポリン、レボチロキシン、ワルファリンとの併用については、類薬の Orlistat での注意喚起を踏まえ、添付文書で併用注意として注意喚起する予定である。

機構は、ATL-962/CPH-010 試験で検討された各薬剤について、各薬剤が本薬（特に代謝物）の薬物動態へ及ぼす影響について検討していない理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の未変化体については、国内で実施した各臨床薬理試験において血漿中濃度はいずれも

⁸⁴ IMS JAPAN 株式会社の調査に基づく

定量下限未満であり、尿中においても検出されなかったことから、検討は不要と考えた。一方、本薬の代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）については血漿に検出されるものの、いずれも薬理作用を有さず、本薬は未変化体が消化管内で薬理作用を発揮する薬剤であることから、有効性の観点を踏まえて詳細な検討は実施しなかった。

ただし、ATL-962/CPH-010 試験において各薬剤との併用投与時における代謝物のトラフ値については測定しており、その結果は表 30 のとおりであった。ATL-962/CPH-010 試験と同様に、毎食直後に本薬 120mg を 1 日 3 回経口投与した第 I 相反復投与試験（ATL-962/CPH-003）との間で血漿中トラフ濃度値に大きな違いはなかった。

＜表 30 本薬 120mg 群における各代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の血漿中濃度のトラフ値＞

試験番号	併用薬剤	投与後時点	例数	ATL-1143 (ng/mL)	ATL-1277 (ng/mL)
ATL-962/CPH-010	ピオグリタゾン併用	Day17	9	326.9±185.2	5,403.2±1,224.3
	カンデサルタン併用	Day17	8	479.9±381.1	6,230.4±2,857.8
	アトルバスタチン併用	Day14	10	208.4±130.5	6,863.8±2,033.0
	グリメピリド併用	Day8	10	313.2±104.7	5,902.3±1,843.2
	アムロジピン併用	Day17	7	360.7±186.3	7,564.0±3,221.4
ATL-962/CPH-003	なし	Day14	8	407.6±175.7	7,547.0±2,173.9

また、ATL-962/CPH-010 試験において検討していない糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬及び高血圧治療薬と薬物相互作用が生じる可能性については、以下のように考える。

非臨床薬物動態試験において、本薬の未変化体及び代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の CYP 阻害作用を検討した結果、ATL-1143 は CYP2C9 に対し弱い阻害作用を示したものの、その他の CYP 分子種に対してほとんど阻害作用は示さず、未変化体及び ATL-1277 では全ての CYP に対してほとんど阻害作用を示さなかった。また、いずれも CYP3A の誘導作用は認められなかった。さらに、本薬は肝代謝型あるいは腎排泄型の薬剤ではないと考えられることも踏まえると、本薬がその他の併用薬剤の肝代謝及び腎排泄に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

また、未変化体及び代謝物が血漿タンパク結合に及ぼす影響を検討した試験（「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞（5）薬物動態学的薬物相互作用」の項参照）においても、血漿タンパク質への薬物の競合結合を介した薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられた。さらに、P-glycoprotein（以下、「P-gp」）や Organic anion transporting polypeptide（以下、「OATP1B1」）に対する阻害作用も示さなかったことから、これらを介した薬物相互作用が生じる可能性も低いと考えられた。

以上より、本薬が併用薬剤に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は経口投与後、代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）として全身循環に移行すると考えられることから、国内で実施した薬物相互作用試験（ATL-962/CPH-010）においては、本来であれば本薬がピオグリタゾン等の各薬剤の薬物動態に及ぼす影響のみを検討するのではなく、ピオグリタゾン等の各薬剤が本薬の代謝物の薬物動態に及ぼす影響についても詳細に検討すべ

きであったと考える。ただし、ATL-962/CPH-010 試験において各代謝物（ATL-1143 及び ATL-1277）の血漿中トラフ濃度が測定されており、単独投与時と比べて各薬剤併用時に増加するような傾向は認められていないことを踏まえると、これら検討された薬剤について、本薬と各薬剤間で薬物相互作用に関する大きな懸念はないと考える。一方、メトホルミンと本薬の薬物相互作用については、海外薬物相互作用試験（ATL-962/174/CL）において、メトホルミンと併用することにより本薬の代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 の血漿中濃度の増加が認められている。血漿中濃度の増加と関連した有害事象は認められてはいないものの、添付文書の薬物動態の項において情報提供する必要があると考える。

また、シクロスポリン、レボチロキシン、ワルファリンとの併用については、類薬の状況を踏まえて注意喚起することは適当と考える。その他の検討されていないその他の薬剤については、申請者が説明しているように、本薬の薬物動態を踏まえると、現時点で薬物相互作用による重大な懸念が認められる可能性は低いと考えるが、製造販売後調査において併用薬の影響について引き続き情報収集し、検討する必要があると考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 10 試験の成績が提出された。

（1）臨床薬理試験

「（ii）臨床薬理試験成績の概要」に記載した臨床試験 6 試験が安全性の評価に用いられた。試験の概略及び安全性については、「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

（2）第Ⅱ相用量設定試験（5.3.5.1-1：試験番号 ATL-962/CCT-001 <20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上で食事療法及び運動療法を実施しても体重減少がみられない 2 型糖尿病⁸⁵及び脂質代謝異常⁸⁶を合併する肥満症患者⁸⁷（表 31 参照）（目標症例数 450 例：各群 90 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性に関する用量反応関係を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 80 施設で実施された。

<表 31 主な選択基準>

以下のすべてを満たす者

1. 対照観察期開始時（治療期開始 12 週前）及び対照観察期終了時（治療期開始時）の Body mass index（以下、「BMI」）が 25kg/m²以上の者
2. 対照観察期開始 8 週後（治療期開始 4 週前）の内臓脂肪面積が 100cm²以上の者
3. 2 型糖尿病と診断され、対照観察期開始時の HbA1c（JDS）が 6.5%以上、9.0%未満の者
4. 脂質代謝異常として、対照観察期開始時の空腹時血清脂質が下記のいずれかを満たす者
 高コレステロール血症：総コレステロール（以下、「TC」）≥220mg/dL
 高 LDL コレステロール血症：LDL-コレステロール（以下、「LDL-C」）≥140mg/dL
 低 HDL コレステロール血症：HDL-コレステロール（以下、「HDL-C」）<40mg/dL
 高トリグリセリド血症：トリグリセリド（以下、「TG」）≥150mg/dL
5. 少なくとも対照観察期開始時より食事療法、運動療法（実施可能な場合）を実施しており、対照観察期開始時から対照観察期終了時までの体重の減少率が 5.0%未満の者

⁸⁵ 日本糖尿病学会「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2004」を参考に設定

⁸⁶ 日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版」に基づく

⁸⁷ 日本肥満学会「肥満症治療ガイドライン 2005」に基づく

用法・用量は、12週間の対照観察期の後、治療期としてプラセボ、本薬 15mg、30mg、60mg 又は 120mg を 1 日 3 回⁸⁸毎食直後に 24 週間経口投与することとされた。また、4 週間の後観察期が設定された。

総投与症例 463 例（プラセボ群 98 例、本薬 15mg 群 89 例、30mg 群 93 例、60mg 群 94 例及び 120mg 群 89 例）全例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治療期終了時（24 週時、last observation carried forward⁸⁹、以下、「LOCF」）の体重変化率は表 32 のとおりであり、5 群間に統計学的⁹⁰に有意な用量反応関係が認められた（ $p < 0.001$ 〈片側 p 値〉）、プラセボ群、15mg 群、30mg 群、60mg 群及び 120mg 群に対し、分散分析モデルの下、〈2,1,0,-1,-2〉の対比係数を用いた対比検定、有意水準片側 2.5%）。また、120mg 群、60mg 群及び 30mg 群についてはプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められたが、15mg 群についてはプラセボ群との間に有意な差は認められなかった（それぞれ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.007$ 及び $p = 0.099$ 〈両側 p 値〉）、いずれも分散分析モデルの下、対比係数⁹¹を用いた対比検定、有意水準両側 5%）。

＜表 32 治療期終了時の体重変化率に関する結果＞

	プラセボ群 (98 例)	15mg 群 (89 例)	30mg 群 (93 例)	60mg 群 (94 例)	120mg 群 (89 例)
対照観察期終了時の 体重 (kg)	81.06±16.25	80.73±17.86	80.20±15.48	78.62±14.94	77.69±14.09
治療期終了時 (24 週時 LOCF) の 体重 (kg)	80.40±16.02	79.68±18.26	78.76±15.56	76.98±14.56	75.85±14.23
体重変化率 ^{a)} (%)	-0.78±2.42	-1.43±2.54	-1.83±2.91	-2.09±2.71	-2.42±2.84
傾向性の検定 ^{b),d)} (片側 p 値)	$p < 0.001$				
プラセボ群との差 (%) [95%信頼区間]		-0.65 [-1.37, 0.07]	-1.05 [-1.81, -0.29]	-1.31 [-2.04, -0.58]	-1.64 [-2.40, -0.88]
対比較 ^{c),d)} (両側 p 値)		$p = 0.099$	$p = 0.007$	$P < 0.001$	$p < 0.001$

平均値±標準偏差

a) (治療期終了時の体重－対照観察期終了時の体重) / 対照観察期終了時の体重×100

b) プラセボ群、15mg 群、30mg 群、60mg 群及び 120mg 群に対し、分散分析モデルの下、〈2,1,0,-1,-2〉の対比係数を用いた対比検定、有意水準片側 2.5%

c) 分散分析モデルの下、対比係数（脚注 91）を用いた対比検定、有意水準両側 5%

d) 検定の多重性の調整は脚注 90 参照

安全性について、有害事象はプラセボ群 78.6%（77/98 例）、15mg 群 76.4%（68/89 例）、30mg 群 80.6%（75/93 例）、60mg 群 87.2%（82/94 例）及び 120mg 群 87.6%（78/89 例）に認められ、副作用はプラセボ群 19.4%（19/98 例）、15mg 群 24.7%（22/89 例）、30mg 群 37.6%（35/93 例）、60mg 群 48.9%（46/94 例）及び 120mg 群 51.7%（46/89 例）に認められた。いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表 33 及び表 34 のとおりであった。

⁸⁸ 本薬の 1 日投与量としてそれぞれ 45mg、90mg、180mg 又は 360mg

⁸⁹ 欠測を最終時に測定されたデータで補完

⁹⁰ 5 群間に統計学的に有意な用量反応関係が認められた場合にプラセボ群と 120mg 群の比較を行い、有意差が認められた場合に、プラセボ群と 60mg 群の比較を行うこととされた。さらにプラセボ群と 60mg 群の間に有意差が認められた場合にプラセボ群と 30mg 群の比較を行い、有意差が認められた場合に、プラセボ群と 15mg 群の比較を行うこととされた。

⁹¹ プラセボ群と 120mg 群の対比較では (-1,0,0,0,1)、プラセボ群と 60mg 群の対比較では (-1,0,0,1,0)、プラセボ群と 30mg 群の対比較では (-1,0,1,0,0)、プラセボ群と 15mg 群の対比較では (-1,1,0,0,0) の対比係数がそれぞれ用いられた。

＜表 33 いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (98 例)		15mg 群 (89 例)		30mg 群 (93 例)		60mg 群 (94 例)		120mg 群 (89 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	78.6%	77	76.4%	68	80.6%	75	87.2%	82	87.6%	78
下痢	11.2%	11	15.7%	14	15.1%	14	33.0%	31	37.1%	33
鼻咽頭炎	23.5%	23	27.0%	24	22.6%	21	36.2%	34	29.2%	26
脂肪便	0.0%	0	4.5%	4	11.8%	11	13.8%	13	15.7%	14
血中 CPK 増加	4.1%	4	1.1%	1	0.0%	0	3.2%	3	7.9%	7
ALT 増加	4.1%	4	2.2%	2	2.2%	2	4.3%	4	6.7%	6
背部痛	4.1%	4	3.4%	3	1.1%	1	2.1%	2	6.7%	6
転倒	4.1%	4	5.6%	5	1.1%	1	6.4%	6	5.6%	5
AST 増加	4.1%	4	2.2%	2	0.0%	0	2.1%	2	5.6%	5
膀胱炎	3.1%	3	1.1%	1	2.2%	2	1.1%	1	5.6%	5
悪心	0.0%	0	1.1%	1	3.2%	3	3.2%	3	4.5%	4
γ-GTP 増加	1.0%	1	1.1%	1	1.1%	1	0.0%	0	4.5%	4
頭痛	4.1%	4	2.2%	2	3.2%	3	5.3%	5	3.4%	3
上気道の炎症	9.2%	9	6.7%	6	9.7%	9	2.1%	2	3.4%	3
带状疱疹	2.0%	2	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	1	3.4%	3
末梢性浮腫	2.0%	2	2.2%	2	1.1%	1	3.2%	3	2.2%	2
咽頭炎	5.1%	5	5.6%	5	3.2%	3	2.1%	2	2.2%	2
気管支炎	4.1%	4	1.1%	1	3.2%	3	2.1%	2	2.2%	2
腹痛	3.1%	3	3.4%	3	0.0%	0	1.1%	1	2.2%	2
m-AST 増加	3.1%	3	2.2%	2	0.0%	0	1.1%	1	2.2%	2
便秘	4.1%	4	2.2%	2	2.2%	2	5.3%	5	1.1%	1
胃不快感	3.1%	3	0.0%	0	0.0%	0	3.2%	3	1.1%	1
事故	1.0%	1	1.1%	1	3.2%	3	2.1%	2	1.1%	1
関節痛	6.1%	6	1.1%	1	2.2%	2	1.1%	1	1.1%	1
臨床検査異常	3.1%	3	1.1%	1	1.1%	1	0.0%	0	1.1%	1
湿疹	2.0%	2	2.2%	2	2.2%	2	4.3%	4	0.0%	0
腹部膨満	0.0%	0	3.4%	3	3.2%	3	3.2%	3	0.0%	0
痔核	1.0%	1	0.0%	0	1.1%	1	3.2%	3	0.0%	0
歯肉炎	0.0%	0	1.1%	1	3.2%	3	2.1%	2	0.0%	0
高血圧	1.0%	1	1.1%	1	4.3%	4	1.1%	1	0.0%	0
白内障	1.0%	1	3.4%	3	0.0%	0	1.1%	1	0.0%	0
変色便	0.0%	0	0.0%	0	3.2%	3	0.0%	0	0.0%	0

MedDRA/J ver.10.1

＜表 34 いずれかの群で 3.0%以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (98 例)		15mg 群 (89 例)		30mg 群 (93 例)		60mg 群 (94 例)		120mg 群 (89 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	19.4%	19	24.7%	22	37.6%	35	48.9%	46	51.7%	46
下痢	7.1%	7	11.2%	10	15.1%	14	28.7%	27	36.0%	32
脂肪便	0.0%	0	4.5%	4	11.8%	11	13.8%	13	15.7%	14
ALT 増加	3.1%	3	1.1%	1	0.0%	0	3.2%	3	4.5%	4
γ-GTP 増加	1.0%	1	1.1%	1	0.0%	0	0.0%	0	4.5%	4
悪心	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	1	3.2%	3	3.4%	3
AST 増加	2.0%	2	1.1%	1	0.0%	0	1.1%	1	3.4%	3
便秘	1.0%	1	1.1%	1	0.0%	0	3.2%	3	0.0%	0
腹部膨満	0.0%	0	2.2%	2	3.2%	3	2.1%	2	0.0%	0

MedDRA/J ver.10.1

死亡例は 15mg 群で 1 例（「脳梗塞」）に認められたが、治験薬との因果関係は関連なしとされた。死亡例以外の重篤な有害事象はプラセボ群 2.0%（2/98 例：「痔核」及び「膀胱新生物」各 1 例）、15mg 群 2.2%（2/89 例：「てんかん」及び「急性腎盂腎炎・尿管結石・腎結石症」各 1 例）、30mg 群 2.2%（2/93 例：「間質性肺疾患」及び「痔核」各 1 例）、60mg 群 5.3%（5/94 例：「鼻嚢胞」、「胃腸潰瘍・腹膜炎・虫垂炎・出血性腸炎・イレウス・カテーテル関連感染」、「転倒」、「脳梗塞」及び「網膜出血」各 1 例）及び 120mg 群 5.6%（5/89 例：「帯

状疱疹」2例、「脳幹梗塞」、「喉頭浮腫・急性扁桃炎」及び「転倒」各1例)に認められ、60mg群の「胃腸潰瘍・腹膜炎・虫垂炎・出血性腸炎・イレウス」については治験薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 第Ⅲ相検証試験 (5.3.5.1-2: 試験番号 ATL-962/CCT-002 <2011年11月~2013年12月>)

20歳以上で食事療法及び運動療法を実施しても体重減少がみられない2型糖尿病⁹²及び脂質異常症⁹³を合併する肥満症患者⁹⁴(表35参照)(目標症例数210例: プラセボ群70例及び本薬群140例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内40施設で実施された。

<表35 主な選択基準>

以下のすべてを満たす者	
1. 対照観察期開始時(治療期開始12週前)及び対照観察期終了時(治療期開始時)のBMIが25kg/m ² 以上の者	
2. 対照観察期開始8週後(治療期開始4週前)の内臓脂肪面積が100cm ² 以上の者	
3. 2型糖尿病と診断され、対照観察期開始時のHbA1c(JDS)が6.5%以上、10.0%未満の者	
4. 脂質異常症と診断され、対照観察期開始時の空腹時血清脂質が下記のいずれかを満たす者	
高LDL-C血症: LDL-C $\geq$ 140mg/dL	
低HDL-C血症: HDL-C<40mg/dL	
高TG血症: TG $\geq$ 150mg/dL	
5. 少なくとも対照観察期間中一定の食事療法及び(実施可能な場合)運動療法を実施しており、対照観察期開始時と対照観察期終了時の体重変化率が5.0%未満の者	

用法・用量は、12週間の対照観察期の後、治療期としてプラセボ又は本薬120mgを1日3回⁷⁷毎食直後に52週間経口投与することとされた。

総投与症例206例(プラセボ群65例及び本薬群141例)全例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治療期終了時(52週時LOCF)の体重変化率は表36のとおりであり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された(p=0.002、2標本t検定、有意水準両側5%)。

<表36 治療期終了時の体重変化率に関する結果>

	プラセボ群 (65例)	本薬群 (141例)
対照観察期終了時の体重 (kg)	85.43 $\pm$ 14.61	84.56 $\pm$ 16.48
治療期終了時 (52週時LOCF) の体重 (kg)	84.41 $\pm$ 14.15	82.24 $\pm$ 16.43
体重変化率 (%)	-1.10 $\pm$ 2.99	-2.78 $\pm$ 3.80
群間差 [95%信頼区間] (%)	-1.67 [-2.73, -0.62]	
p値 ^{a)}	p=0.002	

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 2標本t検定、有意水準両側5%

安全性について、有害事象はプラセボ群89.2%(58/65例)及び本薬群95.7%(135/141例)に認められ、副作用はプラセボ群32.3%(21/65例)及び本薬群69.5%(98/141例)に認められた。いずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表37及び表38のとおりであった。

⁹² 日本糖尿病学会「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン〔改訂第2版〕2007」を参考に設定

⁹³ 日本動脈硬化学会編「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版」に基づく

⁹⁴ 日本肥満学会「肥満症治療ガイドライン2006」に基づく

＜表 37 いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (65 例)		本薬群 (141 例)			プラセボ群 (65 例)		本薬群 (141 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全体	89.2%	58	95.7%	135	口内炎	3.1%	2	2.8%	4
鼻咽頭炎	35.4%	23	44.7%	63	肝機能異常	3.1%	2	2.8%	4
脂肪便	6.2%	4	36.2%	51	血中尿酸増加	3.1%	2	2.8%	4
下痢	15.4%	10	34.8%	49	高尿酸血症	4.6%	3	2.1%	3
上気道の炎症	3.1%	2	9.2%	13	歯肉炎	3.1%	2	2.1%	3
頭痛	3.1%	2	7.1%	10	筋肉痛	3.1%	2	2.1%	3
糖尿病	12.3%	8	4.3%	6	インフルエンザ	3.1%	2	1.4%	2
便秘	7.7%	5	4.3%	6	筋骨格硬直	3.1%	2	1.4%	2
背部痛	6.2%	4	4.3%	6	転倒	3.1%	2	1.4%	2
血中 CPK 増加	3.1%	2	4.3%	6	関節痛	9.2%	6	0.7%	1
白内障	0.0%	0	4.3%	6	そう痒症	3.1%	2	0.7%	1
麦粒腫	3.1%	2	3.5%	5	胃腸炎	4.6%	3	0.0%	0
齦歯	1.5%	1	3.5%	5	気管支炎	3.1%	2	0.0%	0
湿疹	1.5%	1	3.5%	5	鼻炎	3.1%	2	0.0%	0
咽喉炎	6.2%	4	2.8%	4	消化不良	3.1%	2	0.0%	0
歯周病	4.6%	3	2.8%	4	挫傷	3.1%	2	0.0%	0

MedDRA/J ver.13.0

＜表 38 いずれかの群で 3.0%以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (65 例)		本薬群 (141 例)			プラセボ群 (65 例)		本薬群 (141 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全体	32.3%	21	69.5%	98	糖尿病	3.1%	2	2.1%	3
脂肪便	6.2%	4	36.2%	51	便秘	4.6%	3	0.7%	1
下痢	10.8%	7	33.3%	47	消化不良	3.1%	2	0.0%	0

MedDRA/J ver.13.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 1.5% (1/65 例：「肺炎」) 及び本薬群 4.3% (6/141 例：「不安定狭心症」、「尿路結石・水腎症」、「甲状腺癌」、「白内障」、「前立腺癌」及び「急性心筋梗塞」各 1 例) に認められ、本薬群の「前立腺癌」については治験薬との因果関係は否定されなかった。

(4) 第Ⅲ相一般臨床試験 (5.3.5.2-1：試験番号 ATL-962/OCT-001 <20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上で食事療法及び運動療法を実施しても体重減少がみられない 2 型糖尿病⁹² 及び脂質異常症⁹³ を合併する肥満症患者⁹⁴ (表 35 参照) (目標症例数 120 例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 26 施設で実施された。

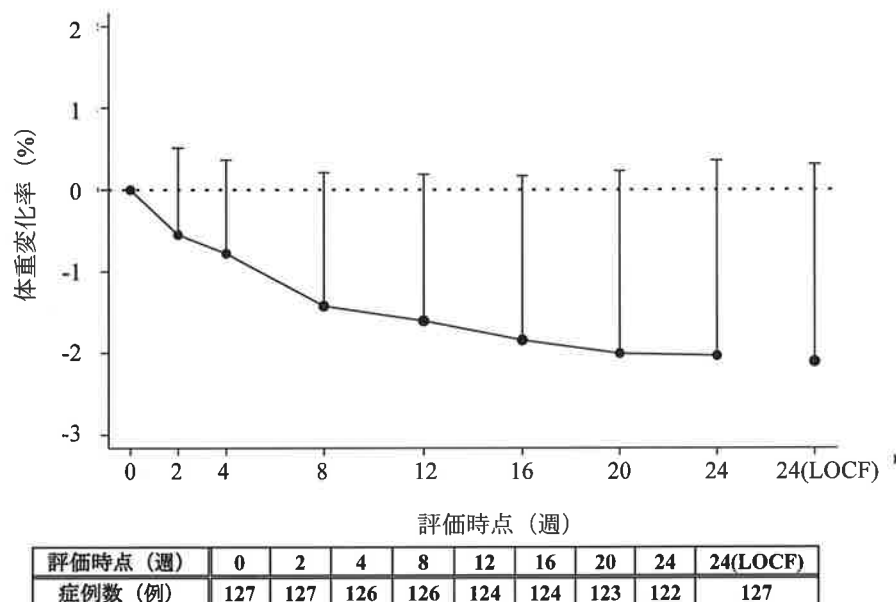
用法・用量は、12 週間の対照観察期の後、治療期として本薬 120mg を 1 日 3 回⁷⁷ 毎食直後に 24 週間経口投与することとされた。

本薬が投与された 128 例のうち、契約外医師による治験の実施が判明した 1 例を除く 127 例が FAS とされ、FAS が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 87.4% (111/127 例) に認められ、副作用は 69.3% (88/127 例) に認められた。3.0%以上に認められた有害事象は「脂肪便」39.4% (50/127 例)、「下痢」30.7% (39/127 例)、「鼻咽頭炎」17.3% (22/127 例) 及び「便秘」3.9% (5/127 例) であった。3.0%以上に認められた副作用は「脂肪便」39.4% (50/127 例)、「下痢」29.1% (37/127 例) 及び「便秘」3.1% (4/127 例) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3.9% (5/127

例：「蜂巣炎」、「狭心症」、「大脳動脈閉塞」、「神経鞘腫」及び「ラクナ梗塞」各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は関連なしとされた。

有効性について、体重変化率の推移は図 1 のとおりであった。



<図 1 体重変化率（平均値+標準偏差）（%）の推移>

(5) 第Ⅲ相長期投与試験（5.3.5.2-2：試験番号 ATL-962/OCT-002 <2017 年 1 月～2018 年 12 月>）

20 歳以上で食事療法及び運動療法を実施しても体重減少がみられない 2 型糖尿病⁹⁵及び脂質異常症⁹³を合併する肥満症患者⁹⁴（表 39 参照）（目標症例数 480 例）を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 55 施設で実施された。

<表 39 主な選択基準>

以下のすべてを満たす者

1. 対照観察期開始時（治療期開始 4 週前）及び対照観察期終了時（治療期開始時）の BMI が 25kg/m^2 以上の者
2. 対照観察期開始時の内臓脂肪面積が 100cm^2 以上の者
内臓脂肪を測定しない場合、対照観察期開始時及び対照観察期終了時の腹囲が 100.0cm 以上の者
3. 2 型糖尿病と診断され、以下のいずれかに該当する者
2 型糖尿病治療薬を使用しており、対照観察期開始時の HbA1c（JDS）が 10.0%未満の者
2 型糖尿病治療薬を使用していない場合、対照観察期開始時の HbA1c（JDS）が 6.1%以上、10.0%未満の者
4. 脂質異常症と診断され、以下のいずれに該当する者
・ 脂質異常症治療薬を使用
・ 脂質異常症治療薬を使用していない場合、対照観察期開始時の空腹時血清脂質が下記のいずれかを満たす者
高 LDL-C 血症：LDL-C $\geq 140\text{mg/dL}$
低 HDL-C 血症：HDL-C $< 40\text{mg/dL}$
高 TG 血症：TG $\geq 150\text{mg/dL}$
5. 少なくとも対照観察開始 8 週前（治療期開始 12 週前）から対照観察期終了時まで一定の食事療法及び（実施可能な場合）運動療法を実施しており、対照観察期開始時と対照観察期終了時の体重変化率が 2.0%未満の者

用法・用量は、4 週間の対照観察期の後、治療期として本薬 120mg を 1 日 3 回⁷⁷ 毎食直後に 52 週間経口投与することとされた。

⁹⁵ 日本糖尿病学会「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010」を参考に設定

本薬が投与された 504 例全例が FAS とされ、FAS が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 88.9% (448/504 例) に認められ、副作用は 56.9% (287/504 例) に認められた。3.0%以上に認められた有害事象は表 40 のとおりであった。3.0%以上に認められた副作用は「脂肪便」40.1% (202/504 例) 及び「下痢」16.5% (83/504 例) であった。

<表 40 いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群 (504 例)			本薬群 (504 例)	
	発現割合	例数		発現割合	例数
全体	88.9%	448	背部痛	5.2%	26
脂肪便	40.1%	202	湿疹	4.4%	22
鼻咽頭炎	33.7%	170	挫傷	4.0%	20
下痢	19.8%	100	便秘	3.8%	19
上気道の炎症	7.1%	36	関節痛	3.4%	17
転倒	6.0%	30	膀胱炎	3.0%	15

MedDRA/J ver.15.0

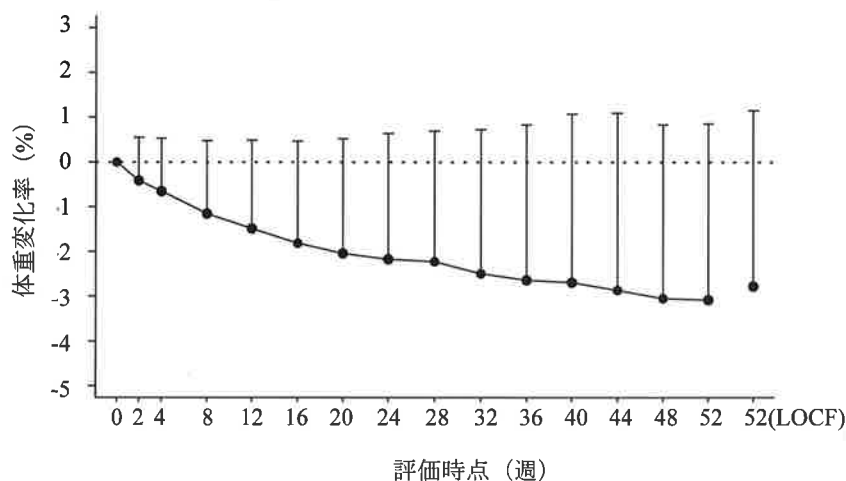
死亡例は 1 例(「心血管障害」)に認められたが、治験薬との因果関係は関連なしとされた。死亡例以外の重篤な有害事象は 8.5% (43/504 例) に認められたが(表 41)、結腸ポリープの 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

<表 41 重篤な有害事象の一覧(死亡例以外、52 週間評価)>

事象名
緑内障、狭心症、転倒・上腕骨骨折(各 2 例)、白内障、横紋筋融解症、転移性結腸癌、第二度房室ブロック、転移性肺癌、背部痛、急性心不全・うっ血性心不全・大動脈弁狭窄、心筋虚血・脂肪腫、2 型糖尿病・脳梗塞、鼻茸・心筋虚血、転倒・上腕骨骨折・脊椎圧迫骨折、直腸癌、ストレス心筋症・イレウス、腸炎、交通事故・鎖骨骨折・医療機器破損・医療機器不具合、交通事故・鎖骨骨折・脊椎圧迫骨折、交通事故・骨盤骨折、憩室炎、腎結石症、気管支炎、皮膚膿腫、肺炎、発熱、子宮癌、毛嚢嚢胞・肺結核、結腸ポリープ、気管軟化症・肺炎・肺水腫・心不全、高血圧性脳症、腸閉塞、半月板障害・靱帯損傷、腸憩室、椎間板突出・びらん性胃炎、転倒・大腿骨骨折・肺塞栓症・深部静脈血栓症、転倒・橈骨骨折、心電図 T 波逆転、子宮平滑筋腫、乳癌(各 1 例)

MedDRA/J ver.15.0

有効性について、体重変化率の推移は図 2 のとおりであった。



<図2 体重変化率（平均値+標準偏差）（%）の推移>

<審査の概略>

(1) 肥満症について

申請者は肥満症の定義及び治療方法について、以下の1)～3)のように説明している。

1) 肥満症の定義及び診断基準について

日本肥満学会は、「肥満」を「脂肪組織が過剰に蓄積した状態で、BMI 25kg/m^2 以上のもの」と定義している（「肥満症診断基準 2011」肥満研究 17〈臨時増刊号〉, 2011）。一方、World Health Organization（以下、「WHO」）はBMIが 25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満は「過体重（Preobese）」、 30kg/m^2 以上を「肥満」としている。本邦ではWHOと異なりBMI 25kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満も肥満と定義しているのは、本邦で実施された30歳以上の成人15万人を対象にしたコホート研究において、BMIが $25\sim 28\text{kg/m}^2$ の集団でも耐糖能異常、2型糖尿病、高血圧症、脂質異常症等が発症する危険率が正常体重群の2倍になると報告されたこと（肥満研究 6: 4-17, 2000）を考慮したためとされている。

さらに日本肥満学会は、「肥満」と「肥満症」を区別し、「肥満症」とは「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態をいい、疾患単位として取り扱う」と定義している。また、「肥満症」の診断基準は、「肥満」と判定されたもののうち、「肥満に起因ないし関連し、減量を要する（減量により改善する、または進展が防止される）健康障害⁹⁶を有するもの」、又は「健康障害を伴い

⁹⁶ 1) 耐糖能障害（2型糖尿病・耐糖能異常など）、2) 脂質異常症、3) 高血圧、4) 高尿酸血症・痛風、5) 冠動脈疾患：心筋梗塞・狭心症、6) 脳梗塞：脳血栓症・一過性脳虚血発作（TIA）、7) 脂肪肝（非アルコール性脂肪性肝疾患/NAFLD）、8) 月経異常、妊娠合併症（妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、難産）、9) 睡眠時無呼吸症候群（SAS）・肥満低換気症候群、10) 整形外科的疾患：変形性関節症（膝、股関節）・変形性脊椎症、腰痛症、11) 肥満関連腎臓病

やすいハイリスク肥満（ウエスト周囲長のスクリーニングにより内臓脂肪蓄積を疑われ、腹部 CT 検査によって確定診断された内臓脂肪型肥満⁹⁷⁾）」としている。

2) 肥満症の治療について

治療については、日本肥満学会の「肥満症治療ガイドライン 2006」（肥満研究 12〈臨時増刊号〉, 2006）では、以下のように示されている。肥満症の治療目標は、脂肪細胞の質的異常ではウエスト周囲長又は体重の 5%減、量的異常では体重の 5~10%減とされている。これらを達成するために、食事療法と運動療法を基本に必要なに応じて薬物治療を行い、これらが長期的に維持できるように行動療法を加えることによって肥満症治療を行う。薬物治療については他の生活習慣病の治療指針と同様に、食事療法や運動療法では十分な効果が得られない場合にのみ適応されるものである。また、治療目標値については食事療法、運動療法、薬物療法の単独治療で目指すべきものではなく、これらを併用し、必要に応じて行動療法を加えることで目指すべきものである。

なお、治療目標については、上記ガイドライン発出後にウエスト周囲長又は体重の減少が 5%に満たなくとも、内臓脂肪が減少し、高血糖、脂質異常症、高血圧等の肥満に起因する疾患群が改善することが重要で、内臓脂肪の減少に伴う健康障害の改善があれば 5%の体重減少は必須ではないことが報告された（肥満研究 17: 151-152, 2011）。現時点の学会の見解としては、治療目標を 3%以上の体重減少とし、減量治療による肥満症の健康障害への改善効果を併せて評価することが提案されている（肥満研究 18: 150-151, 2012）。

3) 肥満症の薬物療法について

本邦における薬物療法の適応基準は「肥満症治療ガイドライン 2006」では、「BMI が 25kg/m^2 以上で内臓脂肪面積が 100cm^2 以上かつ質的異常に関する疾患を 2 つ以上保有」又は「BMI が 30kg/m^2 以上かつ量的異常に関する疾患を 1 つ以上保有」とされている。しかし、「肥満症診断基準 2011」において脂肪細胞の質的異常と量的異常の明確な区分を排したことに伴い、2012 年 10 月に開催された第 33 回日本肥満学会における肥満症治療効果の判定基準に関するシンポジウムにおいて、BMI と肥満に起因ないし関連する健康障害⁹⁶⁾の合併数で薬物療法の適応を定める次のような案が示され、現在、学会の「肥満症治療ガイドライン検討委員会」にて検討されている。

- 1 : BMI が 25kg/m^2 以上の場合 : 内臓脂肪面積 100cm^2 以上、
肥満に起因ないし関連する健康障害合併数が 2 個以上
- 2 : BMI が 30kg/m^2 以上の場合 : 内臓脂肪面積 100cm^2 以上、
肥満に起因ないし関連する健康障害合併数が 1 個
- 3 : 高度肥満 (BMI 35kg/m^2 以上) では肥満に起因ないし関連する健康障害合併数が 1 個

機構は、1) ~3) の申請者の説明を踏まえ、肥満症と薬物療法について以下のように考え

⁹⁷⁾ 内臓脂肪面積が 100cm^2 以上

る。

肥満症とは、肥満が関与した健康障害を有し医学的に減量が必要な状態であること、及び本邦においては欧米に比べてより軽度の肥満状態でも注意を要するとの説明は理解できる。また、治療については、申請者も述べているとおり薬物療法が主体となるものではなく、食事療法と運動療法及びそれらを維持するための行動療法が基本であり、本薬の治療対象として適切な患者については、本薬の臨床的意義を踏まえて規定されるべきものとする（「(2) 本薬の臨床的意義について」及び「(5) 対象患者及び効能・効果について」の項参照）。

(2) 本薬の臨床的意義について

申請者は、本薬の臨床的意義について、以下のように説明している。

本邦では、肥満症治療薬として承認されている薬剤は食欲抑制剤のマジンドールがあるが、適応はBMI 35kg/m²以上の高度肥満症のみであり、対象患者は限定的である。また、マジンドールは中枢作用を有することから「向精神薬、習慣性医薬品」に指定され、数週間以内に薬剤耐性がみられるとの報告もあることから、投与期間は3ヵ月を限度とされており長期使用はできない。したがって、本邦では、BMI 35kg/m²未満の肥満症に対する治療薬は存在せず、安全性の高い治療薬が求められている。本薬は消化管及び膵臓から分泌されるリパーゼを阻害する末梢性の作用であり、薬剤耐性などの懸念もないことから、長期的な薬物治療の機会を提供できる薬剤である。

機構は、本薬の臨床的意義について、以下のように考える。

食事療法及び運動療法においても十分な減量効果が得られない肥満症患者に対して、治療選択肢として新たな薬物療法が求められていることは理解できる。第Ⅲ相検証試験において本薬の体重減少効果は示され、HbA1c、LDL-C等の合併する2型糖尿病及び脂質異常症に関連するパラメータの改善が示唆され、臨床試験成績等より本薬の安全性は許容可能と考えられた（「(3) 有効性について」及び「(4) 安全性について」の項参照）。したがって、本薬は2型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症に対する治療薬となり得ると考える。

なお、糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症における最終的な治療目標は、心血管疾患等を予防し、重篤な疾患に至るリスクを低減させることにありと考える。しかし現時点では、臨床試験において示された本薬の体重減少効果と心血管疾患等の重篤な疾患に至るリスクの低減との関連については必ずしも明確にされてない。申請者は、本邦において肥満症患者における心血管イベント等の発現を確認するには大規模な試験計画が必要となり、臨床試験で検証することは困難なことから、製造販売後調査で本薬の心血管イベント抑制への寄与について検討する旨を説明している。機構は、本薬の臨床的意義の確認を目的とした大規模調査は有用と考えるが、詳細については「(10) 製造販売後調査について」の項で議論する。

(3) 有効性について

機構は、以下の1)～5)の検討から、提出された資料において、食事療法及び運動療法を実施しても体重減少がみられない2型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者に対する

本薬の体重減少効果は示され、HbA1c、LDL-C等の肥満症に関連すると考えられる健康障害に関連するパラメータの改善が示唆されたことから、本薬の有効性は示されたと考える。本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

1) 体重減少効果について

「肥満症治療ガイドライン 2006」では、肥満症の薬物治療の主目的は減量を達成し、その減量効果を着実に維持することである旨が記載されていることから、機構は、第Ⅲ相検証試験の主要評価項目を「治療期終了時（52 週時 LOCF）の体重変化率」と設定したことは妥当であるとする。

第Ⅲ相検証試験における主要評価項目である治療期終了時（52 週時 LOCF）の体重変化率（FAS 及び per protocol set：以下、「PPS」）は表 42 のとおりであった。FAS を対象とした主解析では、本薬群とプラセボ群の群間差 [95%信頼区間] は -1.67% [-2.73%, -0.62%] であり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された（ $p=0.002$ 、2 標本 t 検定、有意水準両側 5%）。また、治験実施計画書に適合した対象集団⁹⁸（PPS）を対象とした副解析は、主解析と同様の結果であることを確認した。

以上より、機構は本薬投与による体重減少効果は示されたと考える。

＜表 42 第Ⅲ相検証試験における治療期終了時（52 週時 LOCF）の体重変化率（%）（PPS）＞

	主解析（FAS）		副解析（PPS）	
	プラセボ群 (65 例)	本薬群 (141 例)	プラセボ群 (58 例)	本薬群 (120 例)
治療期終了時 (平均値±標準偏差)	-1.10±2.99	-2.78±3.80	-1.09±3.13	-2.63±3.96
群間差 [95%信頼区間]	-1.67 [-2.73, -0.62]		-1.54 [-2.71, -0.36]	
p 値 ^{a)}	$p=0.002$		$p=0.011$	

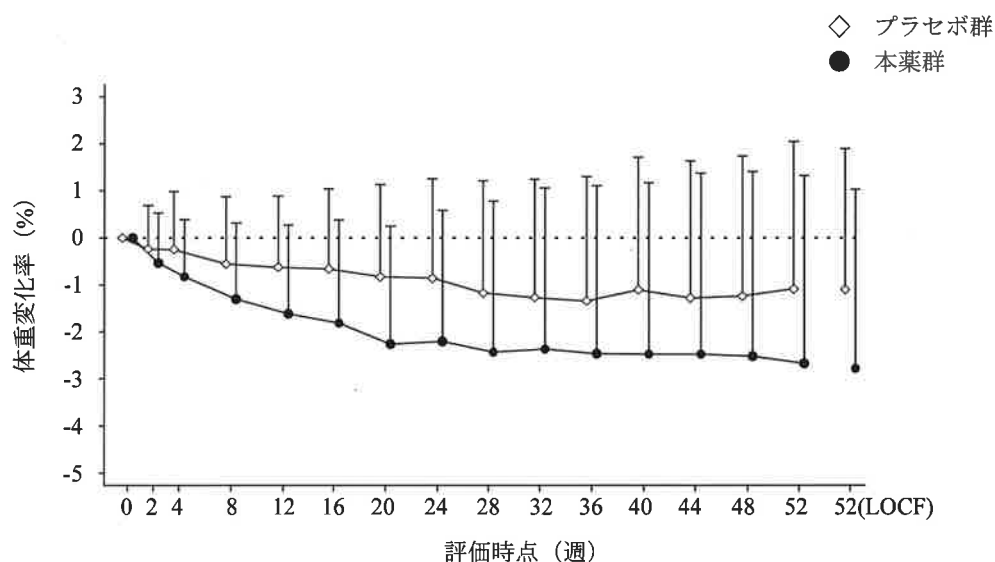
a) 2 標本 t 検定、有意水準両側 5%

また、第Ⅲ相検証試験における体重変化率の推移は図 3 のとおりであった。

機構は、本薬群の体重変化率の平均値は、プラセボ群と比較していずれの評価時点も低く推移し、維持されていることを確認した。

⁹⁸ FAS から以下の症例（重複集計）を除外した集団

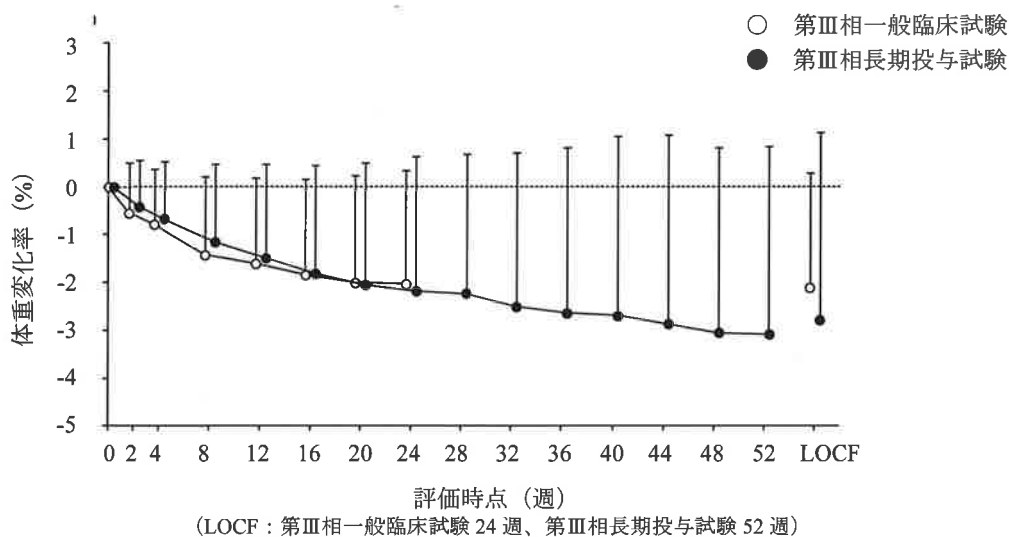
服薬率が低かった被験者 25 例（プラセボ群 7 例、本薬群 18 例）、食事・運動療法違反 2 例（本薬群 2 例）、併用禁止療法の実施 3 例（プラセボ群 1 例、本薬群 2 例）、併用制限薬（チアゾリジン）違反の 3 例（プラセボ群 1 例、本薬群 2 例）



評価時点 (週)	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	52 (LOCF)
症例数	65	65	63	62	59	59	59	59	59	58	58	58	58	58	58	65
(例)	141	140	139	137	137	134	133	130	127	127	124	122	119	119	118	141

<図3 第Ⅲ相検証試験における体重変化率の推移 (平均値+標準偏差) >

なお、第Ⅲ相一般臨床試験及び第Ⅲ相長期投与試験における体重変化率の推移は図4のとおりであった。



評価時点 (週)	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	LOCF
症例数	127	127	126	126	124	124	123	122	122	122	122	122	122	122	122	127
(例)	504	503	495	488	479	472	469	462	453	456	452	444	442	439	439	504

<図4 第Ⅲ相一般臨床試験及び第Ⅲ相長期投与試験における体重変化率の推移 (平均値+標準偏差) >

2) その他の評価項目について

第Ⅲ相検証試験における主要評価項目以外の治験期終了時（52 週時 LOCF）の結果は表 43 のとおりであった。第Ⅲ相検証試験の症例数は、HbA1c 及び LDL-C に関する評価も考慮して設定されていた⁹⁹。第Ⅲ相検証試験の結果、本薬群ではプラセボ群よりも HbA1c 及び LDL-C が改善する傾向が認められた。

＜表 43 第Ⅲ相検証試験における治療期終了時（52 週時 LOCF）の各評価項目の結果＞

	プラセボ群 (65 例)	本薬群 (141 例)	群間差 [95%信頼区間]
5%体重減少達成率 (%)	7.7 (5/65 例)	22.7 (32/141 例)	15.0 [5.5, 24.5]
3%体重減少達成率 (%)	16.9 (11/65 例)	39.7 (56/141 例)	22.8 [10.6, 35.0]
BMI 変化率 (%)	-1.10±3.00	-2.79±3.79	-1.69 [-2.74, -0.64]
内臓脂肪面積変化量 (cm ²)	-9.05±22.34 ^{a)}	-22.12±28.43 ^{b)}	-13.07 [-21.22, -4.93]
HbA1c (JDS) 変化量 (%)	-0.14±1.02	-0.53±0.93 ^{c)}	-0.39 [-0.67, -0.10]
LDL-C 変化率 (%)	3.40±25.49	-6.51±19.67 ^{c)}	-9.91 [-16.33, -3.50]
HDL-C 変化率 (%)	1.54±14.49	2.92±15.44 ^{c)}	1.39 [-3.10, 5.87]
TG 変化率 (%)	5.41±67.20	-5.61±38.86 ^{c)}	-11.0 [-25.7, 3.7]

平均値±標準偏差

a) n=61、b) n=132、c) n=140

なお、第Ⅲ相一般臨床試験（24 週時 LOCF）及び第Ⅲ相長期投与試験（52 週時 LOCF）における主要評価項目以外の治験期終了時の結果は表 44 のとおりであった。

＜表 44 第Ⅲ相一般臨床試験及び第Ⅲ相長期投与試験における本薬の治療期終了時の各評価項目の結果＞

	第Ⅲ相一般臨床試験 (127 例) (24 週時 LOCF)	第Ⅲ相長期投与試験 (504 例) (52 週時 LOCF)
5%体重減少達成率 (%)	9.4 (12/127 例)	22.8 (115/504 例)
BMI 変化率 (%)	-2.10±2.42	-2.97±4.19
HbA1c (JDS) 変化量 (%)	-0.32±0.84	-0.15±0.86 ^{a)}
LDL-C 変化率 (%)	-4.78±18.57	-6.86±21.02 ^{a)}
HDL-C 変化率 (%)	3.45±13.90	-0.54±13.93 ^{a)}
TG 変化率 (%)	-3.49±39.59	-2.51±39.49 ^{a)}

平均値±標準偏差

a) n=502

3) 体重と、内臓脂肪面積、HbA1c 及び LDL-C の結果の相関関係について

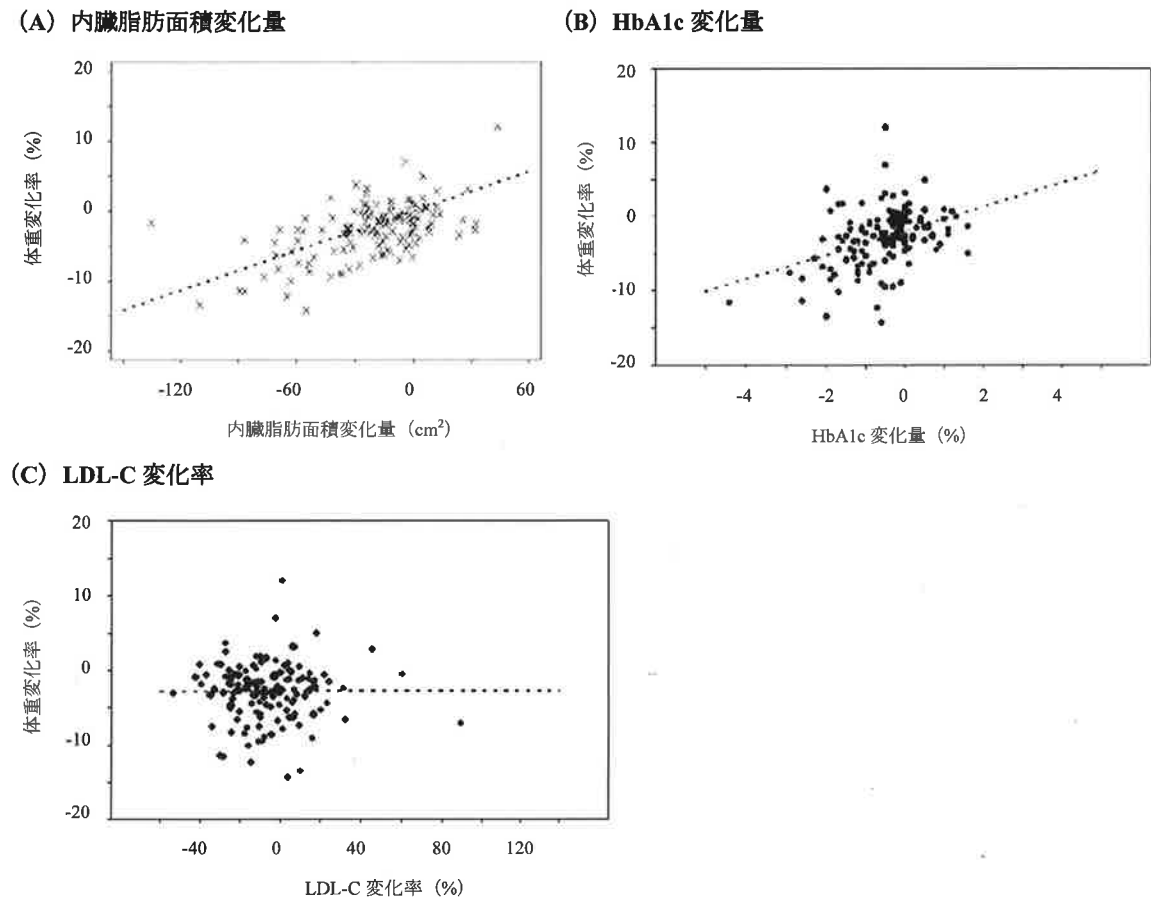
「肥満症治療ガイドライン 2006」において、体重の減少が 5%に満たなくとも、内臓脂肪が減少し、高血糖、脂質異常症等の肥満に起因する疾患群が改善することが重要である旨が記載されていることから、機構は、第Ⅲ相検証試験における内臓脂肪面積、HbA1c 及び LDL-C の各パラメータと体重との結果の相関関係について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第Ⅲ相検証試験における本薬群の治療期終了時（52 週時 LOCF）の体重変化率と各評価項

⁹⁹ 第Ⅱ相用量設定試験の成績より、第Ⅲ相検証試験の本薬群及びプラセボ群の治療期終了時の体重変化率の平均値をそれぞれ-2.42%及び-0.78%、各群共通の標準偏差を 2.63%、HbA1c 変化量の平均値をそれぞれ-0.40%及び 0.12%、各群共通の標準偏差を 0.88%、LDL-C 変化率の平均値をそれぞれ-8.75%及び-0.24%、各群共通の標準偏差を 18.64%と想定。本薬群とプラセボ群の例数比を 2:1 とした場合、体重変化率について検出力を 90%に保つために必要な被験者数は本薬群 84 例及びプラセボ群 42 例、合計で 126 例。HbA1c 変化量と LDL-C 変化率について検出力を 85%に保つために必要な被験者数は HbA1c 変化量ではそれぞれ 80 例及び 40 例、合計で 120 例、LDL-C 変化率ではそれぞれ 132 例及び 66 例、合計で 198 例。評価不能例の発生を見込んで、無作為化される被験者数として、1 群あたりそれぞれ 140 例及び 70 例、合計 210 例と設定された。

目（「内臓脂肪面積変化量」、「HbA1c 変化量」及び「LDL-C 変化率」）の散布図は図 5（A）～（C）に示すとおりであった。それぞれの Spearman の順位相関係数は、内臓脂肪面積変化量では 0.488、HbA1c 変化量では 0.392、LDL-C 変化率では -0.004 であった



<図 5 第Ⅲ相検証試験における本薬群の体重変化率と各パラメータとの散布図>

機構は、図 5 の結果より、本薬投与後の体重変化率と内臓脂肪面積変化量、HbA1c 変化量及び LDL-C 変化率の結果について、強い相関関係は認められなかったと考える。本薬投与による体重減少と、内臓脂肪、HbA1c 及び LDL-C 等の各パラメータとの相関関係については、製造販売後調査等において引き続き検討していく必要があると考える。

4) 部分集団における有効性について

第Ⅲ相検証試験における治療期開始時（0 週）の患者背景別の治療期終了時（52 週 LOCF）の体重変化率は表 45 のとおりであった。

＜表 45 第Ⅲ相検証試験における治療終了時（52 週 LOCF）の体重変化率（％）
（治療期開始時（0 週）の患者背景別）＞

		プラセボ群		本薬群		群間差 [95%信頼区間]
		平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	
全体		-1.10±2.99	65	-2.78±3.80	141	-1.67 [-2.73, -0.62]
年齢	55 歳未満	-1.10±3.80	28	-3.00±4.41	79	-1.90 [-3.75, -0.04]
	55 以上 65 歳未満	-1.17±2.14	28	-2.75±2.95	45	-1.58 [-2.86, -0.30]
	65 歳以上	-0.90±2.73	9	-1.82±2.55	17	-0.92 [-3.14, 1.30]
性別	男性	-1.16±3.19	53	-2.21±3.78	98	-1.05 [-2.26, 0.16]
	女性	-0.87±1.98	12	-4.07±3.55	43	-3.21 [-5.36, -1.05]
体重	70kg 未満	-0.09±2.00	7	-2.81±2.60	26	-2.72 [-4.88, -0.56]
	70 以上 80kg 未満	-1.43±2.39	18	-3.21±4.47	38	-1.78 [-4.04, 0.48]
	80 以上 90kg 未満	-0.52±2.89	20	-3.03±2.85	37	-2.51 [-4.10, -0.92]
	90kg 以上	-1.75±3.76	20	-2.11±4.51	40	-0.36 [-2.70, 1.99]
BMI	25 以上 30kg/m ² 未満	-0.72±2.34	34	-2.84±3.75	66	-2.12 [-3.52, -0.73]
	30 以上 35kg/m ² 未満	-0.93±2.48	19	-2.38±3.60	53	-1.45 [-3.23, 0.34]
	35kg/m ² 以上	-2.47±4.81	12	-3.54±4.44	22	-1.07 [-4.41, 2.27]
内臓脂肪面積 (-4 週時)	160.0cm ² 未満	-1.02±2.56	32	-2.96±3.23	63	-1.93 [-3.24, -0.63]
	160.0cm ² 以上	-1.18±3.40	33	-2.63±4.22	78	-1.45 [-3.09, 0.20]
HbA1c (JDS)	8.0% 未満 ^{a)}	-1.08±3.17	36	-2.72±3.77	82	-1.64 [-3.06, -0.21]
	8.0% 以上	-1.13±2.82	29	-2.86±3.87	59	-1.73 [-3.33, -0.12]
LDL-C	140mg/dL 未満	-1.45±3.36	40	-2.45±3.92	79	-1.00 [-2.44, 0.43]
	140mg/dL 以上	-0.55±2.25	25	-3.19±3.63	62	-2.64 [-4.19, -1.08]
HDL-C	40mg/dL 未満	-2.11±3.74	24	-2.47±4.30	41	-0.36 [-2.47, 1.74]
	40mg/dL 以上	-0.52±2.31	41	-2.90±3.59	100	-2.39 [-3.59, -1.19]
TG	150mg/dL 未満	-1.34±2.60	17	-3.09±3.45	48	-1.76 [-3.59, 0.08]
	150mg/dL 以上	-1.02±3.14	48	-2.61±3.98	93	-1.59 [-2.90, -0.29]
運動療法	なし	-0.93±3.41	5	-2.82±2.56	9	-1.89 [-5.38, 1.61]
	あり	-1.12±2.99	60	-2.77±3.88	132	-1.66 [-2.77, -0.54]
摂取カロリー	1,800kcal/日 未満	-0.94±2.23	25	-3.66±3.62	65	-2.72 [-4.26, -1.18]
	1,800kcal/日以上	-1.21±3.50	38	-2.01±3.91	72	-0.80 [-2.30, 0.70]
チアゾリジン系薬剤	なし	-0.89±2.41	60	-2.86±3.91	123	-1.96 [-3.05, -0.88]
	あり	-3.64±6.98	5	-2.23±2.97	18	1.41 [-2.86, 5.67]

a) 治療期開始時（0 週）の HbA1c で層別したため、6.5%未満の症例も含む

機構は、チアゾリジン系薬剤併用ありの部分集団以外では、体重変化率はいずれも本薬群の方がプラセボ群よりも大きい傾向が認められたことを確認した。

なお、申請者は、チアゾリジン系薬剤併用ありの場合では、プラセボ群の方が本薬群よりも体重変化率が大きかったことについて、以下のように説明している。

第Ⅲ相検証試験ではプラセボ群のチアゾリジン系薬剤併用ありは 5 例と限られていたことから、第Ⅱ相用量設定試験におけるチアゾリジン系薬剤併用ありの部分集団について検討した。その結果、治療終了時（24 週時 LOCF）体重変化率（平均値±標準偏差（例数））は、プラセボ群で-0.35±2.56%（34 例）、本薬群で-1.21±2.31%（28 例）であり、プラセボ群と比べて本薬群で体重変化率が大きい傾向が認められた。したがって、チアゾリジン系薬剤併用ありの患者においても本薬の投与意義はあると考えている。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考えるが、症例数が限られている部分集団もあることから、本薬の有効性に影響を与える因子については製造販売後調査等において確認する必要があると考える。

5) 投与中止後の体重変化について

第Ⅱ相用量設定試験及び海外で実施された第Ⅱ相試験（ATL-962/033/CL 及び

ATL-962/175/CL) では、後観察期 (4 週間) が設定されていた。

第Ⅱ相用量設定試験における治療期終了時 (24 週時 LOCF) から後観察期までの 4 週間の体重変化率 (平均値±標準偏差、以下同様) はプラセボ群で $-0.11 \pm 1.42\%$ 、120mg 群で $0.38 \pm 1.34\%$ であった。ATL-962/033/CL 試験における治療期終了時 (12 週時 LOCF) から後観察期までの 4 週間の体重変化率はプラセボ群で $0.24 \pm 1.57\%$ 、120mg 群で $-0.03 \pm 1.78\%$ であった。ATL-962/175/CL 試験における治療期終了時 (12 週時 LOCF) から後観察期までの 4 週間の体重変化率はプラセボ群で $-0.17 \pm 1.76\%$ 、120mg 群で $0.18 \pm 1.71\%$ であった。

以上より、機構は、120mg 群において、投与中止 4 週後の体重は微増傾向にはあるものの、いずれの試験においても 4 週間以内に投与開始前の体重まで戻る傾向は認められないことを確認した。

(4) 安全性について

機構は、本薬の安全性について、以下の 1) 及び 2) の検討を踏まえ、以下のように考える。

本薬の体重減少効果は限定的であること、合併する糖尿病及び脂質異常症を直接治療する薬剤ではないこと、2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症の治療目的は体重減少による健康障害の改善に加え、最終的には心血管疾患等を予防し重篤な疾患に至るリスクの低減を目指すものであること (「(2) 本薬の臨床的意義について」の項参照) 等を踏まえると、リスク・ベネフィットの観点から、本薬のような肥満症治療薬には高い安全性が求められると考える。

本薬の安全性について、第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相検証試験、第Ⅲ相一般臨床試験及び第Ⅲ相長期投与試験の 4 つの試験の併合解析結果¹⁰⁰を用いて検討された。その結果、薬理作用に基づくと考えられる下痢、脂肪便等が比較的多く発現したものの、ほとんどが軽度であり、臨床的に問題となる事象は認められなかった。一方で、本薬と同様の作用機序を有する類薬の Orlistat においては、欧米で承認され、一般用医薬品としても販売されているが、非常に稀ではあるものの重篤な肝機能障害の報告があり、海外規制当局が慎重に評価を実施してきた経緯がある (European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of orlistat-containing medicines 16/02/2012)。また、海外では、本薬と作用機序は異なるものの、中枢性の抗肥満薬 (Rimonabant 及び Sibutramine) が安全性の問題で承認されない、あるいは製造販売後に長期投与時の安全性が懸念され販売中止に至っている。

以上を踏まえ、本薬は製造販売後に多様な患者に対し、広く使用される事が想定されることから、本薬の使用実態における安全性については製造販売後調査等において確認する必要があると考える。

1) 有害事象の発現状況について

① 死亡例及び重篤な有害事象

併合解析における死亡例は、第Ⅱ相用量設定試験の 15mg 群で認められた「脳梗塞」及び第Ⅲ相長期投与試験で認められた「心血管障害」の各 1 例で、いずれも治験薬との因果関係は関連なしとされた。

¹⁰⁰ 以下、本項における「併合解析」との記載は、肥満症患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相検証試験 (安全性解析対象集団)、第Ⅲ相一般臨床試験 (FAS)、並びに第Ⅲ相長期投与試験 (FAS) の 4 試験の併合解析を指す。

また、併合解析における死亡例以外の重篤な有害事象は表 46 のとおりであった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは、60mg 投与例の 1 例（「胃腸潰瘍・腹膜炎・虫垂炎・出血性腸炎・イレウス」）及び 120mg 投与例の 2 例（「前立腺癌」及び「結腸ポリープ」）であった。

機構は、併合解析の結果からは、特定の重篤な有害事象が多く発現する傾向はないことを確認した。

<表 46 併合解析における重篤な有害事象の発現状況（死亡例以外）>

投与群	発現割合（例数）	事象名
プラセボ（163 例）	1.8%（3 例）	痔核、膀胱新生物、肺炎（各 1 例）
15mg（89 例）	3.4%（3 例）	急性腎盂腎炎・尿管結石・腎結石症、てんかん（各 1 例）
30mg（93 例）	2.2%（2 例）	間質性肺炎患、痔核（各 1 例）
60mg（94 例）	5.3%（5 例）	胃腸潰瘍・腹膜炎・虫垂炎・出血性腸炎・イレウス・医療機器関連感染、副鼻腔嚢胞、転倒、脳梗塞、網膜出血（各 1 例）
120mg（861 例）	7.0%（60 例）	狭心症（3 例）、帯状疱疹、白内障、緑内障、転倒・上腕骨骨折（各 2 例）、転倒、肺炎、気管支炎、蜂巣炎、憩室炎、乳癌、神経鞘腫、直腸癌、子宮癌、子宮平滑筋腫、転移性肺癌、転移性結腸癌、前立腺癌、甲状腺癌、脳幹梗塞、大脳動脈閉塞、高血圧性脳症、ラクナ梗塞、急性心筋梗塞、不安定狭心症、第二度房室ブロック、結腸ポリープ、腸憩室、腸炎、腸閉塞、皮膚嚢腫、背部痛、横紋筋融解症、腎結石症、発熱、心電図 T 波逆転、転倒・上腕骨骨折・脊椎圧迫骨折、転倒・大腿骨骨折・肺塞栓症・深部静脈血栓症、転倒・橈骨骨折、交通事故・鎖骨骨折・医療機器破損・医療機器不具合、交通事故・鎖骨骨折・脊椎圧迫骨折、交通事故・骨盤骨折、気管軟化症・肺炎・肺水腫・心不全、心筋虚血・脂肪腫、鼻茸・心筋虚血、急性扁桃炎・喉頭浮腫、毛嚢嚢胞・肺結核、2 型糖尿病・脳梗塞、急性心不全・うっ血性心不全・大動脈弁狭窄、ストレス心筋症・イレウス、椎間板突出・びらん性胃炎、尿路結石・水腎症、半月板障害・靱帯損傷（各 1 例）

MedDRA/J ver.15.0

② 用量別の有害事象発現状況

併合解析における、本薬の投与量別の有害事象の発現状況は表 47 のとおりであった。

機構は、併合解析の結果から、本薬の薬理作用に基づくと考えられる「下痢」及び「脂肪便」は本薬の投与量増加に伴い発現割合が高くなる傾向が認められたが大部分は軽度であること、その他の有害事象については、プラセボ投与例に比べ本薬投与例において投与量増加に伴い発現割合が高くなる傾向は認められないことを確認した。

<表 47 併合解析における投与量別の有害事象の発現状況>

	プラセボ (163 例)	15mg (89 例)	30mg (93 例)	60mg (94 例)	120mg (861 例)
投与日数 ^{a)}	229.3±103.4 (14, 373)	160.6±27.5 (18, 168)	155.8±37.4 (1, 172)	148.4±45.5 (13, 175)	290.5±106.6 (7, 378)
有害事象					
全有害事象	82.8% (135 例)	76.4% (68 例)	80.6% (75 例)	87.2% (82 例)	89.7% (772 例)
件/100 人・月	32.4	38.2	41.0	54.6	33.0
副作用	24.5% (40 例)	24.7% (22 例)	37.6% (35 例)	48.9% (46 例)	60.3% (519 例)
件/100 人・月	5.1	7.1	10.6	18.3	8.7
重篤な有害事象	1.8% (3 例)	3.4% (3 例)	2.2% (2 例)	5.3% (5 例)	7.0% (60 例)
件/100 人・月	0.2	1.0	0.4	2.2	1.1
いずれかの投与量で発現割合が 5.0%以上の有害事象					
下痢	12.9% (21 例)	15.7% (14 例)	15.1% (14 例)	33.0% (31 例)	25.7% (221 例)
脂肪便	2.5% (4 例)	4.5% (4 例)	11.8% (11 例)	13.8% (13 例)	36.8% (317 例)
鼻咽頭炎	28.2% (46 例)	27.0% (24 例)	22.6% (21 例)	36.2% (34 例)	32.6% (281 例)
上気道の炎症	6.7% (11 例)	6.7% (6 例)	9.7% (9 例)	2.1% (2 例)	6.3% (54 例)
頭痛	3.7% (6 例)	2.2% (2 例)	3.2% (3 例)	5.3% (5 例)	3.0% (26 例)
便秘	5.5% (9 例)	2.2% (2 例)	2.2% (2 例)	5.3% (5 例)	3.6% (31 例)
転倒	3.7% (6 例)	5.6% (5 例)	1.1% (1 例)	6.4% (6 例)	4.6% (40 例)
咽頭炎	5.5% (9 例)	5.6% (5 例)	3.2% (3 例)	2.1% (2 例)	2.7% (23 例)
関節痛	7.4% (12 例)	1.1% (1 例)	2.2% (2 例)	1.1% (1 例)	2.2% (19 例)

MedDRA/J ver.15.0

a) 平均値±標準偏差（最小値，最大値）

③ 主な有害事象の時期別の発現状況

本薬群において発現頻度が高かった「下痢」及び「脂肪便」の有害事象について、プラセボ投与例と本薬 120mg 投与例における時期別の発現割合は、表 48（12 週まで）及び表 49（全期間）のとおりであった。

<表 48 併合解析における有害事象（下痢及び脂肪便）の時期別の発現状況（12 週まで）>

	～2 週				3～4 週			
	プラセボ (163 例)		120mg (861 例)		プラセボ (162 例)		120mg (848 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	31.3%	51	50.9%	438	16.0%	26	19.5%	165
下痢	7.4%	12	17.3%	149	1.2%	2	2.8%	24
脂肪便	1.2%	2	30.0%	258	0.6%	1	3.8%	32
	5～8 週				9～12 週			
	プラセボ (159 例)		120mg (843 例)		プラセボ (156 例)		120mg (830 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	25.8%	41	21.7%	183	24.4%	38	22.0%	183
下痢	0.6%	1	1.7%	14	0.6%	1	1.6%	13
脂肪便	0.0%	0	1.2%	10	0.0%	0	0.6%	5

MedDRA/J ver.15.0

<表 49 併合解析における有害事象（下痢及び脂肪便）の時期別の発現状況（全期間）>

	～12 週				13～24 週				25～36 週			
	プラセボ (163 例)		120mg (861 例)		プラセボ (155 例)		120mg (821 例)		プラセボ (75 例)		120mg (618 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	63.8%	104	75.0%	646	44.5%	69	44.2%	363	52.0%	39	47.2%	292
下痢	9.2%	15	22.4%	193	3.9%	6	1.8%	15	4.0%	3	1.6%	10
脂肪便	1.8%	3	35.3%	304	0.6%	1	1.0%	8	0.0%	0	0.8%	5
	37～48 週				49 週～							
	プラセボ (58 例)		120mg (576 例)		プラセボ (58 例)		120mg (559 例)					
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数				
全有害事象	41.4%	24	42.9%	247	17.2%	10	15.0%	84				
下痢	0.0%	0	1.6%	9	0.0%	0	0.5%	3				
脂肪便	0.0%	0	0.3%	2	0.0%	0	0.0%	0				

MedDRA/J ver.15.0

有害事象の時期別の発現割合は、投与 4 週までは 120mg 投与例がプラセボ投与例に比べて高かった。これは主に、本薬の薬理作用と関連する「下痢」及び「脂肪便」が投与 2 週までに多く発現したためと考えられた。「下痢」及び「脂肪便」は投与中継続してみられるものの、ほとんどが軽度であった。なお、120mg 投与例で「下痢」又は「脂肪便」のために投与中止に至った症例は、「下痢」3.7% (32/861 例) 及び「脂肪便」2.3% (20/861 例) であった。

機構は、併合解析の結果から、本薬の薬理作用と関連する「下痢」及び「脂肪便」は投与初期に多く認められるものの、投与期間の長期化に伴い発現割合が高くなる傾向は認められないこと、その他の事象についても投与期間と発現割合に特定の傾向は認められないことを確認した。

2) その他の有害事象について

① 肝機能障害について

類薬の Orlistat は、海外において長期間にわたり肝機能障害に関する評価が慎重に継続されてきた経緯がある（European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of orlistat-containing medicines 16/02/2012）ことを踏まえ、申請者は、本薬で認められた肝機能異常について以下のように説明している。

患者を対象とした国内臨床試験 4 試験において、肝機能異常に関連する評価項目として肝機能に関する検査項目（ALT、AST、 γ -GTP、総ビリルビン及び ALP）に加えて、肝細胞の壊死の指標（m-AST）及び肝細胞のアポトーシスの指標（サイトケラチン 18〈断片〉）を設定した。併合解析における肝機能異常に関連する有害事象の発現状況は表 50 のとおりであった。本薬投与例とプラセボ投与例で、肝機能異常に関連する有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。

＜表 50 併合解析における肝機能異常に関連する有害事象の発現状況＞

	プラセボ (163 例)		15mg 群 (89 例)		30mg 群 (93 例)		60mg 群 (94 例)		120mg 群 (861 例)	
	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数
肝胆道系障害										
肝機能異常	1.2%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	1.2%	10
肝障害	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.3%	3
臨床検査										
ALT 増加	3.1%	5	2.2%	2	2.2%	2	4.3%	4	1.5%	13
AST 増加	3.1%	5	2.2%	2	0.0%	0	2.1%	2	1.4%	12
γ -GTP 増加	1.2%	2	1.1%	1	1.1%	1	0.0%	0	1.3%	11
サイトケラチン 18 増加	1.8%	3	1.1%	1	1.1%	1	0.0%	0	0.7%	6
m-AST 増加	1.8%	3	2.2%	2	0.0%	0	1.1%	1	0.2%	2
血中 ALP 増加	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	1	0.2%	2
血中ビリルビン増加	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	1	0.0%	0	0.1%	1
肝機能検査異常	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	1.2%	10

MedDRA/J ver.15.0

肝機能異常に関連する有害事象について、重篤な事象は認められず、投与中止に至った事象は第Ⅱ相用量設定試験の 60mg 群で 1 例（「ALT 増加」）、120mg 群で 2 例（「ALT 増加・AST 増加・ γ -GTP 増加・サイトケラチン 18 増加」及び「肝機能異常」各 1 例）、第Ⅲ相検証試験の 120mg 群で 3 例（「肝機能異常」2 例及び「ALT 増加・AST 増加」1 例）及び第Ⅲ相長期投与試験の 120mg 群で 3 例（「ALT 増加・AST 増加・ γ -GTP 増加」、「肝障害」及び「肝機能検査異常」各 1 例）であった。

これらの結果から、肝機能異常に関連する有害事象及び検査値の変動は臨床的に大きな問題となる変化とは考えられなかった。

機構は、併合解析では重篤な肝機能障害は認められなかったものの、以下の点から本薬投与時の肝機能障害については、製造販売後調査等において確認する必要があると考える。

- ・ 類薬の Orlistat については海外で肝機能障害に関して慎重な評価が実施されたこと

- ・ 本薬の投与対象となる肥満症患者では脂肪肝等の肝疾患のリスクが高いこと
- ・ 本薬の非臨床試験において糖新生亢進作用によると考えられる ALT 及び AST 活性の上昇が認められ、肝疾患を有する患者では病態が悪化する可能性も否定はできないと考えられること（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要 <審査の概略>（2）ALT 及び AST 活性上昇の発生機序及びヒトへの外挿性について」の項参照）。

② 脂溶性ビタミンの吸収阻害について

本薬による脂溶性ビタミンの吸収阻害について、申請者は以下のように説明している。

Orlistat で、脂溶性ビタミンの吸収阻害が報告されていることから、国内臨床試験（第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相検証試験、第Ⅲ相一般臨床試験及び第Ⅲ相長期投与試験）において、血中のビタミン A、D、E 及び β-カロチン、並びにビタミン K の代用マーカーとしてプロトロンビン時間を測定した。

併合解析において、これら検査項目の有害事象は、60mg 群で「プロトロンビン時間延長」が 1.1%（1/94 例）及び 120mg 群で「カロチン減少」が 0.1%（1/861 例）に認められたが、いずれも軽度であった。検査値について、ビタミン E についてはいずれの試験の平均値においても減少傾向がみられたが、平均値はすべての時点で基準値下限を下回っておらず、治療期終了時点における投与前後差はわずかであった（表 51）。

<表 51 ビタミン E の投与前後差 (mg/dL) >

	プラセボ	15mg 群	30mg 群	60mg 群	120mg 群
第Ⅱ相用量設定試験 (24 週時)	-0.125±0.289 (94 例)	-0.163±0.362 (84 例)	-0.223±0.307 (84 例)	-0.238±0.306 (78 例)	-0.286±0.328 (79 例)
第Ⅲ相検証試験 (52 週時)	-0.092±0.340 (58 例)				-0.378±0.370 (118 例)
第Ⅲ相一般臨床試験 (24 週時)					-0.379±0.338 (122 例)
第Ⅲ相長期投与試験 (52 週時)					-0.271±0.293 (438 例)

平均値±標準偏差

また、ビタミン A、D 及び β-カロチンについても、第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相検証試験、第Ⅲ相一般臨床試験では明らかな傾向はみられず、第Ⅲ相長期投与試験においても治療期以降に一旦低下傾向がみられたものの、その後は増加し、治療期 52 週時点における平均値は投与開始時と同程度であった。

これらの結果から、脂溶性ビタミンの変化は臨床的に大きな問題と考えられなかった。

機構は、併合解析において、脂溶性ビタミンの吸収障害に関連するような有害事象及び臨床検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかったことから、本薬による脂溶性ビタミンの吸収障害について臨床的に問題となる懸念は小さいと考える。

③ その他、類薬の Orlistat で特に注意喚起されている副作用について

Orlistat の米国添付文書の WARNINGS AND PRECAUTIONS の項では、「Increases in Urinary Oxalate」、「Cholelithiasis」が注意喚起されている。

尿中シュウ酸増加に関連する有害事象として尿路結石に関連する事象を確認したが、第Ⅲ相検証試験では本薬群及びプラセボ群でそれぞれ「腎結石症」1.4% (2/141 例) 及び 0% (0/65 例)、「尿路結石」1.4% (2/141 例) 及び 0% (0/65 例)、「尿管結石」0.7% (1/141 例) 及び 1.5% (1/65 例) であり、本薬群で認められた症例はいずれも軽度又は中等度であり、因果関係は否定された。第Ⅲ相一般臨床試験では「腎結石症」が 2.4% (3/127 例) 及び「尿管結石」が 0.8% (1/127 例) に認められ、第Ⅲ相長期投与試験では「腎結石症」が 1.0% (5/504 例)、「尿管結石」が 0.6% (3/504 例) 及び「尿管結石」が 0.2% (1/504 例) に認められ、重篤な有害事象は「腎結石症」の 1 例であり、それ以外は軽度又は中等度であった。なお、「腎結石症」の 2 例及び「尿管結石」の 1 例は因果関係が否定されなかった。

「胆石症」については、第Ⅲ相検証試験では本薬群 1.4% (2/141 例) 及びプラセボ群 1.5% (1/65 例) に認められたが、本薬群で認められた症例はいずれも軽度であり、因果関係は否定された。また、第Ⅲ相一般臨床試験では 0.8% (1/127 例) 及び第Ⅲ相長期投与試験は 0.2% (1/504 例) に認められ、いずれも軽度で因果関係は否定された。

機構は、以上を踏まえると、現時点において「尿中シュウ酸増加」及び「胆石症」について、特に本薬で注意が必要な副作用であるとは判断できないが、これらの副作用の発現状況については製造販売後調査等において確認する必要があると考える。

(5) 対象患者及び効能・効果について

第Ⅲ相検証試験では、食事療法及び運動療法を実施しても十分な体重減少がみられない 2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者を対象とし、主要評価項目である体重変化率のプラセボに対する統計学的な有意差が示され、2 型糖尿病及び脂質異常症に関連した HbA1c、LDL-C 等の肥満症に関連すると考えられる健康障害に関連するパラメータの改善が示唆された。また、安全性については、第Ⅲ相一般臨床試験成績ならびに第Ⅲ相長期投与試験成績も含め、臨床的に許容可能と考えられた。

以上より機構は、本薬の投与対象は臨床試験で対象とされた 2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症とすべきと考えるが、効能・効果については以下の 1) 及び 2) に関する専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したい。

1) 本薬の投与対象となる肥満症の合併疾患について

申請者は、第Ⅲ相検証試験の対象患者を、肥満症のうち 2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する患者 (表 35) と設定した理由について、以下のように説明している。

「肥満症診断基準 2011」では、「肥満に起因ないし関連し、減量を要する健康障害」として 11 疾患⁹⁶を挙げている。治療に関して各疾患に優先順位をつけておらず、いずれの疾患においても食事療法や運動療法だけでは治療目標が達成できない場合には薬物療法が必要と考える。このうち、本邦において有病率が特に高い「2 型糖尿病」、「脂質異常症」及び「高血圧」は薬物療法の投与対象として重要と考えた。

海外第Ⅱ相用量設定試験 (ATL-962/033/CL 及び ATL-962/175/CL) では血糖及び血清脂質パラメータは改善したものの血圧の変化は認められなかった。さらに、欧米で承認されてい

る類薬の Orlistat でも、血圧に比べ血糖及び血清脂質パラメータ (LDL-C) の改善が顕著であった (Diabetes Care. 25: 1033-1041, 2002、Diabetes Care. 25: 1123-1128, 2002、Diabetes Care. 21: 1288-1294, 1998、Diabetes, Obesity and Metabolism. 4: 415-423, 2002)。これらの本薬及び Orlistat の海外臨床試験成績を踏まえて、第Ⅱ相用量設定試験では合併を必須とする疾患を「2 型糖尿病及び脂質異常症」に限定した。第Ⅱ相用量設定試験の結果、血糖及び血清脂質パラメータが用量依存的に改善したことから、第Ⅲ相検証試験以降に実施した各臨床試験においても合併を必須とする疾患を「2 型糖尿病及び脂質異常症」とした。

機構は、海外臨床試験成績 (ATL-962/033/CL 及び ATL-962/175/CL) 及び類薬の報告を踏まえ、第Ⅱ相用量設定試験の対象を 2 型糖尿病及び脂質異常症を合併した肥満症患者としたことは理解可能と考える。また、第Ⅱ相用量設定試験成績を踏まえ、第Ⅲ相検証試験も同様に 2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者を対象として実施し、その結果、本薬の有効性が示されたことから、本薬の治療対象は 2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者とすることが適切と考える。

なお、本薬は合併する糖尿病及び脂質異常症を直接治療する薬剤ではないため、合併する 2 型糖尿病及び脂質異常症については必要に応じてそれぞれの疾患に対する適切な治療法を検討すべきと考える。

2) 内臓脂肪について

本薬の患者を対象とした臨床試験では、計測方法の基準を定めた CT 検査によって 100cm² 以上の内臓脂肪の蓄積があると判断された患者が対象とされていた。一方、申請者は、予定している効能・効果 (案) を「BMI が 25kg/m² 以上で内臓脂肪蓄積が疑われ、2 型糖尿病及び脂質異常症を有する肥満症」としている。機構は、本薬の投与を開始する際に、CT 等で内臓脂肪量を測定する必要性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

「肥満症診断基準 2011」では、BMI 25kg/m² 以上で「肥満に起因ないし関連し、減量を要する (減量することによって改善される、または進行を防止できる) 健康障害を有するもの」又は「ウエスト周囲長のスクリーニングにより内臓脂肪蓄積を疑われ、腹部 CT 検査によって確定診断された内臓脂肪型肥満」のいずれかを肥満症と診断すると定めている。本薬の投与対象は「2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症」であり、健康障害を 2 つ有する患者が対象となることから、その診断において内臓脂肪面積の測定は必ずしも必要ではない。また、同診断基準では、現時点で正確に内臓脂肪蓄積量を定量する方法が確立していないこと、様々な腹部脂肪の測定方法が現在開発途上にあること、日常診療あるいは一般検診及び家庭での健康管理上は簡便で有用性のある測定法が望まれること、現時点ではウエスト周囲長がその簡便性から用いられ世界的にも用いられる傾向にあること等が記載されている。臨床現場では、CT や MRI などの機器を設置している医療機関は限定されることから、すべての施設で内臓脂肪面積を測定することは困難であり、内臓脂肪の測定を必須とすると多くの肥満症患者が治療機会を逸することになる。また、「肥満症治療ガイドライン 2006」にある

内臓脂肪面積の記載については、日本肥満学会により今後は削除する方向で検討されている。

以上の状況を踏まえると、本薬投与開始時の内臓脂肪面積の測定を必須とするのではなく、内臓脂肪面積との相関が数多く報告されているウエスト周囲長などを参考に内臓脂肪蓄積が疑われることを確認することが望ましいと考える。

機構は、以下のよう考える。

「肥満症診断基準 2011」では BMI が 25kg/m^2 以上で肥満に起因ないし関連する健康障害を合併する場合には肥満症と診断され、内臓脂肪は診断に必須とはされていない。また、本薬の治療対象は、「1) 本薬の投与対象となる肥満症の合併疾患について」の項で議論したように、肥満症の中でも 2 型糖尿病及び脂質異常症の 2 つを合併する患者とすることが適切と考える。「肥満症治療ガイドライン 2006」では、薬物療法の適応は「BMI が 25kg/m^2 以上で内臓脂肪面積が 100cm^2 以上かつ質的異常に関する疾患を 2 つ以上保有」とされ、内臓脂肪面積についても規定されているものの、現在学会において診断基準や治療ガイドラインの改訂について検討がなされており、今後変更される可能性がある。さらに、CT 検査には放射線被曝等のデメリットもあり、不必要な場合に安易に実施すべき検査ではない。以上のような点を踏まえると、機構は 2 型糖尿病及び脂質異常症の 2 つを合併する肥満症においては、本薬の投与開始前に一律に CT 検査を必須とする必要性は低いと考える。

なお、「肥満症診断基準 2011」では内臓脂肪については CT 検査により確定するとされていること、第Ⅲ相検証試験では計測方法を定めた CT 検査によって 100cm^2 以上の患者が対象とされたことを踏まえると、内臓脂肪の評価が必要な場合には、現時点では測定方法の精度管理がされた CT 検査を用いることが望ましいと考える。ただし、CT 検査には放射線被曝等のデメリットもあることから、今後他の検査方法が確立された場合には、CT 検査に限定せず状況に応じて適切な内臓脂肪の評価方法が選択されるべきと考える。

また、申請者が説明しているウエスト周囲長については、計測が簡便でかつ内臓脂肪との相関性はあるとされているものの、正確性に欠けること、現時点では基準値の妥当性について様々な議論がなされていることを踏まえると、内臓脂肪蓄積を疑う手段にはなり得ると考えるが、内臓脂肪の確認方法としては推奨できないと考える。

本薬の投与に際しての内臓脂肪の評価の必要性については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

(6) 用法・用量について

1) 用法・用量について

申請者は、第Ⅲ相検証試験における本薬の用量設定根拠について、以下のよう説明している。

国内では、健康成人を対象にプラセボ、本薬 7.5mg、30mg、120mg 又は 240mg を 1 日 3 回毎食直後に 15 日間経口投与した第Ⅰ相反復投与試験 (ATL-962/CPH-003) において、投与 1 ～15 日目朝投与直前までの総脂肪量の累積糞便中排泄量を検討した結果、用量依存的に増加したが、120mg 群と 240mg 群で同程度であった。続いて、肥満症患者を対象とした第Ⅱ相用

量設定試験（プラセボ、本薬 15mg、30mg、60mg 又は 120mg を 1 日 3 回毎食直後に 24 週間経口投与）の結果、主要評価項目である体重変化率について用量依存的な減少が認められ、120mg の体重変化率が最も大きかった。また、副次評価項目では、多くのパラメータで用量反応関係がみられ、体重変化量、BMI 変化率、腹囲変化率、皮下脂肪面積変化量、HbA1c 変化量、TC 変化率及び LDL-C 変化率では 120mg 群が最も有効であった。安全性については、プラセボ群と比べて 60mg 群及び 120mg 群で有害事象の発現割合がやや高かったが、60mg 群と 120mg 群では同程度であった。また、本薬投与群において「下痢」、「脂肪便」等の有害事象が多くみられたが、そのほとんどが軽度であり、大きな問題はみられなかった。

以上の臨床試験成績を踏まえ、第Ⅲ相検証試験では、第Ⅱ相用量設定試験において最も大きな有効性が認められ、安全性も忍容可能と考えられた本薬 120mg を 1 日 3 回投与したときの有効性及び安全性を検討することとした。

服薬タイミングについては、第Ⅰ相反復投与試験（ATL-962/CPH-002 及び ATL-962/CPH-003）において、投与 1～15 日目朝投与直前までの総脂肪量の累積糞便中排泄量は食前投与と食後投与でそれぞれ約 2.4 倍及び約 1.7 倍であり、安全性については、食前投与と食後投与で明らかな違いはみられなかった。また、肥満症患者を対象に食直後に本薬を投与した第Ⅱ相用量設定試験において、プラセボ群と比べて 15mg 群以外の本薬投与群では統計学的に有意な体重減少が認められた。以上を踏まえ、第Ⅲ相検証試験においては食直後投与とした。

その結果、第Ⅲ相検証試験において、本薬 120mg を 1 日 3 回に分け食直後投与した際の有効性及び安全性が確認され、第Ⅲ相一般臨床試験並びに第Ⅲ相長期投与試験においても安全性が確認されたことから、本薬の用法・用量は、1 回 120mg を 1 日 3 回食直後と設定した。

機構は、本薬の用法・用量を、1 回 120mg 1 日 3 回食直後投与とすることに問題はないと考える。

2) 投与中止の判断について

機構は、肥満症の治療においては、食事・運動療法を基本とし、薬物療法については漫然と長期間実施しないことが望ましいと考えられることから、本薬の投与開始後、どのように本薬の効果を判断し、投与中止するのか、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

「肥満症治療ガイドライン 2006」では、薬物治療における治療期間の目安は「使用する治療薬の薬効、減量達成までの期間などを考慮して決める。」とされているが、投与中止に関しては記載されていない。現状のガイドラインを踏まえると、体重、腹囲、内臓脂肪面積、血糖及び脂質関連パラメータ等の検査は 1～3 ヶ月ごとに行われ、投与継続又は中止の判断は、体重、腹囲又は内臓脂肪面積、血糖、脂質関連パラメータ等の結果を総合的に判断して検討され则认为る。

また、同ガイドラインは現在改訂作業が行われていることから、本薬投与の効果判定及び中止のタイミングについては、改訂される新たなガイドラインに従って判断すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬を一定期間投与しても体重減少傾向が認められない場合には、漫然と投与せず他の治療方法へ変更すべきと考える。また、肥満症の治療においては、食事・運動療法が基本であり、薬物療法は生活改善では効果が不十分な場合に留めるべきと考える。したがって、肥満症が改善し、食事・運動療法で十分と考えられる状態となった場合には、本薬の投与を中止するよう注意喚起すべきと考える。ただし、本薬の投与中止の判断は、個々の患者の状態や背景に応じて異なると考えられるため、一律に中止時期を規定することは困難と考える。

(7) 併用薬への影響について

1) 消化・吸収抑制を抑制する薬剤との併用について

申請者は、本薬を糖質や脂質の消化・吸収を抑制する薬剤と併用した場合の影響について、以下のように説明している。

第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相検証試験、第Ⅲ相一般臨床試験及び第Ⅲ相長期投与試験について、糖質消化抑制剤（ α -グルコシダーゼ阻害薬及び α -グルコシダーゼ阻害薬と速効型インスリン分泌促進薬配合剤）又は脂質吸収抑制剤（小腸コレステロールトランスポーター阻害剤及び陰イオン交換樹脂）（以下、「消化・吸収抑制剤」）との併用有無で層別し、安全性及び有効性を検討した。糖質消化抑制剤を併用している症例はいずれの試験においても3割前後みられたものの、脂質吸収抑制剤を併用している症例は、第Ⅲ相長期投与試験の51/504例を除いて各投与群で1~5例と少数例であった。そこで、糖質消化抑制剤又は脂質吸収抑制剤のいずれかを併用している症例（両剤の併用含む）を「有」と定義し、有効性については試験ごとに、安全性については4試験の併合解析で検討した。

有効性については、第Ⅱ相用量設定試験及び第Ⅲ相検証試験における120mg群とプラセボ群の比較では、第Ⅲ相検証試験のHbA1c変化量（平均値）における併用「有」の層でプラセボ群の減少幅が本薬群よりも0.06%大きいものの、体重変化率、内臓脂肪面積変化量及びLDL-C変化率ではいずれの層においても120mg群の減少幅が大きかった。120mg群における併用「有」と「無」の比較では、体重変化率は層間で大きな差はなく、内臓脂肪面積変化量は第Ⅱ相用量設定試験で併用「無」と比較して「有」の層で減少幅が大きかったものの、第Ⅲ相比較試験では層間で大きな差はなかった。HbA1c変化量は、第Ⅱ相用量設定試験で併用「無」と比較して「有」の層で、またLDL-C変化率は第Ⅱ相用量設定試験の併用「無」と比較して「有」の層で変化量又は変化率の減少幅が大きかったものの、他の試験では傾向が逆もしくは大きな差はなかった。以上より、臨床試験成績からは消化・吸収抑制剤と本薬の併用により有効性に大きく影響する可能性は低いと考える。

安全性について、プラセボ群と120mg群との有害事象の発現割合（併合解析）の比較では、併用「有」の層では同程度であった。120mg群における併用「有」と「無」の比較では、有害事象の発現割合は併用「有」が85.8%（229/267例）、併用「無」が91.4%（543/594例）であり、併用「無」の層と比較して、併用「有」の層で発現割合が2%以上高かった器官別大分類別の有害事象はなかった。これらのことより、消化・吸収抑制剤と本薬の併用により安全性が大きく変わる可能性は低いと考える。

以上より、消化・吸収抑制剤と本薬の併用により安全性及び有効性が大きく変わる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考えるが、本薬を消化・吸収抑制剤と併用した例については、製造販売後調査において情報収集し、確認する必要があると考える。

2) 脂溶性ビタミンとの併用について

申請者は、本薬を脂溶性ビタミンと併用した場合の影響について、以下のように説明している。

第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相検証試験、第Ⅲ相一般臨床試験及び第Ⅲ相長期投与試験において、ビタミン製剤投与中に本薬投与を開始した症例、もしくは本薬投与中にビタミン製剤投与を開始した症例は、ビタミン A 製剤 例、D 製剤 例、E 製剤 例及び K 製剤 例と少ないため十分な考察は困難だが、ビタミンの推移に明らかな変動はみられなかった。また、類薬である Orlistat について公表論文をもとに検討したが、検査値としての脂溶性ビタミンが減少したとの報告はあるものの、それに伴う臨床症状の発現の報告はなかった。

以上より、本薬投与が脂溶性ビタミンの低下の程度に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、現時点において、脂溶性ビタミンの作用に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、本薬と脂溶性ビタミンを併用した例は少数に留まり十分な検討は困難であることから、製造販売後調査において併用例に関する情報収集し、確認する必要があると考える。

3) ワルファリンとの併用について

申請者は、本薬をワルファリンと併用した場合の影響について、以下のように説明している。

ワルファリン併用例は、第Ⅱ相用量設定試験で 例、第Ⅲ相検証試験で 例、第Ⅲ相一般臨床試験で 例及び第Ⅲ相長期投与試験で 例であった。このうち、本薬投与後にプロトロンビン時間が 倍以上に延長したのは 例であったが、ワルファリン増量後でありプロトロンビン時間延長に関する有害事象は認められなかった。本薬投与中に新たにワルファリンの投与が開始された 例では、それに伴いプロトロンビン時間の 倍以上の延長が見られたが、関連する有害事象は認められなかった。本薬の臨床試験におけるワルファリン併用例では、プロトロンビン時間に影響を与える可能性を示唆する所見は得られていないが、一方で、類薬の Orlistat ではワルファリンと併用した際に PT-INR に影響を与えた可能性を示唆する報告 (Ann Pharmacother. 37: 510-512, 2003) があることを踏まえると、本薬についても同様の事象が発現する可能性を完全に否定することは困難と考える。

本薬の投与対象は 2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症であり、心血管系イベントリスクが高い患者も多いことからワルファリンと併用される可能性は考えられ、このような患者に本薬が投与される場合には、血液凝固能のコントロールに留意することが重大な経過

の予防につながると考える。したがって、本薬とワルファリンとの併用（プロトンポンプ阻害剤の延長）について、添付文書の相互作用の項で併用注意として注意喚起を行うことが適切と判断した。

機構は、申請者の対応は妥当であり、また本薬をワルファリンと併用した例については、製造販売後調査において情報収集し、確認する必要があると考える。

(8) 妊婦、授乳婦等への投与について

機構は、類薬の Orlistat の米国添付文書では妊婦の体重減少は望ましくないことから「禁忌」に設定されていることを踏まえ、本薬でも同様に「禁忌」とする必要があるか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本邦では、厚生労働省作成の「健やか親子 21」において妊娠中の体重減少や増加を極端に抑制することは推奨されない旨が記載されている。一方、日本妊娠高血圧学会では BMI の増加が妊娠高血圧症のリスク因子であること、日本産科婦人科学会及び日本肥満学会では妊娠に伴う体重増加の推奨値は異なるものの一定の体重で管理することとしている。妊娠中の母体では体重のみならず血糖、脂質異常のコントロールも重要となるが、現状では治療選択肢は限定されている。そのため、体重管理のみならず、血糖・脂質管理の観点においても治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるような、ごく限られた条件において、妊婦の体重コントロールを行う選択肢は必要と考える。

本薬投与による妊産婦及び授乳婦への影響を評価するための臨床試験は実施していないが、非臨床試験結果を踏まえると臨床使用用量において危惧すべき重篤な副作用が発現する可能性は低く、先天異常を示唆する結果もみられなかった。また、Orlistat の非臨床試験及び臨床試験においても先天異常を示唆する所見はみられていない。

類薬の Orlistat の米国添付文書では妊婦に対する投与を「禁忌」としているが、欧州製品情報概要では妊婦に対する投与の注意喚起はなされているものの「禁忌」としておらず、対応は各国で異なる。また、Orlistat における処方イベントモニタリング（prescription-event monitoring : PEM）のデータからは、先天異常、流産、中絶、子宮外妊娠等の異常と Orlistat の投与については関連付けられておらず、米国添付文書における「妊婦の体重減少は望ましくない」という記述以外に Orlistat において妊婦を禁忌に設定している根拠は認められない。

なお、生殖発生毒性試験（Ⅱ試験）において、出生児の出生率の低値、体重増加抑制及び生存率の低値が認められており、また、非臨床薬物動態試験において、本薬の代謝物が胎児及び乳汁中へ移行することが報告されている。

以上を踏まえ、妊婦に対して本薬を積極的に使用することを推奨するものではないが、本薬投与を「禁忌」として一律に規定するのではなく、「使用上の注意」で適切な情報提供を行い、担当医師が体重・血糖・脂質管理という治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合、本薬による治療が行えるようにすることが望ましいと考える。また、授乳中の投与は避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は非臨床試験では高用量投与時の出生率低下が認められており、その発生機序が明確ではないことから、高用量投与時に出生率低下を誘発する可能性は否定できない（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (5) 生殖発生毒性試験 4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験」の項参照）。

妊娠中の体重管理が重要であることは理解するが、本薬の投与対象は2型糖尿病及び脂質異常症を有する肥満症であり、そのような患者が妊娠した場合には、食事療法を徹底し、必要に応じて入院管理やインスリンを使用した血糖コントロール等がなされるべきと考える。一般的に、妊娠中の薬物使用はリスクに比べてベネフィットが明確である場合に許容されると考えられるが、本薬については、妊娠中に投与の有益性が危険性を上まわると判断される状況は想定し難いことから、機構は、妊娠中は基本的には本薬を投与しないことが望ましいと考える。

なお、授乳中の患者に対する申請者の対応は、妥当と考える。

以上の妊婦の患者等への投与に関しては、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(9) 適正使用について

機構は、本薬は、本薬の治療対象ではない肥満症の患者に使用される、あるいは肥満症以外で減量目的に使用されるなど、不適切に使用される懸念があることから、上市後の適正使用対策について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本薬は、日本肥満学会が作成している肥満症関連のガイドラインに準じて開発された最初の肥満症治療薬となる。そのため、これまで肥満症の薬物治療に携わらなかった医療従事者に対し、肥満症の疾患概念、診断基準及び治療ガイドラインの内容を、十分に周知・浸透させ、本薬の適正使用を推進していくことが重要であると考えます。

適正使用の方策として、① 肥満症及び肥満症治療等の基礎知識の啓発、② 本薬の「効能・効果」、「用法・用量」を含めた添付文書情報の伝達、③ 「下痢・脂肪便」等の安全性情報に関する伝達の3つの情報活動を中心に検討している。その方策として、医師、薬剤師、コメディカル等の医療従事者に対する薬剤説明会に加えて、医療従事者及び肥満症患者への資材等を通じた情報提供を予定している。

機構は、本薬が適切な患者に投与されるよう、適切に情報提供していく必要があると考える。

(10) 製造販売後調査について

2型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症に対する本薬の投与目的は、体重減少により合併疾患の改善をもたらすことで、将来的な心血管疾患等のリスクを低減することにあると考えられる。本薬は、臨床試験において体重減少効果は示され、合併する健康障害である2型糖尿病及び脂質異常症に関連するパラメータの改善が示唆されたが、示された体重減少効果と心血管疾患等のリスク低減との関連については必ずしも明確にされてない。したがって機構は、本

申請者は、本薬の心血管疾患等のリスク低減効果の確認に関し、以下のように説明している。

本薬の真の効果を確認するためには、心血管系疾患をイベントとした比較対照試験が必要であるが、合併疾患に対する薬物療法は制限できないこともあり、心血管系イベントの発症率は低いと予想され、膨大な症例数が必要となるため、臨床試験の実施は困難である。したがって、[REDACTED]から[REDACTED]等を[REDACTED]して心血管系イベントの発現状況の探索的な検討を目的に含め、表 52 のような特定使用成績調査を計画している。

目 的	食事療法、運動療法を実施するも、十分な効果が得られず BMI が 25kg/m ² 以上で内臓脂肪蓄積が疑われ、2 型糖尿病及び脂質異常症を有する肥満症患者に対する本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する。また、心血管系イベントの発現状況についても探索的に検討する。
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	■年 ■ カ月（患者登録期間：■年間）
観察期間	■年以上〔最長 ■ 年〕
予定症例数	■例
対象患者	2 型糖尿病及び脂質異常症を有する肥満症患者
主な 調査項目	- 患者背景（性別、年齢、合併症、既往歴、身長、体重、過敏症素因、喫煙歴、飲酒歴、早発性冠動脈疾患の家族歴等） - 併用薬の使用状況 - 服薬状況、食事療法・運動療法の遵守状況 - 臨床検査値（HbA1c、空腹時血糖、空腹時 TG、TC、HDL-C、LDL-C、血清クレアチニン、AST、ALT、ALP、γ-GTP、総ビリルビン） - 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係等） - 心血管系イベント - 体重、ウエスト周囲長、血圧、内臓脂肪面積（測定した場合）

機構は、申請者の調査計画（案）に大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査等に関しては、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

81

の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載事項に係る不備及び治験実施計画書からの逸脱（選択基準を満たしていない被験者の組み入れ）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、食事療法・運動療法で十分な効果が得られず、2 型糖尿病及び脂質異常症を有する肥満症患者に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は忍容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 29 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	オブリーン錠 120mg
〔一 般 名〕	セチリスタット
〔申 請 者 名〕	武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 10 月 29 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

食事療法及び運動療法を実施しても体重減少がみられない 2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者を対象とした第Ⅲ相検証試験において、以下の成績が得られたことから、機構は、本薬の有効性は示されたと判断した。

- ・ 主要評価項目である治療期終了時（52 週時 LOCF）の体重変化率の本薬群とプラセボ群の群間差〔95%信頼区間〕（FAS）は-1.67% [-2.73%, -0.62%] であり、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと（ $p=0.002$ 、2 標本 t 検定、有意水準両側 5%）
- ・ 本薬群の体重変化率の平均値は、プラセボ群と比較していずれの評価時点でも低く推移し、維持されていたこと（図 3）
- ・ 合併する健康障害（2 型糖尿病及び脂質異常症）のパラメータ（HbA1c、LDL-C 等）について、本薬群ではプラセボ群よりも改善する傾向が認められたこと（表 43）

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、以下のような意見が出された。

- ・ 体重減少率について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されているものの、プラセボに対する本薬の体重減少効果は大きくない。この点について臨床現場で正しく認識される必要があり、適切に情報提供すべきと考える。
- ・ 国内第Ⅲ相検証試験で認められた本薬の体重減少率でどの程度の心血管疾患等のリスク低減が見込めるのかについて、現時点での文献的な情報等に基づいて説明を行う必要がある。

機構は上記の専門委員の意見を踏まえ、申請者に対し添付文書の臨床試験成績の項に第Ⅲ相検証試験の体重変化率だけでなく、投与前後の体重を記載するよう求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

なお、申請者は国内第Ⅲ相検証試験で認められた体重減少効果による本薬の心血管系イベントの抑制効果について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相検証試験成績（52 週時）の結果を基に、

の から得られた¹⁰¹を用いて、 したところ、 は低くなった。

機構は、本薬の体重減少効果に加え、合併症（2 型糖尿病及び脂質異常症）に関するパラメータも改善しており、2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症に対する治療薬としての意義はあるとの申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、申請者の説明する 2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症に対して本薬を投与した際の心血管系イベントの抑制効果については、製造販売後調査において確認すべきと考える。

（2）安全性について

第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相検証試験、第Ⅲ相一般臨床試験及び第Ⅲ相長期投与試験の 4 つの試験を併合解析した結果、本薬の薬理作用に基づくと考えられる下痢、脂肪便等が比較的多く発現したものの、ほとんどが軽度であった。機構は、現時点までの臨床試験成績からは安全性上の大きな問題は認められていないことから、今般提出された臨床試験成績から本薬の安全性は許容可能と判断した。ただし、類薬の Orlistat においては、海外で製造販売後に重篤な肝機能障害が報告されたこと等を踏まえ、本薬が臨床現場において広く使用された場合の安全性については製造販売後調査等において確認する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、以下のような意見も出された。

- ・ 類薬の Orlistat において認められている有害事象（肝機能障害、シュウ酸腎結石、シュウ酸腎症等）、及びシクロスポリンやワルファリンとの相互作用に関して、注意喚起する必要がある。

機構は上記の専門委員の意見を踏まえ、類薬である Orlistat の米国添付文書の Warnings and precautions で注意喚起されている事象及び相互作用について本薬の添付文書でも注意喚起するよう求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

（3）対象患者及び効能・効果について

1) 本薬の投与対象となる肥満症の合併疾患について

2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者を対象として実施された第Ⅲ相検証試験において、本薬の有効性及び安全性が示されたことから、機構は、本薬の治療対象は 2 型糖尿病及び脂質異常症を共に合併する肥満症患者とすることが適切と考えた。また、2 型糖尿病及び脂質異常症の両者を合併していない肥満症については、本薬の有効性は検討されていないことから、現時点では本薬の治療対象としては推奨できないと考えた。

¹⁰¹ から算出

2) 内臓脂肪について

「肥満症診断基準 2011」(肥満研究 17〈臨時増刊号〉, 2011)では肥満症の診断に内臓脂肪の測定は必須とされていない。また、「肥満症治療ガイドライン 2006」では、薬物療法の適応は「BMI が 25kg/m^2 以上で内臓脂肪面積が 100cm^2 以上かつ質的異常に関する疾患を 2 つ以上保有」とされ、内臓脂肪面積について規定されているものの、現在日本肥満学会において診断基準や治療ガイドラインの改訂が検討されており、今後変更される可能性がある。さらに、内臓脂肪量の測定には現時点では CT 検査が推奨されているが、CT 検査には放射線被曝等のデメリットもある。以上のような点を踏まえ、機構は、2 型糖尿病及び脂質異常症の 2 つを合併する肥満症においては、本薬の投与開始前に一律に CT 検査を必須とする必要性は低いと考えた。また、申請者が説明しているウエスト周囲長については、計測が簡便で内臓脂肪との相関性はあるとされているものの正確性に欠けること、現時点では基準値の妥当性について議論がなされていることを踏まえると、内臓脂肪蓄積を疑う手段にはなり得ると考えるが、内臓脂肪の確認方法として推奨はできないと考えた。なお、肥満症の薬物療法の適応については、学会のガイドライン等の最新の情報を参考にするよう注意喚起することが妥当と考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

肥満症（ただし、2 型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法を行っても BMI が 25kg/m^2 以上の場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤の適用にあたっては、学会のガイドライン等最新の情報を参考に、肥満症治療の基本である食事療法及び運動療法をあらかじめ行っても効果が不十分で、薬物療法の適応とされた肥満症患者を対象とすること。
- (2) 内分泌性肥満、遺伝性肥満、視床下部性肥満等の二次性肥満における本剤の有効性は確立していない。

(4) 用法・用量について

本薬の用法・用量について、第Ⅲ相検証試験において有効性が示され、安全性も許容可能と考えられたことから、機構は、第Ⅲ相検証試験の用法・用量である 1 回 120mg を 1 日 3 回食直後とすることは妥当と判断した。

なお、肥満症の治療においては、食事・運動療法が基本であり、薬物療法は生活改善では効果が不十分な場合に留めるべきと考えた。したがって、本薬は効果が認められない場合だけでなく、効果が認められた場合においても、漫然と投与が継続されることのないよう注意喚起す

べきと考えた。ただし、本薬の投与中止の判断は、個々の患者の状態や背景に応じて異なると考えられるため、一律に中止時期を規定することは困難と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、機構は、申請時の設定通り、本薬の【用法・用量】を以下のように設定すること、及び本薬は効果が認められない場合だけでなく、効果が認められた場合においても、漫然と投与が継続されることのないよう注意喚起することで差し支えないと考える。

【用法・用量】

通常、成人にはセチリストットとして1回120mgを1日3回毎食直後に経口投与する。

(5) 妊婦への投与について

類薬の Orlistat の米国添付文書では妊婦の体重減少は望ましくないことから「禁忌」に設定されている。機構は、本薬の投与対象である2型糖尿病及び脂質異常症を有する肥満症の患者が妊娠した場合には、食事療法を徹底し、必要に応じて入院管理やインスリンを使用した血糖コントロール等がなされるべきであり、妊娠中に本薬を投与することの有益性が危険性を上回ると判断される状況は想定し難いことから、原則として妊娠中に本薬を投与すべきではないと判断した。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、妊婦への投与について、以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【使用上の注意】

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には原則として投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ウサギ 経口 200mg/kg/日以上）で、母動物に死亡、流産、摂餌量の低値が認められ、動物試験（ラット 経口 2,000mg/kg/日以上）で出生児の出生率低値が認められている。また、動物試験（ラット）で本剤の代謝物が胎児へ移行することが報告されている。〕

(6) 製造販売後調査等について

心血管系イベントの抑制効果の評価のために [] 心血管イベント [] と [] 心血管系イベント [] に基づき [] [] ことで、探索的に検討するとしている申請者の計画（表52）について、機構は大きな問題はないと考えた。ただし、類薬の Orlistat に関する海外での安全性情報等を考慮し、製造販売後調査において、重点調査項目として肝機能障害に関する情報を収集し、検討する必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から支持され、以下のような意見も出された。

- ・ 下痢・脂肪便の発現頻度が高く、本薬投与期間中に継続して認められていたことから、

QOL という観点から、特に長期の内服にどの程度耐容できるのか、さらなる検討が必要と考える。

- ・ 類薬の Orlistat で相互作用として注意喚起されているシクロスポリン、レボチロキシン、ワルファリンとの併用時の安全性及び有効性を検討する必要がある。
- ・ 糖尿病薬、中でも使用頻度の高い Dipeptidyl peptidase (DPP) -4 阻害薬や、体重減少効果を有するビグアナイド薬、ヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) アナログ等との併用時の安全性及び有効性について検討する必要がある。
- ・ 食事療法の内容（食事に占める脂質量等）と有効性との関連性について検討する必要がある。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえて製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、表 53 に示す製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 53 長期使用に関する特定使用成績調査実施計画書骨子（案）>

目 的	肥満症患者（ただし、2 型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法を行っても BMI が 25kg/m ² 以上の場合に限る）に対する本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する。また、心血管系イベントの発現状況についても探索的に検討する。
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	年 月 ヶ月（患者登録期間： 年間）
観察期間	年以上〔最長 年〕
予定症例数	例
対象患者	肥満症患者（ただし、2 型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法を行っても BMI が 25kg/m ² 以上の場合に限る）
主な調査項目	・ 患者背景（性別、年齢、身長、体重、合併症、既往歴、過敏症素因、喫煙歴、飲酒歴、排便習慣、早発性冠動脈疾患の家族歴等） ・ 服薬状況（投与状況、遵守状況）、併用薬の使用状況 ・ 食事療法実施の有無、内容、遵守状況 ・ 運動療法実施の有無、遵守状況 ・ 有害事象（発現日、重篤度、本薬投与中止の有無、転帰、本薬との因果関係等） ・ 体重、ウエスト周囲長、内臓脂肪面積（測定方法を含む） ・ 血圧 ・ 臨床検査値（AST、ALT、ALP、γ-GTP、総ビリルビン、HbA1c、TC、HDL-C、LDL-C、空腹時 TG、血清クレアチニン等） ・ 重点調査項目：肝機能障害 ・ 心血管系イベント ・ 動脈硬化に関する検査（CAVI、IMT、FMD）

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
8	17	本薬投与による有意に抑制された。	本薬投与により有意に抑制された。

（下線部修正）

IV. 総合評価

以上より、本薬は体重減少効果に加え、HbA1c、LDL-C 等の肥満症に関連すると考えられる健康障害に関連するパラメータも改善したことから、2 型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法で十分な効果が得られない肥満症患者に対する有効性は示され、安全性は許容可

能と判断した。機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬は、新有効成分医薬品であるため、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 肥満症（ただし、2型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法を行ってもBMIが 25kg/m^2 以上の場合に限る）

[用法・用量] 通常、成人にはセチリスタットとして1回120mgを1日3回毎食直後に経口投与する。