

# **オブリーン錠 120 mg**

## **に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

**武田薬品工業株式会社**

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1 肥満症について .....	2
1.5.1.1 肥満の判定基準 .....	2
1.5.1.2 肥満症の診断基準.....	2
1.5.2 肥満症の治療 .....	3
1.5.2.1 治療が必要な「肥満症」 .....	3
1.5.2.2 「肥満症」の治療について .....	3
1.5.3 ATL-962 の開発の経緯 .....	4
1.5.3.1 品質の概要 .....	4
1.5.3.1.1 規格及び試験方法.....	4
1.5.3.1.2 安定性試験 .....	4
1.5.3.2 非臨床試験の概要.....	5
1.5.3.2.1 薬理試験 .....	5
1.5.3.2.2 薬物動態試験.....	5
1.5.3.2.3 毒性試験 .....	6
1.5.3.3 臨床試験の概要 .....	6
1.5.3.3.1 生物学的同等性試験（申請製剤間の同等性） .....	6
1.5.3.3.2 食事の影響試験.....	7
1.5.3.3.3 患者を対象とした臨床試験 .....	7
1.5.3.4 予定する効能又は効果、用法及び用量 .....	9
1.5.3.5 治験相談等の経緯.....	9
1.5.4 ATL-962 の特徴及び有用性 .....	13
1.5.4.1 ベネフィット .....	13
1.5.4.2 まとめ .....	16
1.5.5 参考文献 .....	17

## 表

表 1.5.1-1 肥満度分類 .....	2
表 1.5.3-1 効能又は効果、用法及び用量 .....	9
表 1.5.3-2 ATL-962 の開発の経緯.....	11

## 図

図 1.5.4-1 日本及び欧米における肥満症治療薬 .....	16
----------------------------------	----

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 肥満症について

日本肥満学会は、2000年に肥満症に関する最初の診断基準[1]を作成し、肥満と肥満症を明確に区別した。本診断基準では、肥満を「脂肪組織が過剰に蓄積した状態」と定義して身体現象として捉えている一方、肥満症は「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。その後、肥満症治療についても記載された肥満症治療ガイドライン2006[2]及び上記診断基準の改訂版となる肥満症診断基準2011[3]が作成されたが、この肥満と肥満症の区別は踏襲されている。

肥満症診断基準2011を踏まえた、肥満の判定基準及び肥満症の診断基準について以下に詳細を示す。

#### 1.5.1.1 肥満の判定基準

WHO及び日本肥満学会が定める肥満の判定度分類を表1.5.1-1に示す。

日本肥満学会はBMIが $25 \text{ kg/m}^2$ 以上を肥満とし、BMI値によって1度から4度に分類している。一方、WHOはBMIが $25 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 未満は過体重(Preobese)、 $30 \text{ kg/m}^2$ 以上を肥満とし、BMI値によって肥満度(Obese class)をIからIIIに分類している。

BMIが $25 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 未満における取り扱いが異なるが、わが国における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 $25\sim28 \text{ kg/m}^2$ に過ぎない集団であっても耐糖能異常、2型糖尿病、脂質異常症及び高血圧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ている[4]。このため、WHO基準では過体重(Preobese)とされているBMIが $25 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30 \text{ kg/m}^2$ 未満においても、日本における肥満症診断基準では肥満として扱っている。

肥満は身体現象として捉えられていることから、肥満度が大きくても治療の不要な肥満も存在する。

表1.5.1-1 肥満度分類

BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	日本肥満学会基準	WHO基準
< 18.5	低体重	Underweight
$18.5 \leq \sim < 25$	普通体重	Normal range
$25 \leq \sim < 30$	肥満(1度)	Preobese
$30 \leq \sim < 35$	肥満(2度)	Obese class I
$35 \leq \sim < 40$	肥満(3度)	Obese class II
$40 \leq$	肥満(4度)	Obese class III

#### 1.5.1.2 肥満症の診断基準

肥満症の診断は、BMIが $25 \text{ kg/m}^2$ 以上の肥満と判定されたものを対象に行われる。病因が明白な場合は、肥満症とは診断されず、二次性肥満として扱われる。病因が不明な原発性肥満に対しては、健康障害又は内臓脂肪からのアプローチによって肥満症の診断が行われる。

健康障害からのアプローチは、BMIが $25 \text{ kg/m}^2$ 以上の肥満と判定されたもののうち、肥満に起因ないしは関連し、減量を要する健康障害を有する場合に肥満症と診断される。なお、

肥満症治療ガイドライン 2006[2]では健康障害の種類によって「脂肪細胞の質的異常」と「脂肪細胞の量的異常」を明確に分けていたが、肥満症診断基準 2011[3]ではいずれも脂肪細胞の質的異常が関与しており、そのなかで「睡眠時無呼吸症候群（SAS）・肥満低換気症候群」及び「整形外科的疾患」については脂肪細胞の量的異常がより強く関与する疾患として改訂された。また、肥満症診断基準 2011 では、健康障害を有するもののうち、特に BMI が  $35 \text{ kg/m}^2$  以上（内臓脂肪面積が  $100 \text{ cm}^2$  以上を含む）の場合を「高度肥満」として新たに定義している。

内臓脂肪からのアプローチは、BMI が  $25 \text{ kg/m}^2$  以上の肥満と判定されたもののうち、健康障害の合併にかかわらず、腹部 CT 検査によって内臓脂肪面積<sup>\*</sup>が  $100 \text{ cm}^2$  以上であることが確認された場合に肥満症と診断される。

肥満症は疾患単位として取り扱われていることから、肥満度が小さくても治療が必要となる。

## 1.5.2 肥満症の治療

### 1.5.2.1 治療が必要な「肥満症」

肥満症の診断基準が 2000 年に公表[1]される以前は、身體現象である「肥満」と、疾患単位である「肥満症」が混同され、「肥満症」のみならず「肥満」も治療対象として捉えられていた。そのため、「肥満症」に該当する場合であっても、体重管理が最終目標であるかのように誤解され、さらには美容を目的とした減量、あるいは医学領域においても単なる健康管理のための予防医学と混同されがちであった。

しかしながら、肥満症の診断基準が公表され、さらに肥満症治療ガイドラインが 2006 年に公表されたことによって、このような誤った認識が是正され、肥満度が大きくても治療の不要な身體現象である「肥満」が存在することが明白となった。さらに、肥満度が小さくても単なるリスクファクターを管理する予防医学の範疇に留まるのではなく、治療医学の対象とみなされる疾患単位としての「肥満症」が明確になった。

### 1.5.2.2 「肥満症」の治療について

治療対象となる「肥満症」が明確になり、さらには「脂肪細胞の質的異常」の「内臓脂肪型肥満」及び「脂肪細胞の量的異常」が分類されたことにより、治療標的も明確になった。

「脂肪細胞の質的異常」の「内臓脂肪型肥満」では内臓脂肪が治療標的であり、その治療目標値は内臓脂肪に代わる指標としてウエスト周囲長又は体重の 5% 減とされている。一方、

「脂肪細胞の量的異常」では、皮下脂肪と内臓脂肪との如何を問わず体脂肪全体が治療標的となり、治療目標値は現体重の 5~10% 減が設定されている。

これらを達成するために、食事療法と運動療法を基本に、また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を加えることによって肥満症治療が行われる。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。

\*肥満症診断基準2011では、内臓脂肪面積の評価手法として、腹部CT検査及びMRI法による評価を学会推奨の標準的な測定法とし、腹部超音波法及び生体インピーダンス法を参考となる測定法としている。

治療目標値の考え方も、他の生活習慣病と同様であると考える。肥満症の治療においても、食事療法、運動療法又は薬物療法の単独治療で目指すべき治療目標値ではなく、これらを併用し、さらには行動療法を加えることで目指すべき治療目標値である。

また、肥満症治療のなかでも「脂肪細胞の質的異常」の「内臓脂肪型肥満」では、減量は目的ではなく手段であり、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ある。2012年10月に開催された第33回日本肥満学会のシンポジウムでは、肥満症治療における減量の目標は「質的異常タイプでは、健康障害の改善は5%未満の体重減少でも期待できる」と発表され、2012年時点における学会の最新の見解として「肥満症の健康障害の改善には5%の体重減少が必要と考えられていたが、3%の体重減少でも健康障害の改善が認められたことは特筆に値する。（略）肥満症の減量治療目標については、具体的な数値目標についてのエビデンスが日本では充分にはないのが現状で、（略）減量治療目標を現体重の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議論された。」とまとめられている[5]。

### 1.5.3 ATL-962 の開発の経緯

ATL-962は英國 Alizyme Therapeutics社（現、蘭国 Norgine BV社）において見出されたリバーゼ阻害薬である。

肥満は、摂取エネルギーが消費エネルギーを超えた状態となり、過剰なエネルギーが脂肪として体内に蓄積された状態である[6]。脂質は、たんぱく質や糖質に比べてエネルギー生産量が多く[7]、食物由来の脂質の吸収を抑制することは、肥満の抑制に有効な手段と考えられる。食物由来の脂質の大部分は、膵臓から分泌されるリバーゼによって加水分解され、生じた脂肪酸が胆汁酸などとミセル化して腸管から吸収される[8]。

本剤は、消化管及び膵臓から分泌されるリバ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抗肥満症効果を発揮することができる肥満症治療薬である。

以下に、本剤の品質、非臨床試験及び臨床試験の概要を示す。

#### 1.5.3.1 品質の概要

##### 1.5.3.1.1 規格及び試験方法

本剤の規格及び試験方法は、物理的化学的性質、実測値及び安定性試験の成績並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定」（平成13年5月1日 医薬審発第568号）に基づいて設定した。

##### 1.5.3.1.2 安定性試験

本剤の安定性試験を「安定性試験ガイドライン」（平成15年6月3日医薬審発第0603001号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成9年5月28日 薬審第422号）及び「原薬及び製剤の安定性試験へのプランケッティング法及びマトリキシング法の適用について」（平成14年7月31日付 医薬審発第0731004号）に基づき実施した。

安定性試験成績から、本品の室温保存での有効期間を、PTP 包装品 [REDACTED] 及びポリ瓶包装品 [REDACTED] 3 年間とした。

### 1.5.3.2 非臨床試験の概要

#### 1.5.3.2.1 薬理試験

ATL-962 は無細胞系でヒト、ラット及びブタ臍リパーゼ活性を強力かつ選択的に阻害し、その主代謝物 ATL-1143 及び ATL-1277 はヒト及びブタ臍リパーゼを阻害しなかった。

ATL-962 をオリーブ油に溶解した後に人工腸液でエマルジョン化して用いた場合に、メチルセルロース懸濁液をオリーブ油と混合した後にエマルジョン化した場合より阻害活性が強く認められ、胃中で食物中の油脂成分に溶解した後に小腸で胆汁酸を含む腸液とエマルジョンを形成することが臍リパーゼを強力に阻害するために必要であることが示唆された。

正常マウスあるいはラットでの脂肪の経口負荷試験において、ATL-962 は血漿 TG 濃度の上昇を抑制し、消化管からの脂肪の吸収を抑制することを示した。

高脂肪食で飼育した食餌性肥満ラットあるいはマウスにおいて、ATL-962 は体重増加抑制作用、脂質異常改善作用、白色脂肪組織重量の減少及び脂肪肝の改善作用を示した。

肥満 2 型糖尿病モデルマウスである KKA<sup>y</sup> マウスにおいても、ATL-962 は体重増加軽減作用だけでなく血漿グルコース濃度、GHb 値並びに血漿 TC 濃度低下作用を示し、抗肥満作用と共に抗糖尿病作用及び脂質異常改善作用が認められ、さらに脂肪肝の改善も示した。

ATL-962 投与によりインスリン抵抗性指標である HOMA-IR 値が低下しており、インスリン刺激時の肝臓での Akt リン酸化の高進が認められたことから、ATL-962 の抗糖尿病作用の少なくとも一部は肝臓でのインスリン抵抗性の改善によるものと考えられた。

以上の非臨床薬理試験成績より、ATL-962 は臍リパーゼを阻害して消化管からの脂肪吸収抑制による抗肥満作用を示すだけでなく、肥満と関連するといわれている糖尿病、脂肪肝及び脂質異常に対する改善作用を示し、肥満症治療薬として有用と考えられる。

#### 1.5.3.2.2 薬物動態試験

ラット及びイヌに ATL-962 を経口投与したときの薬物動態を検討した結果、試験を実施した投与量範囲 (4~150 mg/kg) では血漿中には ATL-962 はほとんど検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 が認められた。空腸ループ形成ラットに [<sup>14</sup>C]ATL-962 を投与した際に、門脈中に ATL-962 は検出されず、ATL-1143 及び ATL-1277 のみ検出されたことから、ATL-962 自体は体内にほとんど吸収されないことが明らかとなった。また、胆汁中で ATL-962 が速やかに ATL-1143 に変換したことから、経口投与された ATL-962 の一部は胆汁の存在下で消化管管腔内で速やかに ATL-1143 へ加水分解された後に吸収され、アルキル側鎖が β 酸化を受け、ATL-1277 に代謝されると推定された。

[<sup>14</sup>C]ATL-962 をラットに経口投与すると、ほとんどの組織内において総放射能濃度は血漿中濃度よりも低く、脳が最も低かった。総放射能はほとんどの組織で投与後 336 時間に定量下限未満となった。また、反復投与終了後においても組織内の総放射能は速やかに低下し、特定の組織に対する蓄積性はないと考えられた。また、妊娠 18 日目のラットに [<sup>14</sup>C]ATL-962 を経口投与すると、ATL-962 由来成分が胎児へ移行することが確認された。

経口投与された ATL-962 は、一部が ATL-1277 として尿中に排泄されるが、多くは未吸収の ATL-962 と共に ATL-1143 として糞中に排泄されると考えられた。また、ATL-962 由来成分は乳汁へ移行することが確認された。

各種ヒト CYP 分子種に対する ATL-962 及び主代謝物である ATL-1143、ATL-1277 の阻害作用を調べた結果、ATL-962 投与によって併用薬の CYP による代謝が阻害される可能性及び併用薬の CYP3A による代謝が亢進する可能性は低いと考えられた。

ATL-1143 及び ATL-1277 はヒト血漿中でいずれも 99.9%以上の高いたん白結合率を示すことが明らかとなった。ヒト血漿たん白質との *in vitro* での結合において、ATL-1143 及び ATL-1277 は、ジアゼパム及びアスピリンの非結合型濃度をいずれも最大 1.1 倍程度増加させる可能性はあるものの、血漿たん白質への薬物の競合結合を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

Caco-2 細胞を用いた検討において、ATL-962 投与によって併用薬の P-gp 及び OATP1B1 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。

以上の非臨床薬物動態試験成績より、ATL-962 は経口投与後一部消化管管腔内で ATL-1143 に加水分解されて吸収されるが、加水分解されずに消化管管腔内に残った ATL-962 は未吸収のまま消化管管腔で薬理作用を発現することが推定された。

### 1.5.3.2.3 毒性試験

毒性評価用の主要な試験として、ATL-962 に関してはラット単回投与毒性試験、イヌ単回投与毒性試験、ラット反復投与毒性試験（2、13 及び 26 週間試験）、イヌ反復投与毒性試験（2、13、26 及び 52 週間試験）、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験並びにマウス及びラットの *in vivo* 小核試験）、マウス及びラット 2 年間がん原性試験並びに生殖発生毒性試験（ラット受胎能・初期胚発生試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生試験並びにラット出生前後発生・母体機能試験）を実施した。また、主要代謝物である ATL-1143 及び ATL-1277 については、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験）を実施した。その結果、いずれの *in vivo* 試験においても、高い安全性が確認され、いずれの遺伝毒性試験においても ATL-962 及びその代謝物がヒトに対して遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

以上の非臨床毒性試験成績より、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いと結論する。

### 1.5.3.3 臨床試験の概要

#### 1.5.3.3.1 生物学的同等性試験（申請製剤間の同等性）

臨床試験製剤と申請製剤間の生物学的同等性を評価するため、「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 18 年 11 月 24 日薬食審査発第 1124004 号）に基づき検討した。

臨床試験製剤を標準製剤としたとき、試験製剤とした申請製剤への処方変更水準は ■ 水準であり、溶出試験の結果よりこれらの製剤は生物学的に同等であることが示された。このことから、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した第 I 相反復投与試験（CPH-003 試験）、有

効性・安全性を検討した第 II 相用量設定試験 (CCT-001 試験) 及び第 III 相検証試験 (CCT-002 試験) の評価は、申請製剤に外挿可能と判断した。

### 1.5.3.3.2 食事の影響試験

本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した国内の臨床薬理試験 2 試験の結果、使用した製剤の違いにかかわらず、いずれの試験においても、ATL-962 の未変化体は血漿中に検出されず（定量下限 : 0.5 ng/mL）、ATL-1143 及び ATL-1277 のみが検出された。

ATL-1143 の AUC(0-6) 及び Cmax は、食直前投与と比較して食直後投与で約 1.2 倍高かった。また、ATL-1277 の AUC(0-6) 及び Cmax は、食直前投与と比較して食直後投与で約 1.8~4.1 倍高かった。

薬力学的作用として、糞便中の脂肪排泄量を指標に検討したところ、使用した製剤の違いにかかわらず、いずれの試験においても、食事条件（食直前投与又は食直後投与）によらず プラセボと比較して本剤 240 mg では総脂肪量の累積糞便中排泄量は大きく、本剤 240 mg の食直後投与では食直前投与の約 1.7~2.4 倍であった。

### 1.5.3.3.3 患者を対象とした臨床試験

国内で実施した患者対象の臨床試験は、第 II 相用量設定試験 (CCT-001 試験)、第 III 相検証試験 (CCT-002 試験)、第 III 相一般臨床試験 (OCT-001 試験) 及び第 III 相長期投与試験 (OCT-002 試験) であり、これら 4 試験を評価資料とした。いずれも、食事療法・運動療法を実施する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。安全性については、これら 4 試験を併合解析し評価を行った。

#### (1) 有効性

CCT-001 試験では、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に、治療期終了時（24 週 LOCF）の体重変化率を主要評価項目として、プラセボ群を対照に本剤の 4 用量（15 mg、30 mg、60 mg 又は 120 mg）の用量反応関係を検討した。一元配置分散分析モデルを用いた閉検定手順で有効用量を検討した結果、有意な用量反応関係がみられ、またその変化率は 120 mg 群が最も大きかった。

CCT-002 試験では、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に、治療期終了時（52 週 LOCF）の体重変化率を主要評価項目として、プラセボ群を対象に本剤 120 mg の有効性を検証した。また、その他の体重関連指標、内臓脂肪面積、血糖関連パラメータ、血清脂質及び血圧などを、副次評価項目及び他の評価項目として本剤の有効性を検討した。プラセボ群と比較して 120 mg 群は主要評価項目である治療期終了時（52 週 LOCF）の体重変化率において有意な差が認められるとともに、各評価時点の体重変化率、体重変化量、5%体重減少達成率及び腹囲においても改善効果がみられた。

「脂肪細胞の質的異常」の「内臓脂肪型肥満」における本来の治療目的は、内臓脂肪を減少させ、それに伴う肥満に起因する疾患群を改善させることである[2]。CCT-002 試験では、プラセボ群と比較して 120 mg 群は内臓脂肪面積において有意な減少がみられ、また HbA1c 及び LDL-C においても改善効果がみられるとともに、収縮期血圧においても改善効果がみられた。

効果の持続の観点では、120 mg 群の長期投与（52 週間）において体重、腹囲、内臓脂肪面積、HbA1c、空腹時血糖、LDL-C、収縮期血圧及び拡張期血圧のいずれのパラメータも効果の減弱はみられなかった。

OCT-001 試験では、対照群を設定せずに非盲検試験により安全性を主要評価項目とし、体重変化率を副次評価項目として有効性を検討し、治療期終了時（24 週 LOCF）の体重変化率において減少効果がみられた。

OCT-002 試験では、対照群を設定せずに非盲検試験により安全性を主要評価項目とし、体重変化率を副次評価項目として有効性を検討し、治療期終了時（52 週 LOCF）の体重変化率において減少効果がみられた。

## (2) 安全性

CCT-001 試験、CCT-002 試験、OCT-001 試験及び OCT-002 試験の併合解析において、各投与量で発現頻度が 5%以上の有害事象のうち、プラセボと比較して高い発現頻度がみられた有害事象は、鼻咽頭炎、下痢及び脂肪便であった。

本剤の作用機序から特に注意すべきと考えられる有害事象は下痢及び脂肪便であり、これら事象は本剤の投与量の増加に伴い、発現頻度が高くなる傾向がみられた。しかしながら、大部分は軽度の事象であり、中等度及び高度の発現頻度は低かった。また、ほとんどが投与初期に発現し、投与期間中は継続してみられるものの、投与中止に至る事象は少なかった。このことから、胃腸障害の発現に注意は要するものの、忍容性及び安全性は問題ないと考えられた。

リバーゼ阻害作用を有する類薬で脂溶性ビタミンの吸収阻害が報告されているが、脂溶性ビタミンに関連する有害事象は 60 mg でみられたプロトロンビン時間延長及び 120 mg でみられたカロチン減少の各 1 例のみであった。検査値の推移では、ビタミン E についてはいずれの試験においても平均値において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。また、ビタミン A、ビタミン D 及び β-カロチンについても、CCT-001 試験、CCT-002 試験及び OCT-001 試験では明らかな傾向はみられず、OCT-002 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。

国内で実施した健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験において、ALT (GPT) 上昇及び AST (GOT) 上昇がみられた。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に実施した 4 試験においても、肝機能異常に関連する有害事象は報告されているものの、プラセボでもみられており、その発現頻度は低く、投与量の増加に伴って発現頻度が増加するものもみられなかった。肝機能に関する検査値の平均値は、いずれの試験においてもほぼ基準値内の変動であり、ほとんどの検査項目が不变又は低下傾向への変化であり、臨床的に問題となる変化とは考えられなかった。

リバーゼ阻害作用を有する類薬で尿中シュウ酸濃度の上昇が報告されている。CCT-001 試験、CCT-002 試験、OCT-001 試験及び OCT-002 試験の併合解析において、尿中シュウ酸濃度上昇に関連する有害事象として腎結石症、尿管結石及び尿路結石が報告されているも

の、ほとんどが軽度の事象であった。また、これら事象のほとんどは、治験薬との因果関係が否定された。さらに、いずれの事象も発現頻度は低く、投与量の増加に伴って発現頻度が増加するものもみられなかったことから、本剤において尿中シュウ酸濃度上昇に関連する事象がリスクとなる可能性は低いと考えられた。

以上、脂溶性ビタミン及び肝機能異常については、臨床的に大きな問題となる変化とは考えられず、尿中シュウ酸濃度上昇に関連する事象についても、リスクとなる可能性は低いと考えられた。また、下痢及び脂肪便は比較的高頻度でみられたものの、ほとんどが軽度の事象であり、投与中止に至る事象は少なかった。このことから、本剤投与により下痢及び脂肪便の発現に注意は要するものの、忍容性及び安全性は問題ないと考えられた。

#### 1.5.3.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床試験及び臨床試験の結果から、表 1.5.3-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.3-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	オブリーン錠 120 mg
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
適応症（効能又は効果）	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 $25 \text{ kg/m}^2$ 以上の場合に限る）
用法及び用量	通常、成人にはセチリストットとして 1 回 120 mg を 1 日 3 回毎食直後に経口投与する。

#### 1.5.3.5 治験相談等の経緯

国内外における、開発の経緯について表 1.5.3-2 に示した。

なお、臨床試験の実施に際しては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）との治験相談を 20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日（[ ] 相談：受付番号 [ ] 号）、20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日（[ ] 相談：受付番号 [ ] 号）及び 20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日（[ ] 相談：受付番号 [ ] 号）に実施しており、[ ] 相談では以下の助言を得ている。



上記の助言を踏まえ、20 [ ] 年 [ ] 月より第 III 相検証試験（CCT-002 試験）として、食事療法、運動療法を実施しても体重減少が見られない 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に、プラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験にて本剤の有効性及び安全性を検討した。

第 III 相検証試験 (CCT-002 試験) により、本剤の有効性及び安全性が確認できたことから、  
20■年■月■日に治験相談 (■■■■■相談: 受付番号 ■■■号) を実施し、本剤投与  
により体重減少効果が認められたことは理解できるとの見解を得た。一方で、以下に示すと  
おり■■■■■との助言を踏まえ、20■年■月より第 III 相試験として QT/QTc  
評価試験 (CPH-030 試験) 及び 20■年■月より長期投与試験 (OCT-002 試験) を実施した。

また、[REDACTED]相談([REDACTED])  
[REDACTED] :受付番号 [REDACTED] )を実施し、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に  
において以下の見解を得た。

A horizontal sequence of five black rectangular bars of varying widths, arranged in a staggered pattern. The bars are positioned at different horizontal levels, creating a sense of depth or a visual representation of data segments.

表 1.5.3-2 ATL-962 の開発の経緯

項目	内容
開発の経緯	ATL-962 の開発は、起原又は発見の経緯に基づいて行われました。開発の初期段階では、ATL-962 の効能・効果や安全性についての基礎研究が実施されました。その後、臨床試験を通じて ATL-962 の有効性と安全性が確認され、商品化が実現されました。
主要な効能・効果	ATL-962 の主要な効能・効果は、発熱緩和作用、鎮痛作用、抗炎症作用などです。また、ATL-962 は、消化管疾患に対する治療効果も示されています。
投与方法	ATL-962 の投与方法は、内服（錠剤）による経口投与が一般的です。通常、1 日 3 回、1 回 1 錠を服用する形で投与されます。
副作用	ATL-962 の副作用としては、消化管不快感（胃痛、腹痛）、嘔吐、便秘などの消化管疾患に対する副作用が報告されています。また、過敏症や肝機能障害などの副作用も偶々報告されています。

表 1.5.3-2 ATL-962 の開発の経緯（続き）

12

#### 1.5.4 ATL-962 の特徴及び有用性

肥満症のなかでも、「脂肪細胞の質的異常」の「内臓脂肪型肥満」における治療目的は内臓脂肪を減少させ、肥満に起因する疾患群を改善させることである。治療の基本は食事療法と運動療法であり、必要に応じて薬物治療が行われるが、現在、わが国で唯一承認されている肥満症治療薬の適用は限定的なものである。そのため、食事療法及び運動療法で十分な治療効果が得られない肥満症患者に対して、十分な薬物治療を行えていないことが問題となっている。

本剤は、消化管及び脾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抗肥満症効果を発揮することが期待できる新規作用機序の肥満症治療薬である。アンメットニーズが高いわが国の薬物治療において、新たな治療選択肢が加わることは臨床的に意義を有すると考え、本剤の開発を行った。

##### 1.5.4.1 ベネフィット

###### (1) 肥満症患者の治療指標である体重、腹囲及び内臓脂肪面積に対する有効性が確認された

CCT-002 試験の対象である、2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者は、肥満症のなかでも「脂肪細胞の質的異常」の「内臓脂肪型肥満」に該当する。治療標的である内臓脂肪は、一般臨床では容易に測定できるものではないため、代価指標として体重及びウエスト周囲長（腹囲）が用いられている。

###### 1) 体重が減少した

CCT-002 試験の主要評価項目である治療期終了時（52 週 LOCF）の体重変化率は、プラセボ群の-1.103%に対して 120 mg 群は-2.776%であり、有意な差が認められた。5%体重減少達成率においても、治療期終了時（52 週 LOCF）でプラセボ群の 7.7%に対して 120 mg 群は 22.7%であり、有意な差がみられた。

###### 2) 腹囲が減少した

CCT-002 試験のその他の評価項目である腹囲変化率は、治療期終了時（52 週 LOCF）でプラセボ群の-0.907%に対して 120 mg 群は-3.264%であり、有意な差がみられた。

###### 3) 内臓脂肪が減少した

CCT-002 試験の副次評価項目である内臓脂肪面積変化量は、治療期終了時（52 週 LOCF）でプラセボ群の-9.05 cm<sup>2</sup>に対して 120 mg 群は-22.12 cm<sup>2</sup>であり、有意な差がみられた。

以上、2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者の治療において、本剤投与によって一般臨床で用いられている指標である体重及び腹囲のみならず、本来の治療標的である内臓脂肪の減少も確認された。

## (2) 肥満に起因ないしは関連する健康障害が改善した

「脂肪細胞の質的異常」の「内臓脂肪型肥満」の治療標的である内臓脂肪が減少することにより、各種健康障害（2型糖尿病、脂質異常症、高血圧症等）が改善する。

### 1) 血糖関連パラメータが改善した

CCT-002 試験の副次評価項目である HbA1c 変化量は、治療期終了時（52 週 LOCF）でプラセボ群の-0.14%に対して 120 mg 群は-0.53%であり、有意な差がみられた。

さらに、血糖管理目標値の達成率では、「優」及び「良」の割合はプラセボ群の 1.5%及び 9.2%に対して 120 mg 群は 4.3%及び 16.1%であり、また「不可」の割合はプラセボ群の 40.0%に対して 120 mg 群は 28.6%であった。「優」及び「良」の割合は 120 mg 群が高く、「不可」の割合はプラセボ群が高かった。

### 2) 脂質関連パラメータが改善した

CCT-002 試験の副次評価項目である LDL-C 変化率は、治療期終了時（52 週 LOCF）でプラセボ群の 3.402%に対して 120 mg 群は-6.510%であり、有意な差がみられた。

さらに、脂質管理目標値の達成率では、LDL-C（120 mg/dL 未満）がプラセボ群の 0%に対して 120 mg 群は 16.1%、HDL-C（40 mg/dL 以上）がプラセボ群の 16.4%に対して 120 mg 群は 36.6%であった。LDL-C 及び HDL-C とともに、プラセボ群と比較して 120 mg 群が高かった。

### 3) 血圧が改善した

CCT-002 試験のその他の評価項目である血圧変化量は、収縮期血圧が治療期終了時（52 週 LOCF）でプラセボ群の 2.3 mmHg に対して 120 mg 群は-3.7 mmHg であり、有意な差がみられた。拡張期血圧は、治療期終了時（52 週 LOCF）でプラセボ群の-0.2 mmHg に対して 120 mg 群は-3.0 mmHg であり、有意な差はみられなかったものの、治療期を通じて低値を推移した。

### 4) メタボリックシンドロームが改善した

CCT-002 試験の対象は、内臓脂肪面積が 100 cm<sup>2</sup> 以上が確定し、2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症であり、日本内科学会が策定したメタボリックシンドロームと病態が類似している。そこで、血糖、脂質、血圧といった個々のパラメータの改善ではなく、病態全体の改善を捉える目的でメタボリックシンドロームに該当する被験者の割合を探索的に検討した。

治療期終了時（52 週 LOCF）で、メタボリックシンドロームの基準に該当しない被験者の割合はプラセボ群の 4.9%に対して 120 mg 群は 18.8%であり、有意な差がみられた。

以上、2 型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者に対し、本剤投与によって血糖関連パラメータ、脂質関連パラメータ及び血圧の改善がみられるとともに、メタボリックシンドロームの割合も減少し、肥満症治療で期待されている肥満に起因する疾患群の改善が示された。

### (3) 長期的な肥満症管理が可能であることが示された

現在の肥満症治療では、食事療法と運動療法を基本とした治療が行われているが、これらの実行と継続、さらには得られた効果を長期的に維持することは行動療法を講じたうえでも非常に困難である。

CCT-002 試験では、治療期 52 週間を通じて体重、腹囲、内臓脂肪、血糖関連パラメータ、脂質関連パラメータ及び血圧に関する効果が安定的に持続し、OCT-002 試験においても測定したパラメータでは同様の結果であった。本剤は、消化管及び膵臓から分泌されるリバ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。

以上、本剤投与によって肥満症治療の課題である長期的な管理が可能であることが示された。

### (4) 動脈硬化性疾患の予防が期待できる

岡内らは、内臓脂肪面積が  $100 \text{ cm}^2$  以上であった 1,260 人のうち、内臓脂肪面積が減少した集団（平均値 :  $-20.7 \text{ cm}^2$ ）と比較して、増加した集団（平均値 :  $12.7 \text{ cm}^2$ ）では 4 年後の心血管イベントの累積発症率が有意に高かった ( $p=0.0049$ ) と報告している[9]。

CCT-002 試験は、上記報告と同様に内臓脂肪面積が  $100 \text{ cm}^2$  以上を対象としているが、治療期終了時 (52 週 LOCF) における内臓脂肪面積変化量は  $-22.12 \text{ cm}^2$  であり、岡内らが報告している  $-20.7 \text{ cm}^2$  と同程度であった。

一方、メタボリックシンドロームは動脈硬化性疾患の危険因子であること、また LDL-C はメタボリックシンドロームとは独立した動脈硬化性疾患の危険因子であることが知られている[10]が、CCT-002 試験では本剤投与によってメタボリックシンドロームの割合は減少し、また LDL-C の改善効果もみられている。

以上、本剤投与によって内臓脂肪面積及びメタボリックシンドロームの割合が減少し、さらに LDL-C が改善することによって、動脈硬化性疾患の予防が期待できる。

### (5) 肥満 1 度が中心のわが国における肥満症患者に対して使用できる治療薬である

欧米における既承認の主要な肥満症治療薬、及びわが国における既承認の肥満症治療薬を図 1.5.4-1 に示す。

米国では、既に販売されている消化管吸収阻害剤のオルリストットに加えて、5-HT<sub>2</sub>C 受容体選択的刺激剤であるロルカセリン及びアドレナリン作動剤であるフェンテルミンと抗てんかん剤であるトピラマートの配合剤といった、中枢作用を有する異なるタイプの肥満症治療薬が 2012 年に新たに承認された。いずれも効能・効果は「BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上、もしくは BMI が  $27 \text{ kg/m}^2$  以上で他の危険因子（2 型糖尿病、脂質異常症等）を合併している者」である。欧州では消化管吸収阻害剤のオルリストットが承認されており、効能・効果は「BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上、もしくは BMI が  $28 \text{ kg/m}^2$  以上で他の危険因子を合併している者」である。米国及び欧州では、肥満に該当する者（BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上）の割合は、それぞれ 30% 及び 15% を超えており、肥満症患者の多くは薬剤による治療を受けることが可能となっている。

一方、わが国で唯一承認されているマジンドールの効能・効果は、BMI が  $35 \text{ kg/m}^2$  以上の高度肥満症のみである。わが国における肥満は、BMI が  $25 \text{ kg/m}^2$  以上の肥満 1 度が中心

であり、BMI が  $30 \text{ kg/m}^2$  以上の割合は男性が 3.4%、女性が 4.1%のみと報告されている[11]ことから、同薬剤の適応となる BMI が  $35 \text{ kg/m}^2$  以上の肥満症患者はさらに少ないとなる。

本剤は、BMI が  $25 \text{ kg/m}^2$  以上の肥満症患者を対象にその有効性が確認された肥満症治療薬であり、肥満 1 度を中心であるわが国の肥満症患者の多くが治療機会を得ることが可能になると考えられる。

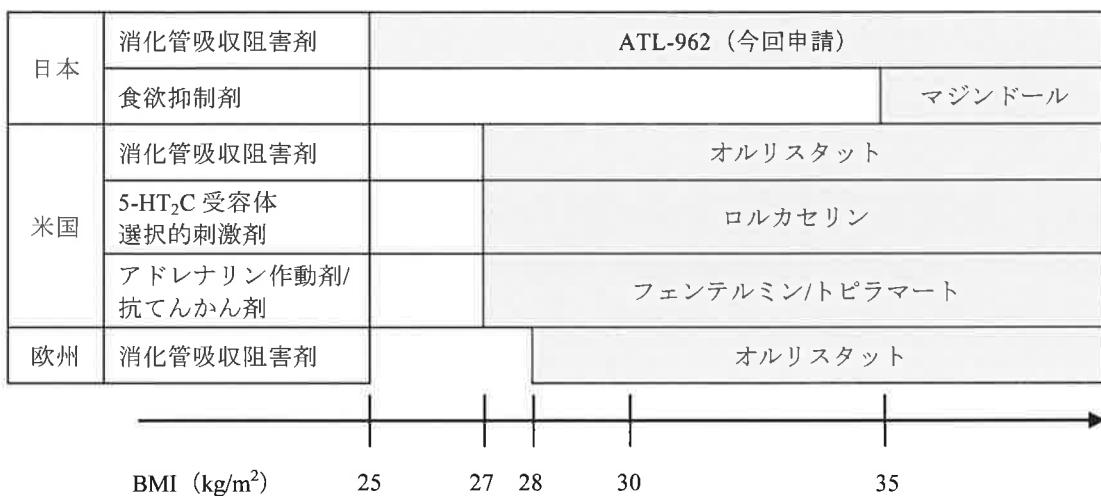


図 1.5.4-1 日本及び欧米における肥満症治療薬

#### (6) 安全性の高い肥満症治療薬である

中枢性の肥満症治療薬は、海外では中枢性及び心血管系の安全性が問題となり、未承認もしくは承認後に販売中止となっている。また、2012 年に米国で承認された 2 つの中枢性薬剤も、安全性評価のための市販後臨床試験が複数予定されており、安全性については引き続き検討されることになっている。現在、欧米ともに販売されている治療薬は、類薬である末梢性薬剤（消化管吸収阻害剤）のオルリストットのみであり、医療用医薬品としてのみならず一般用医薬品としても販売され、肥満症治療薬として幅広く使用されている。

本剤も、従来の中枢性の薬剤と異なり、末梢で作用するリバーゼ阻害薬であり、わが国においては新規作用機序の、また安全性の高い肥満症治療薬である。本剤が、食事療法と運動療法に加えて薬物治療の新たな選択肢として加わることは、臨床的に意義を有するものと考える。

#### 1.5.4.2 まとめ

有効性については、2 型糖尿病及び脂質異常症を合併した肥満症患者を対象に実施した臨床試験において、一般臨床で用いられている指標である体重及び腹囲のみならず、本来の治療標的である内臓脂肪面積の減少が確認された。また、血糖関連パラメータ、脂質関連パラメータ及び血圧の改善がみられるとともに、メタボリックシンドロームの割合も減少し、肥満症治療で期待されている肥満に起因する疾患群の改善が示された。これらは、肥満症治療の課題である長期的な管理においても可能であると考えられた。さらに、内臓脂肪面積及び

メタボリックシンドロームの割合が減少し、LDL-C も改善することによって、動脈硬化性疾患の予防が期待できると考えられた。

安全性については、下痢及び脂肪便が比較的高頻度でみられたものの、ほとんどが軽度の事象であり、投与中止に至る事象は少なかった。このことから、下痢及び脂肪便の発現に注意は要するものの、本剤の忍容性及び安全性は問題ないと考えられた。

現在、わが国で唯一承認されている肥満症治療薬の適用は限定的なものであり、食事療法及び運動療法で十分な治療効果が得られない肥満症患者に対して、十分な薬物治療を行うことができない。本剤は、肥満 1 度を中心であるわが国の肥満症患者の多くが薬物治療機会を得ることが可能となる、安全性に優れた新規作用機序の肥満症治療薬である。食事療法と運動療法に加えて、本剤が薬物治療の新たな選択肢として加わることは、臨床的に意義を有するものと考える。

### 1.5.5 参考文献

- [1] 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会. 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究. 2000;6(1):18-28.
- [2] 日本肥満学会編. 肥満症治療ガイドライン 2006. 肥満研究. 2006;12(臨時増刊号).
- [3] 日本肥満学会編. 肥満症診断基準 2011. 肥満研究. 2011; 17(臨時増刊号).
- [4] 吉池信男, 西信雄, 松島松翠, 伊藤千賀子, 池田義雄, 横原英俊, 他. Body Mass Index に基づく肥満の程度と糖尿病, 高血压, 高脂血症の危険因子との関連－多施設共同研究による疫学的検討－. 肥満研究. 2000;6(1):4-17.
- [5] 中尾一和, 森昌朋. 肥満症の診断基準と治療指針 Japan Society for the Study of Obesity (JASSO) Guidelines for Diagnosis and Treatment of Obesity. 肥満研究. 2012;18(3):150-1.
- [6] Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. Science. 1998;280(5368):1371-4.
- [7] Food and Agriculture Organization of the United Nations. Chapter 4: Summary – integration of analytical methods and food energy conversion factors. FAO Food and nutrition paper 77. Food energy - methods of analysis and conversion factors. Food and agriculture organization of the United Nations Rome, 2003. p57-66.
- [8] 河原克雅, 佐々木克典. 人体の正常構造と機能 III 消化管. 東京: 日本医事新報社; 2000. P58-9.
- [9] Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T, Noguchi M, Morita S, Ogawa T, et al. 4-year follow-up of cardiovascular events and changes in visceral fat accumulation after health promotion program in the Amagasaki Visceral Fat Study. Atherosclerosis. 2010;212(2):698-700.
- [10] 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. 東京: 株式会社協和企画; 2007.
- [11] 村上義孝, 三浦克之, 上島弘嗣. 我が国における肥満の動向－欧米との比較－. 日本臨牀. 2009;67(2):245-52.

## 目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	2
----------------------------	---

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### (1) 外国における承認状況

ATL-962 錠は、外国において承認されていない（20[ ]年[ ]月現在）。

### (2) 外国における申請・開発状況

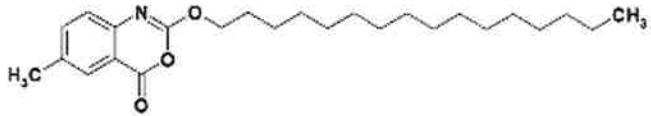
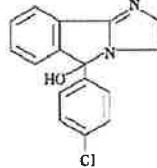
ATL-962 を創製した英国 Alizyme 社が海外における本剤の開発を進め、欧州で第 I 相試験及び第 II 相試験を実施したが、20[ ]年[ ]月に同社が事業活動を停止した。

その後、蘭国 Norgine BV 社が本剤開発の所有権を譲り受け、20[ ]年[ ]月に[ ]で[ ]  
[ ]を[ ]（20[ ]年[ ]月現在）。

## 目次

1.7 同種同効品一覧表 .....	2
--------------------	---

## 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	セチリスタット錠	マジンドール錠
販売名	オブリーン錠 120 mg	サノレックス錠®0.5 mg
販売会社名	武田薬品工業株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	—	1992年7月3日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	2003年1月
規制区分	処方せん医薬品	劇薬、向精神薬、習慣性医薬品、処方せん医薬品 (注意—習慣性あり 注意—医師等の処方せんにより使用すること)
化学構造式 分子式 分子量	化学構造式：  化学名 : 2-Hexadecyloxy-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one 分子式 : C <sub>25</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub> 分子量 : 401.58	化学構造式：  化学名 : (±)-5-(p-Chlorophenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol 分子式 : C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O 分子量 : 284.74
剤型・含量	1錠中にセチリスタットとして 120 mg を含有する微帶赤黄色の素錠	1錠中にマジンドールとして 0.5 mg を含有する白色の素錠
效能・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 <sup>2</sup> 以上の場合に限る）  ＜效能・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。	あらかじめ適用した食事療法及び運動療法の効果が不十分な高度肥満症（肥満度が+70%以上又は BMI が 35 以上）における食事療法及び運動療法の補助  ＜效能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 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適用し、その効果が不十分な高度肥満症患者にのみ、本剤の使用を考慮すること。 2. 本剤は肥満度が+70%以上又は BMI が 35 以上の高度肥満症であることを確認した上で適用を考慮すること。 肥満度 (%) = (実体重 - 標準体重) / 標準体重 × 100 BMI (Body Mass Index) = 体重 (kg) / 身長 (m) <sup>2</sup> 3. 内分泌性肥満、遺伝性肥満、視床下部性肥満等の症候性（二次性）肥満患者においては、原疾患の治療を優先させること。

一般的名称	セチリストット錠	マジンドール錠
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。	<p>本剤は肥満度が+70%以上又はBMIが35以上の高度肥満症患者に対して、食事療法及び運動療法の補助療法として用いる。</p> <p>通常、成人には、マジンドールとして0.5mg(1錠)を1日1回昼食前に経口投与する。1日最高投与量はマジンドールとして1.5mg(3錠)までとし、2~3回に分けて食前に経口投与するが、できる限り最小有効量を用いること。</p> <p>投与期間はできる限り短期間とし、3ヵ月を限度とする。なお、1ヵ月以内に効果のみられない場合は投与を中止すること。</p> <p>＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 食事量、体重の推移、食生活等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量について注意すること。</li> <li>2. 本剤は、睡眠障害を引き起こすことがあるので夕刻の投与は避けること。</li> </ol>
警 告	—	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似しており、本剤を投与する際は、依存性について留意すること。また、海外においては食欲抑制剤の多くで数週間以内に薬物耐性がみられるとの報告がある。</li> <li>2. 本剤の適用にあたっては、使用上の注意に留意し、用法及び用量、効能又は効果を厳守すること。</li> </ol>
禁 忌	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 慢性吸收不良症候群及び胆汁うっ滞の患者 [脂肪便や栄養不良が増悪するおそれがある。]</p>	<p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>2. 緑内障の患者 [眼内圧が上昇するおそれがある。]</li> <li>3. 重症の心障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]</li> <li>4. 重症の脾障害のある患者 [インスリン分泌抑制作作用を有する。]</li> <li>5. 重症の腎・肝障害のある患者 [代謝又は排泄が遅延するおそれがある。]</li> <li>6. 重症高血圧症の患者 [カテコラミンの昇圧作用を増強する。]</li> <li>7. 脳血管障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]</li> <li>8. 不安・抑うつ・異常興奮状態の患者及び統合失調症等の精神障害のある患者 [症状が悪化するおそれがある。]</li> <li>9. 薬物・アルコール乱用歴のある患者 [このような患者では一般に依存性、乱用が起こりやすいと考えられる。]</li> <li>10. MAO阻害剤投与中又は投与中止後2週間以内の患者 (「3. 相互作用」の項参照)</li> <li>11. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項参照)</li> <li>12. 小児 (「7. 小児等への投与」の項参照)</li> </ol>

一般的名称	セチリストット錠	マジンドール錠																							
使用上の注意	<p><b>1. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続し、体重等を定期的に測定するとともに、血糖、脂質についても経過観察を行うこと。本剤を投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、肥満症の改善がみられ、食事療法・運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。</p> <p>(2) 脂質吸収抑制による下痢、脂肪便等が高頻度に発現すること、及び食事における脂質の量が多いほど発現する可能性が高いことについて患者に十分に説明し、日常生活に支障をきたす場合には、医師に相談するよう指導すること。</p> <p><b>2. 相互作用</b></p> <p><b>併用注意（併用に注意すること）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスボリン</td> <td>他のリバーゼ阻害剤<sup>注1)</sup>との併用により、シクロスボリンの血中濃度が低下することが報告されている。</td> </tr> <tr> <td>レボチロキシン</td> <td>レボチロキシンが投与されている甲状腺機能低下症患者に他のリバーゼ阻害剤<sup>注1)</sup>を投与したところ、レボチロキシンの効果が減弱した例が報告されている。</td> </tr> <tr> <td>ワルファリン</td> <td>ワルファリンが投与されている患者に他のリバーゼ阻害剤<sup>注1)</sup>を投与したところ、プロトロンビン時間が延長（INR 上昇）した例が報告されている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) オルリストット：国内未承認</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	シクロスボリン	他のリバーゼ阻害剤 <sup>注1)</sup> との併用により、シクロスボリンの血中濃度が低下することが報告されている。	レボチロキシン	レボチロキシンが投与されている甲状腺機能低下症患者に他のリバーゼ阻害剤 <sup>注1)</sup> を投与したところ、レボチロキシンの効果が減弱した例が報告されている。	ワルファリン	ワルファリンが投与されている患者に他のリバーゼ阻害剤 <sup>注1)</sup> を投与したところ、プロトロンビン時間が延長（INR 上昇）した例が報告されている。	<p><b>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 糖尿病の患者【インスリン、経口糖尿病剤の必要量が変化することがある。】</p> <p>(2) 精神病の既往歴のある患者（【禁忌】8. の項参照）</p> <p>(3) てんかん又はその既往歴のある患者【本剤の副作用で痙攣が報告されており、発作を誘発するおそれがある。】</p> <p>(4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤投与中に肺高血圧症があらわれたとの報告があり、また、海外で、食欲抑制剤の長期投与により肺高血圧症の発症の危険性が増加するとの報告があるので、本剤を3ヵ月を超えて投与しないこと。</p> <p>(2) 急激な減量による心血管系の合併症のリスクを避けるため本剤投与中は体重の推移に注意すること。</p> <p>(3) 本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p><b>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAO 阻害剤</td> <td>高血圧クリーゼを起こすことがあるので、MAO 阻害剤投与中又は MAO 阻害剤投与中止後 2 週間は、本剤を投与しないこと。</td> <td>本剤は、交感神経刺激作用を有し、MAO 阻害剤の作用を増強すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>(2) 併用注意（併用に注意すること）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン等</td> <td>昇圧アミンの作用を増強することがあるので、観察を十分に行うこと。</td> <td>本剤は神經終末におけるカテコラミンの再吸収を抑制するため、昇圧アミンの作用を増強する。</td> </tr> <tr> <td>グアネチジン系 薬剤</td> <td>降圧効果を減弱することがある。</td> <td>本剤は、交感神経刺激作用を有するため、グアネ</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	MAO 阻害剤	高血圧クリーゼを起こすことがあるので、MAO 阻害剤投与中又は MAO 阻害剤投与中止後 2 週間は、本剤を投与しないこと。	本剤は、交感神経刺激作用を有し、MAO 阻害剤の作用を増強すると考えられる。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン等	昇圧アミンの作用を増強することがあるので、観察を十分に行うこと。	本剤は神經終末におけるカテコラミンの再吸収を抑制するため、昇圧アミンの作用を増強する。	グアネチジン系 薬剤	降圧効果を減弱することがある。	本剤は、交感神経刺激作用を有するため、グアネ
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等																								
シクロスボリン	他のリバーゼ阻害剤 <sup>注1)</sup> との併用により、シクロスボリンの血中濃度が低下することが報告されている。																								
レボチロキシン	レボチロキシンが投与されている甲状腺機能低下症患者に他のリバーゼ阻害剤 <sup>注1)</sup> を投与したところ、レボチロキシンの効果が減弱した例が報告されている。																								
ワルファリン	ワルファリンが投与されている患者に他のリバーゼ阻害剤 <sup>注1)</sup> を投与したところ、プロトロンビン時間が延長（INR 上昇）した例が報告されている。																								
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
MAO 阻害剤	高血圧クリーゼを起こすことがあるので、MAO 阻害剤投与中又は MAO 阻害剤投与中止後 2 週間は、本剤を投与しないこと。	本剤は、交感神経刺激作用を有し、MAO 阻害剤の作用を増強すると考えられる。																							
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																							
昇圧アミン アドレナリン ノルアドレナリン等	昇圧アミンの作用を増強することがあるので、観察を十分に行うこと。	本剤は神經終末におけるカテコラミンの再吸収を抑制するため、昇圧アミンの作用を増強する。																							
グアネチジン系 薬剤	降圧効果を減弱することがある。	本剤は、交感神経刺激作用を有するため、グアネ																							

一般的名称	セチリストット錠	マジンドール錠		
使用上の注意 (続き)		グアネチジン ペタニジン ラウォルフィア 製剤 レセルビン等 クロニジン メチルドパ		チジン系薬剤、ラウォル フィア製剤、クロニジ ン、メチルドパの交感神 経遮断作用に拮抗する。
	インスリン 経口糖尿病剤	インスリン、経口糖尿病 剤の必要量が変化するこ とがある。	インスリン分泌抑制作 用が認められること、ま た肥満の改善により、イ ンスリン、経口糖尿病剤 の必要量が変化するた め。	
	アルコール (飲酒)	めまい、眠気等の副作用 が増強されるおそれがあ る。	併用により、中枢神経系 の刺激が増強されるた め。	
	ハロゲン系吸入 麻酔剤 ハロタン等	不整脈等を引き起こすお それがある。	本剤の交感神経刺激の 効果により、ハロゲン系 吸入麻酔剤の心筋の感 受性を高めるため。	
	中枢神経刺激剤 アマンタジン等	幻覚、睡眠障害等の副作 用が増強されるおそれが あるので、用量に注意す ること。	いざれも中枢神経刺激 作用を有するため。	
	甲状腺ホルモン	本剤の中枢神経刺激作用 を増強するおそれがあ る。	甲状腺ホルモンが、カテ コラミンのレセプター の感受性を増大すると 考えられているため。	
3. 副作用	承認時までの臨床試験では 861 例中の 519 例 (60.3%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。  (1) 重大な副作用（類薬） 重篤な肝機能障害があらわれることが他のリバーゼ阻害剤（オルリストト:国内未承認）で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	4. 副作用	総症例 8,060 例中何らかの副作用が報告されたのは、1,721 例 (21.4%) であった。主な副作用は口渴感 572 件 (7.1%)、便秘 516 件 (6.4%)、悪心・嘔吐 337 件 (4.2%)、睡眠障害 166 件 (2.1%)、胃部不快感 164 件 (2.0%) 等であった。（承認時まで及び再審査終了時までの集計）  (1) 重大な副作用（頻度不明） 1) 依存性：本剤の主要な薬理学的特性はアンフェタミン類と類似してお	



一般的名称	セチリスタット錠	マジンドール錠				
使用上の注意 (続き)		その他	—	—	口中苦味感、発汗、性欲減退、脱毛、さむけ	咽頭不快感、月経異常
	注) このような場合には投与を中止すること。					
4. 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。					
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	5. 高齢者への投与 市販後調査で収集した安全性解析対象症例において、高齢者における副作用発現症例率は、65歳未満の症例に比べて高い傾向が認められている。					
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	6. 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。〕 (2) 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、授乳を中止させること。〔動物試験（ラット 経口）で、出生児の体重増加抑制（200mg/kg/日以上）、生存率の低値（600mg/kg/日以上）が認められている。また、動物試験（ラット）で、本剤の代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。〕					
7. 小児等への投与	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。					
8. 過量投与	8. 過量投与 徴候、症状：恶心、嘔吐、頭痛、頻脈、不整脈、呼吸困難、排尿障害、興奮、痙攣発作、昏睡 処置法：胃洗浄及び活性炭の投与による本剤の除去。 必要に応じて補助的な対症療法や心血管系及び呼吸系のモニタリングを行う。興奮及び痙攣発作が認められる場合には、短時間作用型バルビツール酸誘導体又はベンゾジアゼピン系薬剤を投与する。					
9. 適用上の注意	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕					

## オブリーン錠

一般的名称	セチリストット錠	マジンドール錠
使用上の注意 (続き)	<p><b>8. その他の注意</b></p> <p>(1) ラット 24 カ月間がん原性試験において、雌雄ともに高用量 (2,000mg/kg/日) 群で背景値を超える腸間膜リンパ節における血管腫 (良性腫瘍) の発現頻度の増加傾向がみられ、雄では有意な増加が認められた。</p> <p>(2) 関連する組織学的障害がなく、由来臓器・組織は不明であるが、動物試験 (ラット及びイヌ) で AL-P の著しい高値が認められている。</p>	
添付文書 作成年月	—	2013 年 4 月改訂 (第 11 版)

## 目次

1.8 添付文書（案） .....	2
1.8.1 添付文書（案） .....	2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	7
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	10

**1.8 添付文書（案）**

**1.8.1 添付文書（案）**

添付文書（案）を次頁に添付した。

処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

**貯 法**：室温保存  
**使用期限**：外箱に表示の使用期限内に  
 使用すること。（使用期限内であっても  
 開封後はなるべく速やかに使用すること。）

**オブリーン錠 120mg**

承認番号	薬価収載	販売開始

「タケダ」  
**OBLEAN® Tablets 120mg.**  
 セチリストット錠

**【禁 忌】**（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 慢性吸収不良症候群及び胆汁うつ滞の患者 [脂肪便や栄養不良が増悪するおそれがある。]

**【組成・性状】**

	オブリーン錠 120mg		
1錠中の有効成分	セチリストットとして 120mg		
剤 形	微帶赤黄色の素錠		
識別コード	④393		
形 状	上面 ④393	下面 120	側面
長径 (mm)	14.1		
短径 (mm)	8.1		
厚さ (mm)	約 4.5		

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄

**【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  $25\text{kg}/\text{m}^2$  以上の場合に限る）

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

- (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。

**【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。

**【使用上の注意】****1. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続し、体重等を定期的に測定するとともに、血糖、脂質についても経過観察を行うこと。本剤を投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、肥満症の改善がみられ、食事療法・

運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。

- (2) 脂質吸収抑制による下痢、脂肪便等が高頻度に発現すること、及び食事における脂質の量が多いほど発現する可能性が高いことについて患者に十分に説明し、日常生活に支障をきたす場合には、医師に相談するよう指導すること。

**2. 相互作用****併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
シクロスボリン	他のリバーゼ阻害剤 <sup>注2)</sup> との併用により、シクロスボリンの血中濃度が低下することが報告されている。
レボチロキシン	レボチロキシンが投与されている甲状腺機能低下症患者に他のリバーゼ阻害剤 <sup>注2)</sup> を投与したところ、レボチロキシンの効果が減弱した例が報告されている。
ワルファリン	ワルファリンが投与されている患者に他のリバーゼ阻害剤 <sup>注2)</sup> を投与したところ、プロトロンビン時間が延長 (INR 上昇) した例が報告されている。

注 2)オルリストット：国内未承認

**3. 副作用**

承認時までの臨床試験では 861 例中の 519 例(60.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

**(1) 重大な副作用(類薬)**

重篤な肝機能障害があらわることが他のリバーゼ阻害剤(オルリストット:国内未承認)で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**(2) その他の副作用**

以下の副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 <sup>注4)</sup>
消化器	下痢・脂肪便 (55.9%)	恶心、腹部膨満	
肝 臓		AST(GOT)、 ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP の上昇	
過敏症		発疹、瘙痒	
その他		尿路結石、AL-P 上昇 <sup>注3)</sup> 、カル チン減少	ビタミン A、ビタミ ン D、ビタミン E の 減少、高シュウ酸尿 症、シュウ酸腎症、 シュウ酸腎結石、胆 石症

注 3) 「その他の注意」の項参照

注 4) 他のリバーゼ阻害剤(オルリストット:国内未承認)で報告されている。

注 1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

#### 4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

#### 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。]
- (2) 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、授乳を中止させること。[動物試験(ラット 経口)で、出生児の体重増加抑制(200mg/kg/日以上)、生存率の低値(600mg/kg/日以上)が認められている。また、動物試験(ラット)で、本剤の代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。]

#### 6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

#### 7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

#### 8. その他の注意

- (1) ラット 24 カ月間がん原性試験において、雌雄ともに高用量(2,000mg/kg/日)群で背景値を超える腸間膜リンパ節における血管腫(良性腫瘍)の発現頻度の増加傾向がみられ、雄では有意な増加が認められた。
- (2) 関連する組織学的障害がなく、由来臓器・組織は不明であるが、動物試験(ラット及びイヌ)で AL-P の著しい高値が認められている。

### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

##### (1) 健康成人

健康成人 8 例にセチリストットとして 120mg を 1 日 3 回毎食直後に 15 日間反復投与した時、血漿中及び尿中にセチリストット未変化体は検出<sup>\*</sup>されない。<sup>1)</sup>

##### (2) 加齢の影響

健常な高齢者(65 歳以上、8 例)及び非高齢者(20 歳以上 35 歳以下、8 例)にセチリストットとして 120mg を 1 日 3 回毎食直後に 15 日間反復投与した時、高齢者及び非高齢者の血漿中及び尿中にセチリストット未変化体は検出<sup>\*</sup>されない。<sup>2)</sup>

※定量下限(血漿中濃度 0.5ng/mL、尿中濃度 5ng/mL)

#### 2. 代謝<sup>3)</sup>

- (1) セチリストットは消化管管腔内で加水分解を受け、その多くは非活性代謝物 ATL-1143 となり吸収され、その後体内でアルキル側鎖が β 酸化を受け ATL-1277 に代謝されるが、これら ATL-1143 及び ATL-1277 はリバーゼ阻害作用を示さない。なお、イヌにおいて血漿中に微量のセチリストット未変化体が検出されている。

(2) セチリストット及び代謝物 ATL-1143、ATL-1277 は CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 をほとんど阻害せず、CYP3A を誘導しなかった。(in vitro)

#### 3. 排泄(外国人データ)

外国人成人に [<sup>14</sup>C]セチリストットを食直前に単回投与した時、投与 168 時間後までに尿中に 6.3%、糞便中に 85.1% のセチリストット由来成分が排泄された。<sup>4)</sup>

#### 4. 薬物間相互作用

(1) セチリストットとピオグリタゾン、カンデサルタン、アトルバスタチン、グリメピリド又はアムロジピンとの薬物相互作用を検討した結果、以下のパラメータで併用投与による影響が認められたものの、臨床的に意義のある変化ではなかった。<sup>5)</sup>

##### ・ピオグリタゾン

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側 90%信頼区間)はピオグリタゾン未変化体の Cmax で 1.028(0.794,1.331)、代謝物 M-II の AUC<sub>0-24</sub> で 1.072(0.850,1.351)、Cmax で 1.126(0.919,1.379) であった。

##### ・アトルバスタチン

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側 90%信頼区間)はアトルバスタチン代謝物 M-I の AUC<sub>0-24</sub> で 1.143(0.980,1.335)、Cmax で 0.981(0.790,1.218)、代謝物 M-II の Cmax で 0.888(0.749,1.053) であった。

##### ・グリメピリド

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側 90%信頼区間)はグリメピリド未変化体の Cmax で 0.865(0.790,0.948) であった。

(2) セチリストットとメトホルミン又は経口避妊薬(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む)との薬物相互作用を検討した結果(外国人データ)、以下のパラメータで併用投与による影響が認められたものの、臨床的に意義のある変化ではなかった。<sup>6,7)</sup>

##### ・メトホルミン

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側 90%信頼区間)はセチリストット代謝物 ATL-1143 の AUC<sub>0-6</sub> で 1.847(1.384,2.465)、Cmax で 1.792(1.311,2.449)、ATL-1277 の AUC<sub>0-6</sub> で 1.403(1.241,1.580)、Cmax で 1.409(1.246,1.593) であり、併用投与で高かった。

##### ・経口避妊薬

併用投与と単独投与の調整済み平均値の差(両側 90%信頼区間)は、血清中レボノルゲストレルで 1,029.76(61.94,1997.59)pmol/L、血清中エチニルエストラジオールで 17.87(4.40,31.34)pg/mL であり、併用投与で高かった。

### 【臨床成績】

#### 1. 二重盲検比較試験

食事療法、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(BMI 25kg/m<sup>2</sup> 以上かつ内臓脂肪面積 100cm<sup>2</sup> 以上)に、セチリストットとして 120mg(141 例)又はプラセボ(65 例)を 1 日 3 回毎食直後に 52 週投与した結果(LOCF 法)は次表のとおりであった。<sup>8)</sup>

		セチリストット 投与群	プラセボ 投与群
体重 (主要評価 項目)	対照観察期終了時(kg)	84.56±16.48	85.43±14.61
	治療期終了(52週)時(kg)	82.24±16.43	84.41±14.15
	変化率(%)	-2.78±3.80	-1.10±2.99
	群間差 [95%信頼区間] (%)	-1.67 [-2.73, -0.62]	
内臓脂肪 面積	治療期開始4週前(cm <sup>2</sup> )	179.75±59.03	181.34±63.77
	治療期終了(52週)時(cm <sup>2</sup> )	156.61±59.84	171.81±64.53
	変化量(cm <sup>2</sup> )	-22.12±28.43	-9.05±22.34
	群間差 [95%信頼区間] (%)	-13.07 [-21.22, -4.93]	
HbA1c (JDS値)	対照観察期終了時(%)	7.93±1.13	7.91±1.15
	治療期終了(52週)時(%)	7.41±1.14	7.77±1.19
	変化量(%)	-0.53±0.93	-0.14±1.02
	群間差 [95%信頼区間] (%)	-0.39 [-0.67, -0.10]	
LDL-C (直接法)	対照観察期終了時(mg/dL)	135.7±31.7	131.0±36.1
	治療期終了(52週)時(mg/dL)	125.3±32.5	132.0±37.0
	変化率(%)	-6.51±19.67	3.40±25.49
	群間差 [95%信頼区間] (%)	-9.91 [-16.33, -3.50]	

平均値±標準偏差

## 2. 食事の影響試験

健康成人(16例)にセチリストットとして240mgを1日3回、食直前又は食直後に15日間反復投与した時、総脂肪量の累積糞便中排泄量※は食直前投与と比較して食直後投与で約1.7倍の増加を認めた。<sup>1)</sup>

※ヒトにおいて、セチリストット未変化体は血漿中に検出されないことから、糞便中の脂肪排泄量を指標に薬力学的作用を用いて検討した。

(本剤の国内承認用量は1回120mgである)

## 【薬効薬理】

### 1. 作用機序

消化管内のリパーゼを阻害することにより、脂質の分解を阻害して腸管からの脂質の吸収を抑制する。

### 2. 脾リパーゼ阻害作用

ヒト脾リパーゼ及びラット脾リパーゼを阻害する。本作用はエマルジョン状態でブタ脾リパーゼを阻害する。その作用はエマルジョン形成前にセチリストットをリパーゼの基質となるオリーブ油に溶解した状態の方が強い作用を認めた。<sup>9)</sup>

### 3. 脂肪吸収抑制作用

ラットへの脂肪の経口投与による血漿トリグリセリドのAUCの上昇を抑制した。また、マウスへの脂肪の経口投与による血漿トリグリセリドの上昇を抑制した。<sup>10)</sup>

### 4. 肥満軽減作用

高脂肪食肥満F344ラットへの高脂肪食混餌投与により、用量に依存した体重低下作用、脂肪重量低下作用を認めた。<sup>11)</sup>

### 5. コレステロール低下作用

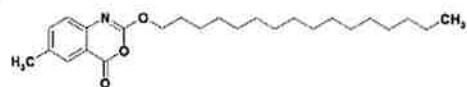
高脂肪食肥満マウスにセチリストットを2週間、高脂肪食に混餌投与した時、抗肥満作用(体重低下)を示すとともに総コレステロール及びLDL-コレステロール濃度の低下作用を認めた。<sup>12)</sup>

### 6. 抗糖尿病作用

肥満・糖尿病KKAYマウスにセチリストットを2週間、高脂肪食に混餌投与した時、抗肥満作用(体重低下)を示すとともにグリコヘモグロビン、血漿グルコース濃度及び総コレステロール濃度の低下作用を認めた。<sup>13)</sup>

## 【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：セチリストット

(Cetilistat) [JAN]

化学名：2-Hexadecyloxy-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：401.58

融点：74.7°C

性状：セチリストットは白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

## 【包装】

100錠(10錠×10)

500錠(バラ、10錠×50)

## 【主要文献】

- 1) セチリストットの薬物動態試験成績①(社内資料)
- 2) セチリストットの薬物動態試験成績②(社内資料)
- 3) セチリストットのCYPに及ぼす影響(社内資料)
- 4) セチリストットの薬物動態試験成績③(社内資料)
- 5) セチリストットとピオグリタゾン、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成績(社内資料)
- 6) セチリストットとメトホルミンとの薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 7) セチリストットと経口避妊薬(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む)との薬物相互作用試験成績(社内資料)
- 8) セチリストットの臨床試験成績(社内資料)
- 9) セチリストットの脾リパーゼ阻害作用の検討(社内資料)
- 10) セチリストットの脂肪吸収抑制作用の検討(社内資料)
- 11) セチリストットの肥満軽減作用の検討(社内資料)
- 12) セチリストットのコレステロール低下作用の検討(社内資料)
- 13) セチリストットの抗糖尿病作用の検討(社内資料)

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

## 1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果（案）

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25 kg/m<sup>2</sup>以上の場合に限る）

### 1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

ATL-962（以下、本剤）は、消化管及び胰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抗肥満症効果を発揮することが期待できる肥満症治療薬である。

肥満症は、内臓脂肪の蓄積を基盤に2型糖尿病、脂質異常症、高血圧に代表される肥満に起因する疾患群を合併もしくは発症する可能性が高い疾患である。そのため、日本肥満学会が示す肥満症の治療指針は、単に体重を減少させることではなく内臓脂肪を減少させ、それに伴う肥満に起因する疾患群を改善することが重要であるとしている。

これらを達成するために、食事療法・運動療法を基本とした基礎治療を行い、さらに基礎治療が長期的に維持できるように行動療法を行う。また、これらの基礎治療で十分な効果が得られない場合に薬物療法が行われる。日本肥満学会では、この薬物療法の適応基準の一つとして「BMIが25 kg/m<sup>2</sup>以上かつ内臓脂肪面積100 cm<sup>2</sup>以上であり、減量を要する健康障害を二つ以上有する肥満症」を挙げている。

本剤は、日本肥満学会が定める上記治療指針及び薬物療法の適応基準に従い、食事療法・運動療法を実施しても十分な効果が得られず、また内臓脂肪が蓄積している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に第III相検証試験（CCT-002試験）を実施した。

有効性については、主要評価項目である治療期終了時（52週LOCF）の体重変化率においてプラセボ群と比較して本剤120 mg群で有意な差が認められた。さらに、副次評価項目のうち5%体重減少達成率、内臓脂肪面積変化量、HbA1c変化量及びLDL-C変化率では、治療期終了時（52週LOCF）でプラセボ群と比較して本剤120 mg群で有意な差がみられた。さらに、他の評価項目のうち腹囲変化率、BMI変化率、皮下脂肪面積変化量、TC変化率及び収縮期血圧変化量では、治療期終了時（52週LOCF）でプラセボ群と比較して本剤120 mg群では有意な差がみられた。

安全性については、本剤の作用機序に基づくと考えられる胃腸障害がプラセボ群と比較して本剤120 mg群で比較的高頻度でみられたものの、ほとんどが軽度の事象であり、投与中止に至る事象は少なかった。このことから、胃腸障害の発現に注意は要するものの、本剤の忍容性及び安全性は問題ないと考えられた。

以上、本剤は肥満症の治療指針である体重減少のみならず内臓脂肪も減少させ、それに伴う疾患群の改善が期待できる薬剤であると考え、効能・効果（案）を「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25 kg/m<sup>2</sup>以上の場合に限る）」とした。

### 1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法・用量（案）

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

#### 1.8.3.2 用法・用量の設定根拠

##### 1.8.3.2.1 用法

本剤は消化管及び膵臓から分泌されるリバーゼを阻害することにより、食事由来の脂質の吸收を抑制し、吸収される総エネルギー量を減少させることで抗肥満症効果を示す薬剤であることから、1日3回食事毎に投与することが妥当であると考えた。

日本人の健康成人男子を対象に、食事の影響を検討した第I相反復投与試験（CPH-002試験及びCPH-003試験）における薬力学的作用について、糞便中の脂肪排泄量を指標に検討した。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、食前投与と比較して食後投与ではCPH-002試験で約2.4倍、CPH-030試験で約1.7倍であった。安全性においては、食前投与と食後投与で明らかな違いはみられなかった。これら結果から、本剤は食後投与が適切であると考えた。

なお、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II相試験（CCT-001試験）及び第III相試験（CCT-002試験、OCT-001試験、OCT-002試験）においても、本剤の1日3回毎食直後投与による有効性及び安全性が確認されている。

以上、国内で実施した臨床試験成績より、本剤の用法は「1日3回毎食直後に経口投与」が適切であると考えた。

##### 1.8.3.2.2 用量

###### （1）薬力学的作用の観点から

第I相反復投与試験（CPH-003試験）において、本剤の4用量（7.5 mg、30 mg、120 mg又は240 mg）を毎食直後に反復投与したときの薬力学的作用について、糞便中の脂肪排泄量を指標に検討した。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、プラセボ群と比較して本剤のすべての投与量で大きく、本剤群では用量依存的に増加したが、120 mg群と240 mg群はほぼ同程度であった（表1.8.3.2-1）。

表1.8.3.2-1 日本人健康成人男子における本剤反復投与（食直後）時の総脂肪量の累積糞便中排泄量の要約統計量（CPH-003試験）

	例数	要約統計量							
		平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
プラセボ	6	34208.7	6092.47	2487.24	26880	29410.0	33476.5	40880.0	41129
7.5 mg	5	72100.0	18031.56	8063.96	54584	55211.0	75480.0	77225.0	98000
30 mg	6	163497.3	43657.42	17823.07	95060	146184.0	159745.0	206040.0	214210
120 mg	8	209235.4	55480.59	19615.35	133110	171490.0	213657.0	235745.0	298989
240 mg	7	216744.1	60649.83	22923.48	127851	171550.0	218632.0	231451.0	325572

解析対象：薬力学的データの解析対象集団

単位：mg

## (2) 有効性及び安全性の観点から

## 1) 有効性

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II相用量設定試験

(CCT-001 試験)において、本剤の4用量(15 mg、30 mg、60 mg 及び 120 mg)を食直後に24週間投与した際の、用量反応性を検討した有効性の主要なパラメータの結果について表1.8.3.2-2に示した。なお、検討した4用量はCPH-003 試験を参考に最低用量を15 mg、最高用量を120 mgと設定した。

主要評価項目である体重変化率において有意な用量反応関係がみられ、120 mg群の体重変化率が最も大きかった。副次評価項目においても、ほとんどのパラメータで用量反応関係がみられ、そのうち体重変化量、皮下脂肪面積変化量、腹囲変化率、BMI変化率、HbA1c変化量、LDL-C変化率及びTC変化率では最高用量である120 mg群が最も有効であった。

表 1.8.3.2-2 治療期終了時（24週 LOCF）の有効性の概要（CCT-001 試験）（1/2）

投与群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	60 mg 群	120 mg 群
体重変化率（%）					
平均値 (SD)	-0.78 (2.422)	-1.43 (2.542)	-1.83 (2.910)	-2.09 (2.713)	-2.42 (2.841)
プラセボ群との投与群間差	—	-0.652	-1.047	-1.312	-1.640
点推定値 (両側 95%CI)	—	(-1.368, 0.065)	(-1.810, -0.285)	(-2.043, -0.581)	(-2.400, -0.880)
体重変化量 (kg)					
平均値 (SD)	-0.66 (1.956)	-1.05 (2.036)	-1.44 (2.495)	-1.65 (2.186)	-1.84 (2.207)
プラセボ群との投与群間差	—	-0.392	-0.784	-0.992	-1.181
点推定値 (両側 95%CI)	—	(-0.968, 0.184)	(-1.422, -0.146)	(-1.582, -0.402)	(-1.782, -0.580)
内臓脂肪面積変化量 (cm <sup>2</sup> )					
平均値 (SD)	-7.71 (18.612)	-8.42 (24.690)	-17.02 (26.754)	-23.44 (23.320)	-19.90 (24.549)
プラセボ群との投与群間差	—	-0.712	-9.310	-15.731	-12.189
点推定値 (両側 95%CI)	—	(-7.595, 6.172)	(-16.556, -2.065)	(-22.328, -9.135)	(-18.981, -5.397)
皮下脂肪面積変化量 (cm <sup>2</sup> )					
平均値 (SD)	-4.54 (19.570)	-11.35 (23.179)	-12.89 (23.094)	-16.07 (20.217)	-16.76 (22.319)
プラセボ群との投与群間差	—	-6.818	-8.354	-11.534	-12.220
点推定値 (両側 95%CI)	—	(-13.795, 0.159)	(-15.274, -1.433)	(-17.912, -5.157)	(-18.948, -5.492)
腹囲変化率 (%)					
平均値 (SD)	-1.12 (3.248)	-1.78 (2.980)	-1.93 (3.495)	-2.42 (2.927)	-2.97 (2.857)
プラセボ群との投与群間差	—	-0.662	-0.807	-1.298	-1.855
点推定値 (両側 95%CI)	—	(-1.565, 0.240)	(-1.770, 0.155)	(-2.179, -0.416)	(-2.741, -0.969)
BMI変化率 (%)					
平均値 (SD)	-0.79 (2.413)	-1.44 (2.548)	-1.83 (2.911)	-2.07 (2.706)	-2.42 (2.852)
プラセボ群との投与群間差	—	-0.657	-1.041	-1.282	-1.635
点推定値 (両側 95%CI)	—	(-1.373, 0.059)	(-1.803, -0.280)	(-2.011, -0.553)	(-2.395, -0.875)
HbA1c変化量 (%)					
平均値 (SD)	0.12 (0.909)	-0.16 (0.741)	-0.21 (0.723)	-0.30 (0.861)	-0.40 (0.859)
プラセボ群との投与群間差	—	-0.275	-0.327	-0.419	-0.515
点推定値 (両側 95%CI)	—	(-0.515, -0.034)	(-0.562, -0.092)	(-0.672, -0.166)	(-0.771, -0.259)

解析対象：最大の解析対象集団

—：該当せず

表 1.8.3.2-2 治療期終了時（24週 LOCF）の有効性の概要（CCT-001 試験）（2/2）

投与群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	60 mg 群	120 mg 群
空腹時血糖変化量 (mg/dL)					
平均値 (SD)	-0.7 (31.45)	-11.4 (37.06)	-10.3 (33.44)	-14.4 (37.23)	-11.0 (40.76)
プラセボ群との投与群間差	-	-10.73	-9.65	-13.77	-10.36
点推定値 (両側 95%CI)	-	(-20.62, -0.84)	(-18.91, -0.39)	(-23.58, -3.95)	(-20.81, 0.09)
LDL-C 変化率 (%)					
平均値 (SD)	-0.24 (20.203)	-5.53 (16.490)	-6.49 (13.700)	-6.85 (17.834)	-8.75 (17.079)
プラセボ群との投与群間差	-	-5.283	-6.249	-6.606	-8.500
点推定値 (両側 95%CI)	-	(-10.647, 0.080)	(-11.210, -1.288)	(-12.069, -1.144)	(-13.937, -3.064)
TC 変化率 (%)					
平均値 (SD)	-2.24 (9.602)	-3.74 (12.207)	-5.81 (9.687)	-7.20 (11.023)	-7.66 (12.323)
プラセボ群との投与群間差	-	-1.505	-3.576	-4.965	-5.427
点推定値 (両側 95%CI)	-	(-4.669, 1.659)	(-6.337, -0.816)	(-7.920, -2.010)	(-8.609, -2.246)

解析対象：最大の解析対象集団

-：該当せず

## 2) 安全性

CCT-001 試験における有害事象の概要を表 1.8.3.2-3 に示した。

有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して 60 mg 群及び 120 mg 群でやや高かったが、60 mg 群と 120 mg 群は同程度であった。有害事象のほとんどが軽度の事象であり、中等度の有害事象発現頻度はプラセボ群と比較して 60 mg 群及び 120 mg 群でやや高かったものの、60 mg 群と 120 mg 群では同程度であった。高度の有害事象発現頻度はプラセボ群と比較して 60 mg 群及び 120 mg 群ともに同程度であった。これら結果から、本剤群の忍容性は問題ないと考えられた。

表 1.8.3.2-3 有害事象の概要（CCT-001 試験）

投与群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	60 mg 群	120 mg 群
解析対象例数	98	89	93	94	89
有害事象	77 (78.6)	68 (76.4)	75 (80.6)	82 (87.2)	78 (87.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	19 (19.4)	22 (24.7)	35 (37.6)	46 (48.9)	46 (51.7)
重篤な有害事象	2 (2.0)	3 (3.4)	2 (2.2)	5 (5.3)	5 (5.6)
程度	軽度	76 (77.6)	68 (76.4)	72 (77.4)	78 (83.0)
	中等度	9 (9.2)	10 (11.2)	9 (9.7)	18 (19.1)
	高度	0	1 (1.1)	0	2 (2.1)

解析対象：安全性データの解析対象集団

数字は例数、( ) は%

なお、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 相試験（CCT-002 試験、OCT-001 試験、OCT-002 試験）においても、本剤 120 mg 投与による有効性及び安全性が確認されている。

以上、国内で実施した臨床試験成績より、本剤の臨床用量は「1回 120 mg」が適切であると考えた。

#### 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日薬発第606号、平成9年4月25日薬発第606号、薬安第59号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日薬発第607号）に準拠して設定した。

##### 1.8.4.1 禁忌

###### 1.8.4.1.1 禁忌（案）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 慢性吸収不良症候群及び胆汁うっ滞の患者 [脂肪便や栄養不良が増悪するおそれがある。]

###### 1.8.4.1.2 禁忌の設定根拠

- (1) 薬物療法の一般原則として設定した。
- (2) 慢性吸収不良症候群及び胆汁うっ滞の病態・症状として、栄養素の消化吸収過程の障害により、下痢、脂肪便、体重減少及び低栄養状態などを認めることがある。本剤の薬理作用に基づく脂質吸収抑制が上乗せされた場合、これら疾患の病態・症状を増悪させるおそれがあることから設定した。

##### 1.8.4.2 効能・効果に関する使用上の注意

###### 1.8.4.2.1 効能・効果に関する使用上の注意（案）

- (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。

###### 1.8.4.2.2 効能・効果に関する使用上の注意の設定根拠

- (1) 肥満症の薬物療法の適応は、肥満症治療の基本である食事療法及び運動療法を行っても効果が不十分な場合であることから設定した。なお、本剤の適用にあたっては、常に学会のガイドライン等最新の情報を参考に、薬物療法の適応とされた肥満症患者を対象とする必要があることから設定した。
- (2) 二次性肥満については他疾患が肥満の原因となっている可能性もあり、これらについては原因疾患に対する根本治療が優先されること、また国内臨床試験において二次性肥満は対象とはしておらず、本剤の有効性データは収集されていないことから設定した。

### 1.8.4.3 重要な基本的注意

#### 1.8.4.3.1 重要な基本的注意（案）

- (1) 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続し、体重等を定期的に測定するとともに、血糖、脂質についても経過観察を行うこと。本剤を投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、肥満症の改善がみられ、食事療法・運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。
- (2) 脂質吸収抑制による下痢、脂肪便等が高頻度に発現すること、及び食事における脂質の量が多いほど発現する可能性が高いことについて患者に十分に説明し、日常生活に支障をきたす場合には、医師に相談するよう指導すること。

#### 1.8.4.3.2 重要な基本的注意の設定根拠

- (1) 薬物療法の適応となっても、肥満症治療の基本である食事療法・運動療法を継続することは重要であることから設定した。また、本剤による薬物治療を含めた肥満症治療を行っている際には、常に患者の体重の推移、並びに合併症である2型糖尿病及び脂質異常症の病態推移を確認しながら本剤の投与継続可否を含めた治療方針の検討を続ける必要があるため設定した。その上で、本剤による薬物治療の効果が不十分な場合には、より適切と考えられる他の治療法を検討する必要があること、また、本剤による薬物治療によって肥満症の改善がみられた場合には、本剤の投与を中止し、肥満症治療の基本である食事療法・運動療法のみに戻すことの可否を検討する必要があることから設定した。
- (2) 本剤の国内臨床試験において、下痢、脂肪便等が多くみられた。その症状は重篤ではないものの、日常生活に影響を及ぼす可能性がある。  
下痢、脂肪便等の発現は、主に本剤の薬理作用に起因すると考えられることから、脂質の摂取量が多い患者において高頻度でみられることが想定される。このことを患者が十分に理解し、肥満症治療の基本として重要な食事療法を遵守しながら、本剤が使用されることが望ましいことから設定した。なお、これらの症状が日常生活に支障をきたす場合には、患者の自己判断で投与を中止するのではなく、主治医が本剤の効果と症状のバランスを考慮のうえ、休薬等の処置の判断を行うべきであることから、その旨を設定した。

## 1.8.4.4 相互作用

## 1.8.4.4.1 相互作用（案）

## 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
シクロスボリン	他のリバーゼ阻害剤 <sup>注2)</sup> との併用により、シクロスボリンの血中濃度が低下することが報告されている。
レボチロキシン	レボチロキシンが投与されている甲状腺機能低下症患者に他のリバーゼ阻害剤 <sup>注2)</sup> を投与したところ、レボチロキシンの効果が減弱した例が報告されている。
ワルファリン	ワルファリンが投与されている患者に他のリバーゼ阻害剤 <sup>注2)</sup> を投与したところ、プロトロンビン時間が延長（INR 上昇）した例が報告されている。

注2) オルリストット：国内未承認

## 1.8.4.4.2 相互作用の設定根拠

他のリバーゼ阻害剤（オルリストット：国内未承認）において、シクロスボリンとの併用投与時にシクロスボリンの血中濃度が低下することが報告されていること、レボチロキシンが投与されている甲状腺機能低下症患者に投与した場合にコントロールが不良となった例が報告されていること及びワルファリンが投与されている患者に投与した場合にプロトロンビン時間が延長（INR 上昇）した例が報告されていることから設定した。

## 1.8.4.5 副作用

## 1.8.4.5.1 副作用（案）

承認時までの臨床試験では861例中の519例(60.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

## (1) 重大な副作用（類薬）

重篤な肝機能障害があらわれることが他のリバーゼ阻害剤（オルリストット：国内未承認）で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 <sup>注4)</sup>
消化器	下痢・脂肪便 (55.9%)	悪心、腹部膨満	
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP の上昇	
過敏症		発疹、瘙痒	

その他		尿路結石、AL-P 上昇 <sup>注3)</sup> 、 カロチン減少	ビタミンA、ビタミンD、 ビタミンEの減少、高 シュウ酸尿症、シュウ酸 腎症、シュウ酸腎結石、 胆石症	
-----	--	---	---	--

注3) 「その他の注意」の項参照

注4) 他のリバーゼ阻害剤（オルリストット：国内未承認）で報告されている。

#### 1.8.4.5.2 副作用の設定根拠

##### (1) 重大な副作用（類薬）

他のリバーゼ阻害剤（オルリストット：国内未承認）において、海外での市販後に重篤な肝機能障害の報告があることから設定した。

##### (2) その他の副作用

承認時までの国内臨床試験において報告された副作用を踏まえて設定した。また、他のリバーゼ阻害剤（オルリストット：国内未承認）において海外で報告されている副作用についても注意喚起として設定した。

#### 1.8.4.6 高齢者への投与

##### 1.8.4.6.1 高齢者への投与（案）

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

##### 1.8.4.6.2 高齢者への投与の設定根拠

高齢者への投与の一般的な注意喚起として設定した。

#### 1.8.4.7 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

##### 1.8.4.7.1 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

- (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。]
- (2) 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、授乳を中止させること。 [動物試験（ラット 経口）で、出生児の体重増加抑制（200 mg/kg/日以上）、生存率の低値（600 mg/kg/日以上）が認められている。また、動物試験（ラット）で、本剤の代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。]

#### 1.8.4.7.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

妊娠、産婦、授乳婦に対する臨床試験は実施していないため、非臨床試験でみられた所見を示し、妊娠、産婦、授乳婦への投与の一般的な注意喚起として設定した。

#### 1.8.4.8 小児等への投与

##### 1.8.4.8.1 小児等への投与（案）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

##### 1.8.4.8.2 小児等への投与の設定根拠

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施していないため、安全性は確立されていないことから、小児等への投与の一般的な注意喚起として設定した。

#### 1.8.4.9 適用上の注意

##### 1.8.4.9.1 適用上の注意（案）

**薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

##### 1.8.4.9.2 適用上の注意の設定根拠

「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付、日薬連発第 240 号）に基づき、PTP シート包装の医薬品における一般的な注意喚起として設定した。

#### 1.8.4.10 その他の注意

##### 1.8.4.10.1 その他の注意（案）

- (1) ラット 24 カ月間がん原性試験において、雌雄ともに高用量（2,000mg/kg/日）群で背景値を超える腸間膜リンパ節における血管腫（良性腫瘍）の発現頻度の増加傾向がみられ、雄では有意な増加が認められた。
- (2) 関連する組織学的障害がなく、由来臓器・組織は不明であるが、動物試験（ラット及びイヌ）で AL-P の著しい高値が認められている。

##### 1.8.4.10.2 その他の注意の設定根拠

非臨床試験でみられた所見をその他の注意として設定した。

## 目次

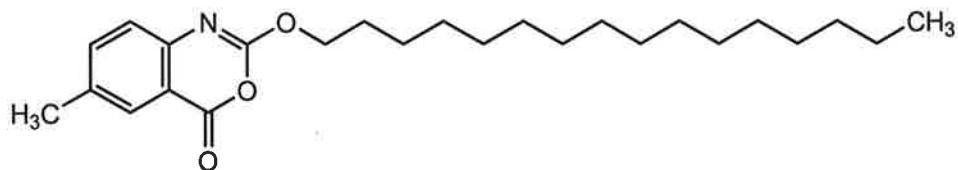
1.9 一般的名称に係る文書 .....	2
----------------------	---

## 1.9 一般的の名称に係る文書

### (1) JAN

(日本名) セチリストット

(英 名) Cetilistat



### (2) INN

(r-INN) cetilistat

(化学名) 2-(hexadecyloxy)-6-methyl-4*H*-3,1-benzoxazin-4-one

※recommended INN : List 53, page 74, WHO Drug Information, Vol.19, No.1, 2005

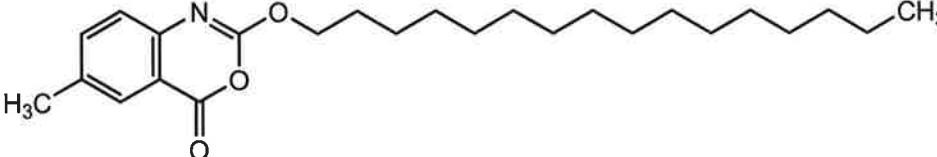
## 目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ .....	2
------------------------------	---

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審査第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い作成した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	2-Hexadecyloxy-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one		
構造式			
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25 kg/m <sup>2</sup> 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120 mgを1日3回毎食直後に経口投与する。		
劇薬等の指定			
市販名及び有効成分・分量	オブリーン錠 120 mg (1錠中セチリスタットとして120 mg含有)		
毒性	試験名	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
	急性毒性（単回投与毒性試験）		
1. マウス	2000	該当せず	死亡及び毒性なし
2. マウス（静脈）	0.43	該当せず	死亡及び毒性なし
3. ラット	2000	該当せず	死亡及び毒性なし
4. ラット	100, 300, 1000, 2000	該当せず	死亡及び毒性なし
5. ラット（静脈）	0.43	該当せず	死亡及び毒性なし
6. イヌ	100, 300, 1000, 2000	該当せず	死亡及び毒性なし
	亜急性毒性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）		
1. ラット 2週	200, 600, 2000	2000	毒性変化なし
2. ラット 13週 +4週回復	200, 600, 2000	600	2000 mg/kg/日：赤血球数↓、ALP↑、血漿中Na·Cl↑、尿中Na·K·Cl↓、副腎球状帶細胞肥大 →いずれも回復性あり
3. ラット 26週 +7週回復	150, 600, 2000	600	2000 mg/kg/日：ALP、ALT、白血球数↑、総タンパク、Ca↓ →いずれも回復性あり
4. イヌ 2週	100, 300, 1000	1000	毒性変化なし ≥100 mg/kg/日：嘔吐及び便の性状変化 、1000 mg/kg/日：体重↓
5. イヌ 13週 +4週回復	200, 600, 2000	600	2000 mg/kg/日：体重・摂餌量↓、ALP↑ →いずれも回復性あり
6. イヌ 26週 +6週回復	200, 600, 2000	雄 ≥200 雌 ≥600	200 mg/kg/日：体重増加↓ 600 mg/kg/日：体重増加↓(雌)、ALP↑(雄) 2000 mg/kg/日：流涎、体重増加・摂餌量↓、ALP↑ →いずれも回復性あり
7. イヌ 52週 +6週回復	200, 600, 2000	2000	毒性変化なし 200及び600 mg/kg/日：体重増加↓、ALP↑(雄) 、2000 mg/kg/日：体重増加・摂餌量↓、ALP↑ →いずれも回復性あり

副作用	副作用発現率 $616 / 1137 = 54.2\%$	
	副作用の種類	例数
脂肪便		342
下痢		245
便秘		20
腹部膨満		16
悪心		10
腹痛		9
鼓腸		7
臨床検査値異常発現率 $29 / 1137 = 2.6\%$		
臨床検査値異常の種類		例数
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		5
$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加		5
血中アルカリホスファターゼ増加		3
m-AST 増加		3
※上記の集計は [REDACTED] mg、[REDACTED] mg、[REDACTED] mg を投与した症例も含めた。		
会社	武田薬品工業株式会社 製剤：製造	

化学名の命名に関する資料は「一般的名称に係る文書」に添付した。

## 第3部 提出資料一覧

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者名	提出申請期間 開始年月	終了年月	試験実施場所	国内/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考
<b>3.2 データ又は報告書</b>										
<b>3.2.1 一般情報</b>										
3.2S11 32S11-1 ATL-962-10198 ATL-962原薬の名称										
3.2S12 32S12-1 ATL-962-10199 ATL-962原薬の構造										
3.2S13 32S13-1 ATL-962-10139 ATL-962の一般特性										
<b>3.2.2 製造</b>										
3.2S25 32S25-1 ATL-962-10200 ATL-962原薬のプロセスバリデーション/ プロセス評価										
3.2S26 32S26-1 ATL-962-10201 ATL-962原薬製造工程の開発の経緯										
<b>3.2.3 特性</b>										
3.2S31 32S31-1 ATL-962-10142 ATL-962の構造その他の特性の解明										
3.2S31-2 ATL-962-10141 Rational Polymorph Screening on ATL-962										
3.2S32 32S32-1 ATL-962-10211 ATL-962原薬の不純物										
3.2S32-2 ATL-962-10143 [REDACTED]するATL-962類縁物質 の構造決定										
3.2S32-3 ATL-962-10144 ATL-962原薬の不純物(分解生成物)										
<b>3.2.4 原薬の管理</b>										
3.2S41 32S41-1 ATL-962-10145 ATL-962原薬の規格及び試験方法(一覧表)										
3.2S42 32S42-1 ATL-962-10146 ATL-962原薬の試験方法(分析方法)										
3.2S43 32S43-1 ATL-962-10147 ATL-962原薬の申請用試験法バリデーション-確認試験-										
3.2S43-2 ATL-962-10148 ATL-962原薬の申請用試験法バリデーション-[REDACTED]-										
3.2S43-3 ATL-962-10149 ATL-962原薬の申請用試験法バリデーション-[REDACTED]-										
3.2S43-4 ATL-962-10150 ATL-962原薬の試験方法のバリデーション-[REDACTED]-										
3.2S43-5 ATL-962-10151 ATL-962原薬 [REDACTED]の分析法バリデーション										
3.2S43-6 ATL-962-10152 ATL-962原薬の申請用試験法バリデーション-[REDACTED]-										
3.2S43-7 ATL-962-10153 ATL-962原薬の申請用試験法バリデーション-含量-										
3.2S43-8 ATL-962-10154 ATL-962原薬の申請用試験法バリデーション-[REDACTED]-報告書										
3.2S43-9 ATL-962-10155 ATL-962原薬の申請用試験法バリデーション-[REDACTED]--[REDACTED]-報告書										
3.2S43-10 ATL-962-10187 ATL-962原薬の申請用試験法バリデーション-[REDACTED]-										
3.2S44 32S44-1 ATL-962-10203 ATL-962原薬のロット分析										
3.2S45 32S45-1 ATL-962-10156 ATL-962原薬の規格及び試験方法の妥当性										
<b>3.2.5 標準品又は標準物質</b>										
3.2S5 32S5-1 ATL-962-10157 ATL-962原薬の標準品又は標準物質										
<b>3.2.6 容器及び施栓系</b>										
3.2S6 32S6-1 ATL-962-10204 ATL-962原薬の容器及び施栓系										

## 第3部 提出資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	提出年月 西暦年月	試験実施場所	国内/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考
<b>3.2S 安定性</b>									
3.2S71	3.2S71-1	ATL-962-10158	ATL-962原薬の安定性のまとめ及び結論	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
3.2S72	3.2S72-1	ATL-962-10159	ATL-962原薬の承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
3.2S73	3.2S73-1	ATL-962-10160	ATL-962原薬の申請用試験法バリデーション	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	3.2S73-2	ATL-962-10161	ATL-962原薬の申請用安定性試験 長期保存試験	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
	3.2S73-3	ATL-962-10162	ATL-962原薬の申請用安定性試験 長期保存試験	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
	3.2S73-4	ATL-962-10163	ATL-962原薬の申請用安定性試験 加速試験	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
	3.2S73-5	ATL-962-10164	ATL-962原薬の申請用安定性試験 加速試験	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
	3.2S73-6	ATL-962-10165	ATL-962原薬の申請用安定性試験 背屈試験	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
	3.2S73-7	ATL-962-10166	ATL-962原薬の申請用安定性試験 背屈試験	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
	3.2S73-8	ATL-962-10167	ATL-962原薬の申請用試験法バリデーション	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	3.2S73-9	ATL-962-10168	ATL-962原薬の安定性 強制分解試験	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
<b>3.2P 製剤</b>									
<b>3.2P1 製剤及び処方</b>									
3.2P1	3.2P1-1	ATL-962-10114	ATL-962錠の製剤及び処方	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
<b>3.2P2 製剤開発の経緯</b>									
3.2P211	3.2P211-1	ATL-962-10116	ATL-962錠の原薬 ATL-962と添加剤との配合性試験	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
3.2P212	3.2P212-1	ATL-962-10128	ATL-962錠の添加剤	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
3.2P221	3.2P221-1	ATL-962-10115	ATL-962錠の製剤設計	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
3.2P23	3.2P23-1	ATL-962-10117	ATL-962錠の製造工場の開発の経緯	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
3.2P24	3.2P24-1	ATL-962-10118	ATL-962錠の容器及び梱包系 PTP包装及び瓶包装	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
3.2P25	3.2P25-1	ATL-962-10119	ATL-962錠の微生物学的観点からみた特徴	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
<b>3.2P3 製造</b>									
3.2P31	3.2P31-1	ATL-962-10120	ATL-962錠の製造業者	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
3.2P32	3.2P32-1	ATL-962-10121	ATL-962錠の製造処方	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
3.2P33	3.2P33-1	ATL-962-10122	ATL-962錠の製造工程及びプロセス・コントロール	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価

## 第3部 提出資料一覧

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	終了年月	試験実施場所	国内/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考
32P34	32P34-1	ATL-962-10123	ATL-962錠の主要工程及び主要中間体の管理	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P35	32P35-1	ATL-962-10124	ATL-962錠のアセトパラジション/アセト評価	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
<b>32P4 添加剤の管理</b>										
32P41	32P41-1	ATL-962-10125	ATL-962錠の添加剤の規格及び試験方法	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P42	32P42-1	ATL-962-10130	ATL-962錠の添加剤の試験方法(分析方法)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P43	32P43-1	ATL-962-10129	ATL-962錠の添加剤の試験方法(分析方法)のバリデーション	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P44	32P44-1	ATL-962-10131	ATL-962錠の添加剤の規格及び試験方法の妥当性	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P45	32P45-1	ATL-962-10126	ATL-962錠のヒト又は動物起源の添加剤	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
<b>32P5 薬剤の管理</b>										
32P51	32P51-1	ATL-962-10169	ATL-962錠(120 mg)の規格及び試験方法(一覧表)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P52	32P52-1	ATL-962-10170	ATL-962錠(120 mg)の試験方法(分析方法)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P53	32P53-1	ATL-962-10171	ATL-962錠の申請用試験法バリデーション確認試験 [REDACTED]-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田社内資料	評価
	32P53-2	ATL-962-10172	ATL-962錠の申請用試験法バリデーション [REDACTED]-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田社内資料	評価
	32P53-3	ATL-962-10173	ATL-962錠の申請用試験法バリデーション [REDACTED]-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田社内資料	評価
	32P53-4	ATL-962-10174	ATL-962錠の申請用試験法バリデーション [REDACTED]-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田社内資料	評価
	32P53-5	ATL-962-10175	ATL-962錠(120mg)の試験方法のバリデーション [REDACTED]-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
	32P53-6	ATL-962-10176	ATL-962錠の申請用試験法バリデーション [REDACTED]-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田社内資料	評価
	32P53-7	ATL-962-10188	ATL-962錠の申請用試験法バリデーション [REDACTED]-	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田社内資料	評価
32P54	32P54-1	ATL-962-10127	ATL-962錠のロット分析	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P55	32P55-1	ATL-962-10177	ATL-962錠(120mg)の不純物の特性	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P56	32P56-1	ATL-962-10178	ATL-962錠(120mg)の規格及び試験方法の妥当性	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
<b>32P6 標準品又は標準物質</b>										
32P6	32P6-1	ATL-962-10179	ATL-962錠(120mg)の標準品又は標準物質	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
<b>32P7 容器及び施検系</b>										
32P7	32P7-1	ATL-962-10113	ATL-962錠の容器及び施検系	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価

## 第3部 提出資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	提出年月		試験実施場所	国内/国外	機関名	評価/参考
					提出年月	提出年月				
<b>32P8 安定性</b>										
32P81	32P81-1	ATL-962-10180	ATL-962錠(120mg)の安定性のまとめ及び結論	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P82	32P82-1	ATL-962-10181	ATL-962錠(120mg)の承認後の安定性試験計画の作成及び実施	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	評価
32P83	32P83-1	ATL-962-10182	ATL-962錠(120mg)の長期保存試験	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	32P83-2	ATL-962-10183	ATL-962錠(120mg)の中間的試験	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	32P83-3	ATL-962-10184	ATL-962錠(120mg)の加速試験	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	32P83-4	ATL-962-10185	ATL-962錠(120mg)の苦酸試験(光)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価

## 第4部 提出資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月 終了年月	試験実施場所	国内/ 国外	掲載社名	評価/ 参考
4.2 試験報告書									
4.2.1 臨床試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
	4211-1	ATL-962/00121	Inhibition of human and rat pancreatic lipase by ATL-962			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4211-2	ATL-962/00123	The inhibitory effect of ATL-962 on porcine pancreatic lipase in the emulsion with artificial intestinal juice: Difference of inhibitory activity among emulsifying conditions of ATL-962			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4211-3	ATL-962/00092	Inhibition of pancreatic lipase <i>in vitro</i> by ATL-962 and orlistat and selectivity against other serine enzymes				国外	武田社内資料	参考
	4211-4	ATL-962/00122	Effects of ATL-962 on plasma triglyceride elevation induced by oral fat loading in mice			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4211-5	ATL-962-10090	The effect of ATL-962 on plasma triglyceride elevation induced by oral fat loading in Fischer 344 rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4211-6	ATL-962/00011	The lipase inhibition of a selection of novel test articles compared to orlistat				国外	武田社内資料	参考
	4211-7	ATL-962/00095	The inhibition of gastrointestinal lipases <i>in vivo</i> by ATL-962				国外	武田社内資料	参考
	4211-8	ATL-962/00094	The effect of ATL-962 and other test substances on lipase inhibition in the dog				国外	武田社内資料	参考
	4211-9	ATL-962-10098	The effects of ATL-962 on body weight, plasma cholesterol level and cholesterol excretion in high-fat diet fed mice			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4211-10	ATL-962-10086	The effects of ATL-962 on body weight and plasma components in diet-induced obese Fischer 344 rats			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4211-11	ATL-962-10087	Anti-diabetic effect of ATL-962 in KKA <sup>y</sup> mice			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4211-12	ATL-962-10093	Anti-diabetic effect of ATL-962 in KKA <sup>y</sup> mice: improvement of liver insulin sensitivity			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4211-13	ATL-962-10186	Anti-obesity and anti-diabetic effects of ATL-962 in KKA <sup>y</sup> mice			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	参考
4.2.1.2 副次的基礎試験									
	4212-1	ATL-962-10104	Effects of ATL-1143 and ATL-1277, major metabolites of ATL-962, on human pancreatic lipase activity			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4212-2	ATL-962-10100	Effects of ATL-1143 and ATL-1277, major metabolites of ATL-962, on porcine pancreatic lipase activity			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4212-3	ATL-962/00010	MDS Panlabs pharmacology data report on compound ALZ-5 for Alizyme Therapeutics Ltd				国外	武田社内資料	参考
4.2.1.3 安全性基礎試験									
	4213-1	ATL-962/00030	Effects of ATL-962 in the Irwin test in rats				国外	武田社内資料	評価
	4213-2	ATL-962/00031	Effects of ATL-962 on locomotor activity in the rat				国外	武田社内資料	評価
	4213-3	ATL-962/00032	Effect of ATL-962 on HERG tail current recorded from stably transfected HEK293 cells				国外	武田社内資料	評価
	4213-4	ATL-962/00035	The effect of ATL-962 on the cardiac action potential in sheep isolated Purkinje fibres				国外	武田社内資料	評価
	4213-5	ATL-962-10208	Telemetric evaluation of cardiovascular effects in the conscious dog following oral administration				国外	武田社内資料	評価
	4213-6	ATL-962/00034 ATL-962/00034 001A	Telemetric evaluation of cardiovascular effects in the conscious dog following oral administration				国外	武田社内資料	評価

## 第4部 提出資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月 終了年月	試験実施場所	国内/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考
	4213-7	ATL-962/00029	Effect of ATL-962 on the gastrointestinal transit of a charcoal meal in rats	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	評価
4.2.14 柔力学的薬物相互作用試験									
該当なし									
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書									
	4221-1	ATL-962-10006	Validation for the Determination of ATL-962 and Its Metabolites, ATL-1143 and ATL-1277, in Rat Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (Reproducibility between Instruments, Alteration of Lower Limit of Quantification and Addition of Technicians Involved)	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4221-2	ATL-962-10007	Validation for the Determination of ATL-962 and Its Metabolites, ATL-1143 and ATL-1277, in Dog Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
4.2.2.2 吸収									
	4222-1	ATL-962-10027	Concentrations of ATL-962, ATL-1143 and ATL-1277 in the plasma of rats after single oral administration of ATL-962	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4222-2	ATL-962-10047	Concentrations of ATL-962, ATL-1143 and ATL-1277 in the plasma of dogs after single oral administration of ATL-962	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4222-3	ATL-962-10013	Concentrations of the radioactivity in the plasma of rats after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4222-4	ATL-962-10031	Plasma concentrations, urinary and fecal excretion and distribution into the blood cells of the radioactivity after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to dogs	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4222-5	ATL-962-10102	Portal Absorption of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 in Rats	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4222-6	ATL-962-10103	Composition of Radioactivity in the Portal Plasma after a Single Administration into the Jejunal Loop of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to Rats	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4222-7	ATL-962-10106	Composition of Radioactivity in the Rats Bile Incubated with [ <sup>14</sup> C]ATL-962	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
4.2.2.3 分布									
	4223-1	ATL-962-10045	Concentrations of the radioactivity in the tissues of rats after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4223-2	ATL-962-10593	Concentrations of radioactivity in the mesenteric lymph nodes after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to rats	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	参考
	4223-3	ATL-962-10594	Metabolite profiles in the mesenteric lymph nodes after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	参考
	4223-4	ATL-962-10067	Whole body autoradiography after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to rats	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4223-5	ATL-962-00081	Concentration of radioactivity in the tissues during and after repeated oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 in rats	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4223-6	ATL-962-00021	Quantitative Tissue Distribution of Total Radioactivity in the Male Rat Following Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	評価
	4223-7	ATL-962-10077	In vivo plasma protein binding of the radioactivity after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to rats and dogs	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4223-8	ATL-962-10081	In vitro plasma protein binding of ATL-1143 and ATL-1277 in humans	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4223-9	ATL-962-10035	In vivo distribution of the radioactivity into the blood cells of rats after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	4223-10	ATL-962-10049	Feto-placental transfer of the radioactivity in rats after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価

## 第4部 提出資料一覧

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月 終了年月	試験実施場所	国内/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考
	4223-11	ATL-962-10065	Composition of Radioactivity in the Maternal and Fetal Plasma after a Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to Pregnant Rats				国内	武田社内資料	評価
<b>4.2.2.4 代謝</b>									
	4224-1	ATL-962-10073	Characterization of ATL-962 Metabolites in Dogs			Takeda Pharmaceutical Company Ltd	国内	武田社内資料	評価
	4224-2	ATL-962-10037 ATL-962-10037-001A	Composition of Radioactivity in the Plasma after a Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to Rats				国内	武田社内資料	評価
	4224-3	ATL-962-10039 ATL-962-10039-001A	Composition of Radioactivity in the Plasma after a Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to Dogs				国内	武田社内資料	評価
	4224-4	ATL-962-10038 ATL-962-10038-001A	Composition of Radioactivity in the Urine and Feces after a Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to Rats				国内	武田社内資料	評価
	4224-5	ATL-962-10040 ATL-962-10040-001A	Composition of Radioactivity in the Urine and Feces after a Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to Dogs				国内	武田社内資料	評価
	4224-6	ATL-962-10053	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in the <i>In Vitro</i> Metabolism of ATL-1143 by Correlation Analysis				国内	武田社内資料	評価
	4224-7	ATL-962-10070	Identification of Cytochrome P450 Isoforms Involved in the <i>In Vitro</i> Metabolism of ATL-1143 by CYP-expressing Microsomes				国内	武田社内資料	評価
	4224-8	ATL-962-10022	Inhibitory Effects of ATL-962, ATL-1143, and ATL-1277 on Cytochrome P450 Activities				国内	武田社内資料	評価
	4224-9	ATL-962-10023	Evaluation of CYP3A Induction by ATL-962, ATL-1143, and ATL-1277 in Human Hepatocytes				国内	武田社内資料	評価
<b>4.2.2.5 排泄</b>									
	4225-1	ATL-962-10008	Urinary, fecal and excretory excretion of the radioactivity in rats after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962				国内	武田社内資料	評価
	4225-2	ATL-962-10012	Biliary excretion of the radioactivity in rats after single intraduodenal administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962				国内	武田社内資料	評価
	4225-3	ATL-962-10050	Transfer of the radioactivity into the breast milk of lactating rats after single oral administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962				国内	武田社内資料	評価
	4225-4	ATL-962-10066	Composition of Radioactivity in the Plasma and Milk after a Single Oral Administration of [ <sup>14</sup> C]ATL-962 to Lactating Rats				国内	武田社内資料	評価
<b>4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用</b>									
	4226-1	ATL-962-10085	Effect of ATL-1143 and ATL-1277 on the <i>in vitro</i> plasma protein binding of radioactive concomitantly administered drugs in humans				国内	武田社内資料	評価
	4226-2	ATL-962-10105	Inhibitory Effects of ATL-962 and Metabolites ATL-1143 and ATL-1277 on the Transcellular Transport of [ <sup>3</sup> H]Digoxin across Caco-2 Cells				国内	武田社内資料	評価
	4226-3	ATL-962-10135	Inhibitory Effect of ATL-1143 and ATL-1277 on Uptake of [ <sup>3</sup> H]Estrone-3-sulfate into Human Hepatocytes				国内	武田社内資料	評価
	4226-4	ATL-962-10136	Inhibitory Effect of ATL-1143 and ATL-1277 on Uptake of [ <sup>3</sup> H]Pravastatin into Human Hepatocytes				国内	武田社内資料	評価

## 第4部 提出資料一覧

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月 終了年月	試験実施場所	国内/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.2.7 その他の動物動態試験									
該当なし									
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1 単回投与毒性試験									
	4.2.3.1-1	ATL-962/00048	Acute oral toxicity study in the mouse (MTD determination and limit test)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.1-2	ATL-962/00046	Acute intravenous toxicity study in the mouse (MTD determination and limit test)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.1-3	ATL-962/00036	Acute oral toxicity study in the rat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.1-4	ATL-962/00050	Oral maximum tolerated dose (MTD) study in the rat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.1-5	ATL-962/00051	Acute intravenous toxicity study in the rat (MTD determination and limit test)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.1-6	ATL-962/00039	Oral maximum tolerated dose (MTD) and 4 day repeat dose toxicity study in the beagle dog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験									
	4.2.3.2-1	ATL-962/00037 001A	14 day oral repeat dose toxicity study in the rat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.2-2	ATL-962/00038 001A	Three month oral (gavage) repeat dose toxicity study in the rat with a four week recovery period	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.2-3	ATL-962/00102	26 week oral (gavage) toxicity study in the rat with a 7 week treatment-free period	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.2-4	ATL-962/00040 002A	14 day oral repeat dose toxicity study in the beagle dog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.2-5	ATL-962/00041 001A	Three month oral (capsule) repeat dose toxicity study in the beagle dog with a four week recovery period	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.2-6	ATL-962/00103	26 week oral (capsule) toxicity study in the dog with a 6 week treatment-free period	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.2-7	ATL-962/00115	ATL-962: 52 week oral (capsule) administration toxicity and toxicokinetic study in the dog with a 6 week treatment-free period	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験									
	4.2.3.3-1	ATL-962/00042	ATL-962 bacterial mutation assay	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.3-1.2	ATL-962/00043	Bacterial reverse mutation test	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.3-1.3	ATL-962/00044	In vitro mammalian cell cytogenetic test: Chinese hamster ovary cells	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.3-1.4	ATL-962/00045 001A	Mouse micronucleus test	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.3-2.2	ATL-962/00105	ATL-962: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
4.2.3.4 がん原性試験									
	4.2.3.4-1.1	ATL-962/00096	13 week oral (gavage) toxicity study in the mouse	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.4-1.2	ATL-962-10084	104 week oral (gavage) carcinogenicity study in the mouse	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.4-1.3	ATL-962-10083	104 week oral (gavage) carcinogenicity study in the rat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
4.2.3.5 生殖発生毒性試験									
	4.2.3.5-1.1	ATL-962/00091	ATL-962 - Study of fertility and early embryonic development by the oral route (gavage) in the rat (Segment I)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.5-2.1	ATL-962/00055	ATL-962: Oral (gavage) developmental toxicity dose range finding study in the rat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.5-2.2	ATL-962/00047 004A	ATL-962 : Oral (gavage) developmental toxicity study in the rat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.5-2.3	ATL-962/00125	Oral (gavage) pharmacokinetic study in the pregnant rat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.5-2.4	ATL-962/00052	Oral (gavage) maximum tolerated dose (MTD) study in the rabbit	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	4.2.3.5-2.5	ATL-962/00053	Oral (gavage) developmental toxicity dose range finding study in the rabbit	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料

## 第4部 提出資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	国内/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考	
4.2.3.5.1-6	42351-6	ATL-962/00054	Oral (gavage) developmental toxicity dose range finding study in the rabbit		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	参考	
	42352-7	ATL-962/00049 001A	Oral (gavage) developmental toxicity study in the rabbit		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	評価	
	42352-8	ATL-962/00124	Oral (gavage) pharmacokinetic study in the pregnant rabbit		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	評価	
	42353-1	ATL-962-10074 ATL-962-10074-001A	Oral (gavage) pre and post-natal developmental toxicity dose range finding study in the rat		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	参考	
	42353-2	ATL-962-10132	Oral (gavage) pre and post-natal developmental toxicity study in the rat		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	評価	
	42353-3	ATL-962-10133	Effects of ATL-962 on pre- and postnatal development, including maternal function, in rats - supplemental study in Cr:CD(SD) rats -		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価	
	42353-4	ATL-962-10134	Effects of ATL-962 on pre- and postnatal development, including maternal function, in rats - an investigative milk sampling study in Cr:CD(SD) rats -		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	参考	
4.2.3.6	局所刺激性試験										
	該当なし										
4.2.3.7	その他他の毒性試験										
4.2.3.7.1	42373-1	ATL-962/00114	Four-week oral gavage toxicity study of ATL-962 in rats - effects of high-fat, low-carbohydrate diets and fat-soluble vitamin deficient diet -		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	武田薬品工業株式会社	国内	武田社内資料	参考
	42375-1	ATL-962/00111	ATL-1143: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i>		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	評価	
	42375-2	ATL-962/00104	ATL-1143: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	評価	
	42375-3	ATL-962/00112	ATL-1277: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of <i>Salmonella typhimurium</i>		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	評価	
	42375-4	ATL-962/00106	ATL-1277: Induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	評価	
4.3	参考文献										
4.3-1	-	人体の正常構造と機能 III消化管	向原克雅、佐々木克典	-	-	-	-	東京:日本医事新報社; 2000 p58-9.		参考	
4.3-2	-	Chapter 4: Summary – integration of analytical methods and food energy conversion factors	Food and Agriculture Organization of the United Nations	-	-	-	-	FAO Food and nutrition paper 77 Food energy - methods of analysis and conversion factors Food and agriculture organization of the United Nations Rome, 2003 p57-66		参考	
4.3-3	-	Homeostasis model assessment: insulin resistance and $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man	Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC	-	-	-	-	Diabetologia 1985;28:412-9		参考	
4.3-4	-	Improved glucose tolerance in mice receiving intraperitoneal transplantation of normal fat tissue	Kourad D, Rudich A, Schoenle EJ	-	-	-	-	Diabetologia 2007;50:833-9		参考	
4.3-5	-	Inhibition of pancreatic lipase in vitro by the covalent inhibitor tetracyclodrolipstatin	Hadvary P, Lengsfeld H, Wolfer H	-	-	-	-	Biochem J 1988;256:357-61		参考	
4.3-6	-	A rapid assay for activity of phospholipase A2 using radioactive substrate	Katsumata M, Gupta C, Goldman A	-	-	-	-	Anal Biochem 1986;154:676-81		参考	
4.3-7	-	Chromogenic assay for phospholipase C from <i>Bacillus cereus</i>	Hergenrother PJ, Spaller MR, Haas MK, Martin SF	-	-	-	-	Anal Biochem 1995;229:313-6		参考	
4.3-8	-	Environmental contributions to the obesity epidemic	Hill JO, Peters JC	-	-	-	-	Science 1998;280:1371-4		参考	

## 第4部 提出資料一覧

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間		試験実施場所	国内/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考
					開始年月	終了年月				
4 3-9	—	Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin	Van HeeK M, Compton DS, France CF, Tedesco RP, Fawzi AB, Graziano MP, et al	—	—	—	—	J Clin Invest 1997;99:385-90	参考	
4 3-10	—	Studies of intestinal digestion and absorption in the human	Borgstrom B, Dahlqvist A, Lundh G and Sjovall J	—	—	—	—	J Clin Invest 1957; 36: 1521-36	参考	
4 3-11	—	Pancreatic lipase/cilipase-mediated triacylglycerol hydrolysis is required for cholesterol transport from lipid emulsions to intestinal cells	Young SC, Hui DY	—	—	—	—	Biochem J 1999;339:615-20	参考	
4 3-12	—	Carboxyl ester lipase deficiency exacerbates dietary lipid absorption abnormalities and resistance to diet-induced obesity in pancreatic triglyceride lipase knockout mice	Gilham D, Labonte ED, Rojas JC, Jandacek RJ, Howles PN, Hui DY	—	—	—	—	J Biol Chem 2007;282(34):24642-9	参考	
4 3-13	—	Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications	Fabbrini E, Sullivan S, Klein S	—	—	—	—	Hepatology 2010;51:679-89	参考	
4 3-14	—	VAT fat is bad for the liver, SAT fat is not!	Fan JG, Farrell GC	—	—	—	—	J Gastroenterol Hepatol 2008;23:829-32	参考	
4 3-15	—	Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity	Van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB	—	—	—	—	Physiol Behav 2008;94:231-41	参考	
4 3-16	—	Visceral adiposity is causally related to insulin resistance	Lebovitz HE, Banerji MA	—	—	—	—	Diabetes Care 2005;28(9):2322	参考	
4 3-17	—	Haematology and serum chemistry parameters of the pregnant rat	LaBorde et al	—	—	—	—	Laboratory Animals 1999; 33: 275-87	参考	
4 3-18	—	Maternal Lipid Intake During Pregnancy and Lactation Alters Milk Composition and Production and Litter Growth in Rats	Del Prado M, Delgado G and Villalpando S	—	—	—	—	The Journal of Nutrition 1997; 127: 458-62	参考	
4 3-19	—	新型搾乳器を用いたラットの搾乳回収法の検討	小川 哲平ら	—	—	—	—	第43回 日本実験動物技術者協会総会	参考	
4 3-20	—	Effect of maternal malnutrition during the reproductive cycle on growth and nutritional status of suckling rat pups	Rasmussen KM and Warman NL	—	—	—	—	American Journal of Clinical Nutrition 1983	参考	

## 第5部 提出資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月 終了年月	試験実施場所	国内/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考
<b>5.3 臨床試験報告書</b>									
<b>5.3.1 生物活性学試験報告書</b>									
5312	5312-1	—	ATL-962錠(60 mg)及びATL-962錠(120 mg)の生物学的同等性(溶出試験)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
<b>5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態学的試験報告書</b>									
5323	5323-1	ATL-962/00003 ATL-962/00003 001A	Validation for the Determination of ATL-962 and Its Metabolites, ATL-1143 and ATL-1277, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	5323-2	ATL-962/00004 ATL-962/00004 001A	Validation for the Determination of ATL-962 and Its Metabolites, ATL-1143 and ATL-1277, in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	5323-3	ATL-962/00056 ATL-962/00056 001A	Validation for the Determination of ATL-962 and Its Metabolites, ATL-1143 and ATL-1277, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry - Stability of ATL-962 and Its Metabolites, ATL-1143 and ATL-1277, in Human Plasma and Stock Solution -	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	5323-4	ATL-962/00057 ATL-962/00057 001A	Validation for the Determination of ATL-962 and Its Metabolites, ATL-1143 and ATL-1277, in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry - Stability of ATL-962 and Its Metabolites, ATL-1143 and ATL-1277, in Human Urine -	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	5323-5	ATL-962/00082	Validation for the Determination of ATL-962 and Its Metabolites, ATL-1143 and ATL-1277, in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry - Short-Term Stability in Iced Water of ATL-962 and Its Metabolites, ATL-1143 and ATL-1277, in Human Plasma -	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
<b>5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書</b>									
5331	5331-1	ATL-962/CPH-001	A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single Dose of ATL-962 in an Ascending Dose Regimen in Healthy Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	5331-2	ATL-962/CPH-002	A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of ATL-962 in an Ascending Dose Regimen in Healthy Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	5331-3	ATL-962/CPH-003	A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Multiple Doses of ATL-962 in Healthy Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	5331-4	ATL-962/CPH-030	ATL-962の健康成人を対象とした臨床薬理試験(QT/QTC評価試験)	武田薬品工業株式会社	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	5331-5	ATL-962/083/CL	A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Excretion and Plasma Kinetics of [ <sup>14</sup> C] ATL-962 Following Oral Administration to Healthy Volunteers	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	参考
<b>5.3.2</b>									
該当なし									
5333	5333-1	ATL-962/CPH-020	Clinical Pharmacology Study of ATL-962 in Healthy Elderly Males and Healthy Young Adult Males	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
5334	5334-1	ATL-962/CPH-010	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Effect of ATL-962 on the Safety and Pharmacokinetics of Pioglitazone, Candesartan, Atorvastatin, Glimepiride and Amlodipine in Healthy Male Subjects	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料	評価
	5334-2	ATL-962/174/CL	A Three Part Study to Investigate Possible Interactions between ATL-962 and Metformin in Healthy Male and Female Subjects	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	参考
	5334-3	ATL-962/103/CL	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-period Crossover Study to Investigate the Effects of Repeated Doses of Cetilistat Upon the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Oral Contraceptive Steroids in Healthy Female Subjects	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料	参考

## 第5部 提出資料一覧

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間 開始年月	試験実施期間 終了年月	試験実施場所	内/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考
<b>5.3.4 臨床薬理学(PD)試験報告書</b>										
該当なし										
<b>5.3.5 有効性及び安全性試験報告書</b>										
5351	5351-1	ATL-962/CCT-001	Phase II Clinical Study of ATL-962 (Dose Finding Study)	Takeda Pharmaceutical Company Ltd	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料
	5351-2	ATL-962/CCT-002	ATL-962 第III相試験(検証試験)	武田薬品工業株式会社	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料
	5351-3	ATL-962/033/CL	A Phase II, Multicentre, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study of ATL-962 to Assess Weight Loss and Safety in Obese Patients	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
	5351-4	ATL-962/175/CL	A Phase II Multicentre, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Dose Ranging Study of ATL-962 to Assess Weight Loss, Safety and Tolerability in Obese Patients with Type II Diabetes being treated with metformin, in comparison with orlistat	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国外	武田社内資料
5352	5352-1	ATL-962/OCT-001	ATL-962 第III相試験(一般臨床試験)	武田薬品工業株式会社	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料
	5352-2	ATL-962/OCT-002	ATL-962 第III相試験(長期投与試験)	武田薬品工業株式会社	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	国内	武田社内資料
5353	5353-1	ATL-962/NDA-001	ATL-962 CTD用解析結果	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5353-2	ATL-962/NDA-001	ATL-962 CTD用解析結果2	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5353-3	ATL-962/NDA-001	ATL-962 CTD用解析結果4	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
<b>5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書</b>										
該当なし										
<b>5.3.7 患者データー観察及び症例記録</b>										
5371	5371-1	ATL-962/CPH-001	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5371-2	ATL-962/CPH-002	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5371-3	ATL-962/CPH-003	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5371-4	ATL-962/CPH-030	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5371-5	ATL-962/CPH-020	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5371-6	ATL-962/CPH-010	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5371-7	ATL-962/CCT-001	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5371-8	ATL-962/CCT-002	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5371-9	ATL-962/OCT-001	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5371-10	ATL-962/OCT-002	症例一覧表	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
5372	5372-1	ATL-962/CPH-001	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5372-2	ATL-962/CPH-002	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5372-3	ATL-962/CPH-003	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5372-4	ATL-962/CPH-030	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5372-5	ATL-962/CPH-020	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5372-6	ATL-962/CPH-010	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5372-7	ATL-962/CCT-001	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
	5372-8	ATL-962/CCT-002	臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価

## 第5部 提出資料一覧

項目	添付資料番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間		試験実施場所	国内外	掲載誌名	評価/参考
					開始年月	終了年月				
5.3 7 2-9	ATL-962/OCT-001		臨床検査値の個別推移図	武田薬品工業株式会社	-	-	武田薬品工業株式会社	-	武田社内資料	評価
<b>5.4 参考文献</b>										
5.4-1		-	Environmental contributions to the obesity epidemic	Hill JO, Peters JC	-	-	-	-	Science 1998;280(5368): 1371-4	参考
5.4-2		-	Chapter 4: Summary - integration of analytical methods and food energy conversion factors FAO Food and nutrition paper 77 Food energy - methods of analysis and conversion factors	Food and Agriculture Organization of the United Nations	-	-	-	-	Food and agriculture organization of the United Nations Rome, 2003 p57-66	参考
5.4-3		-	人体の正常構造と機能 III消化管	河原克雅, 佐々木克典	-	-	-	-	東京: 日本医事新報社; 2000 P58-9	参考
5.4-4		-	新しい肥満の判定と肥満症の診断基準	日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会.	-	-	-	-	肥満研究 2000;6(1):18-28	参考
5.4-5		-	Body Mass Indexに基づく肥満の程度と糖尿病, 高血圧, 高脂血症の危険因子との関連 -多施設共同研究による疫学的検討-	吉池信男, 西信雄, 松島松翠, 伊藤千賀子, 池田義雄, 横原英俊, 他	-	-	-	-	肥満研究 2000;6(1):4-17	参考
5.4-6		-	我が国における肥満の動向-欧米との比較-	村上義孝, 三浦克之, 上島弘司	-	-	-	-	日本臨牀 2009;67(2):245-52	参考
5.4-7		-	2010年版 患者数の動向と疫学 第2巻	株式会社シード・プランニング	-	-	-	-	株式会社シード・プランニング; 2010 p105-12	参考
5.4-8		-	Banting lecture 1988 Role of insulin resistance in human disease	Reaven GM	-	-	-	-	Diabetes 1988;37(12):159-5-607	参考
5.4-9		-	Magnitude of sustained multiple risk factors for ischemic heart disease in Japanese employees: a case-control study	Nakamura T, Tsubono Y, Kameda-Takemura K, Funahashi T, Yamashita S, Hisamichi S, et al	-	-	-	-	Jpn Circ J 2001;65(1):11-7	参考
5.4-10		-	Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994	Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Kadokawa T, Hayakawa T, Kita Y, et al; NIPPON DATA 80 Research Group	-	-	-	-	Circ J 2006;70(8):960-4	参考
5.4-11		-	一般住民におけるメタボリック・シンドロームの頻度	大久保賢, 清原裕	-	-	-	-	臨牀と研究 2004;81(11):173-6-40	参考
5.4-12		-	多数の健康診断例による体重変動と生活習慣病有所見率の変化に関する検討	藤岡滋典, 徳永勝人	-	-	-	-	肥満研究 2002;8(2):178-82	参考
5.4-13		-	特定健診・特定保健指導における積極的支援の効果検証と減量目標の妥当性についての検討。	村本あき子, 山本直樹, 中村正和, 小池城司, 沼田健之, 玉腰暁子, 他	-	-	-	-	肥満研究 2010;16(3):182-7	参考
5.4-14		-	肥満症の治療指針 Consideration on Therapeutic Criteria of Obesity and Morbid Obesity in Japan	中尾一和, 宮崎滋	-	-	-	-	肥満研究 2011;17(3):151-2	参考
5.4-15		-	Reduction of visceral fat is associated with decrease in the number of metabolic risk factors in Japanese men	Okauchi Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ogawa T, Noguchi M, Ryo M, et al	-	-	-	-	Diabetes Care 2007;30(9):2392-4	参考

## 第5部 提出資料一覧

項目	添付資料 番号	Document No.	タイトル	著者名	試験実施期間		試験実施場所	国內/ 国外	掲載誌名	評価/ 参考
					開始年月	終了年月				
54-16	-	-	4-year follow-up of cardiovascular events and changes in visceral fat accumulation after health promotion program in the Amagasaki Visceral Fat Study	Okauchi Y, Kishida K, Funahashi T, Noguchi M, Morita S, Ogawa T, et al	-	-	-	-	Atherosclerosis 2010;212(2) 698- 700	参考
54-17	-	-	Coexistence of visceral fat and multiple risk factor accumulations is strongly associated with coronary artery disease in Japanese (The VACATION-J Study)	Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, Okutsu M, Kametani R, et al	-	-	-	-	J Atheroscler Thromb 2012;19: (Epub ahead of print)	参考
54-18	-	-	薬物療法－肥満治療薬の作用機序（治験薬を含む）一。	永山大二, 白井厚治.	-	-	-	-	日本臨牀. 2009;67(2):385- 91.	参考
54-19	-	-	New Criteria for 'Obesity Disease' in Japan	The Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity	-	-	-	-	Circ J 2002;66:987-92	参考
54-20	-	-	Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study)	Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, Ishizaka Y, Oka R, Okada M, et al	-	-	-	-	Ann Med 2010;early online:1-11	参考
54-21	-	-	Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report	Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, et al; JDC Study Group	-	-	-	-	Horm Metab Res 2002;34(9) 509- 15	参考
54-22	-	-	Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study	Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, et al	-	-	-	-	Diabetes Care 2005;28(6):1463- 71	参考
54-23	-	-	Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes Implications for improved definition Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS)	Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Okawa S, et al	-	-	-	-	J Atheroscler Thromb 2009;16(4):380- 7	参考
54-24	-	-	Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes	Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, et al	-	-	-	-	Obesity 2009;17(3) 585- 92	参考
54-25	-	-	肥満症の診断基準と治療指針 Japan Society for the Study of Obesity(JASSO) Guidelines for Diagnosis and Treatment of Obesity	中尾一和, 森昌朋	-	-	-	-	肥満研究 2012;18(3):150- 1	参考