

審議結果報告書

令和4年12月1日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アライ
[一般名] オルリスタット
[申請者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成31年3月5日

[審議結果]

令和4年11月28日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、要指導医薬品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

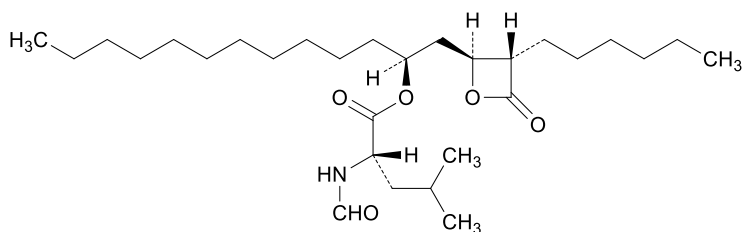
審査報告書

令和4年11月1日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名] アライ
[一般名] オルリスタット
[申請者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成31年3月5日
[申請区分] 要指導・一般用医薬品 区分(1)
[化学構造]



分子式：C₂₉H₅₃NO₅

分子量：495.73

化学名：

(日本名) *N*-ホルミル-*L*-ロイシン(1*S*)-1-[[*(2S,3S)*-3-ヘキシル-4-オキソ-2-オキセタニル]メチル}ドデシル

(英名) (1*S*)-1-[[*(2S,3S)*-3-Hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]methyl]dodecyl *N*-formyl-*L*-leucinate

[特記事項] なし
[審査担当部] 一般薬等審査部

審査結果

令和4年11月1日作成

[販売名] アライ
[一般名] オルリスタット
[申請者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成31年3月5日
[成分・分量] 1カプセル中オルリスタット 60mg

[審査結果]

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

[効能・効果] 腹部が太めな方^{注)}の内臓脂肪および腹囲の減少（生活習慣改善の取り組みを行っている場合に限る）

注) 腹囲（へその高さ）：男性 85cm 以上、女性 90cm 以上

[用法・用量] 成人（18歳以上） 1回1カプセル
1日3回、食事中又は食後1時間以内に服用すること。

審査報告

令和4年11月1日

1. 申請品目

[販売名]	アライ
[一般名]	オルリスタット
[申請者]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成31年3月5日
[成分・分量]	1カプセル中オルリスタット 60mg
[申請時の効能・効果]	腹部が太めな方 ^{注)} の生活習慣改善時における食事由来の脂肪の吸収抑制による内臓脂肪・腹囲の減少を伴う脂肪蓄積の緩和 注) 腹囲(へその高さ): 男性 85cm 以上、女性 90cm 以上
[申請時の用法・用量]	18歳以上 1回1カプセル 1日3回、食事中又は食後1時間以内に服用すること。

[略語等一覧]

別記のとおり。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤は、オルリスタット(本薬)を有効成分とする硬カプセル剤である。本薬は、Roche社において見出されたりパーゼ阻害剤であり、消化管管腔内で脂肪分解酵素であるリパーゼの活性を阻害することにより、食事由来の脂質の吸収を抑制すると考えられている。

本薬は医療用医薬品又はOTCのいずれにおいても初めての有効成分であるため、申請区分(1)新有効成分含有医薬品として申請された。

外国での使用状況について、本薬は、医療用医薬品として120mgカプセルが1997年以降に欧州、米国等100カ国以上、OTCとして60mgカプセルが2007年以降に米国、欧州等70カ国以上で承認されている。OTC 60mgカプセルについて、米国では「低カロリー、低脂肪食事療法併用下に、18歳以上の過体重の人における体重減少」、EUでは「BMIが28kg/m²以上の過体重の18歳以上の成人に対する体重減量」を効能・効果として承認されている。

一般に、肥満とは脂肪組織が過剰に蓄積した状態であり、糖尿病や脂質異常症をはじめとし

た代謝性疾患や、それらを基盤として発症する冠動脈疾患や脳血管障害、睡眠時無呼吸、腎障害、骨・関節疾患、月経異常といった様々な健康障害を引き起こすことが知られている。また、日本肥満学会における疫学研究の結果、「内臓脂肪の過剰蓄積」が生活習慣病の発症や重積化と密接に関連していることが明らかとなっている（Mol Med 2001; 38(9): 1038-44、日本内科学会雑誌 2005; 94(4): 794-809）。

内臓脂肪を減少させるための手段としては、自己管理に基づく食事・運動等による生活習慣改善の取組みが基本となるが、生活習慣改善の動機付け及び継続性、体重のリバウンド等の課題が存在する。「生活習慣病予防活動・疾病管理による健康指標に及ぼす影響と医療費適正化効果に関する研究」（厚生労働科学研究班、平成 23 年度総括・分担研究報告書）においては、内臓脂肪が過剰に蓄積していても、何らかの疾患が顕在化して初めて医療機関を受診するケースが多いことが問題視されている。

2015 年に日本肥満学会/アジア・オセアニア肥満学会において、「肥満」と「肥満症」を区別する「名古屋宣言 2015」が採択された。

- 「肥満」：脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で、BMI 25kg/m² 以上のもの。
- 「肥満症」：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。

日本肥満学会は、このうち「肥満症」の治療に関するガイドラインを発表し、3～6 カ月の食事療法と運動療法を実施しても 3%以上の体重減少等が認められない「肥満症」の者で、「① BMI 25kg/m² 以上、内臓脂肪面積 100 cm² 以上かつ肥満症の診断基準に必須の健康障害を二つ以上合併している者」、又は「② BMI 35kg/m² 以上かつ肥満症の診断基準に必須の健康障害を一つ以上合併している者」を薬物適応対象と位置付けている（「肥満症診療ガイドライン 2016」）。

一方で、「名古屋宣言 2015」においては、「健康障害を伴わない肥満」であっても予防医学の対象となることが明記されている。国の施策としても「特定健康診査・特定保健指導制度」が創設される等、生活習慣病の発症及び重積化への進行の予防に重点をおいた取組みが進められている。

本剤を開発する意義として、申請者は、以下のように述べている。

本剤は、外国における多くの使用実績を有する。健康障害を伴わない肥満の者が、OTC として本剤を活用し、生活習慣改善を含めたセルフメディケーションを実践することは、予防医学的な観点から意義があり、また、新たな選択肢を提供することにより、行動変容の動機付けやその持続に寄与することが期待される。さらに、これらの者に対し、本剤の使用前又は使用中に必要な応じて医療機関への受診勧奨を実施することにより、早期の受診行動が期待される。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

ロ-1 原薬

原薬は、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を出発物質として合成される。

原薬の規格として、含量、性状、確認試験、[REDACTED]、純度試験（類縁物質及び[REDACTED]）、水分、強熱残分 [REDACTED]及び定量法が設定されている。規格及び試験方法に関する資料として、原薬について実施された [REDACTED] ロットの実測値が提出された。

なお、申請時には規格として [REDACTED] が設定されていたが、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]と説明があり、申請者により本規格は削除された。

ロ-2 製剤

製剤は、1 カプセル中に原薬 60mg を含有する硬カプセル剤である。製剤には、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ポビドン、タルク、ゼラチン、ポリソルベート 80 及び法定色素別表 1 が添加剤として含まれる。

製剤の規格として、含量、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、溶出性及び定量法が設定されている。規格及び試験方法に関する資料として、製剤について実施された [REDACTED] ロットの実測値が提出された。

ハ. 安定性に関する資料

ハ-1 原薬

原薬の安定性に関する資料として、3 ロットを用いた長期保存試験、中間的試験及び加速試験¹⁾ 成績、並びに 1 ロットを用いた苛酷試験成績が提出された。

長期保存試験、中間的試験及び加速試験では、ポリエチレン袋に入れ、さらに [REDACTED] で満たした [REDACTED] ポリエチレンドラムに保管された原薬が用いられた。 [REDACTED] カ月間の長期保存試験及び [REDACTED] カ月間の中間的試験において、全ての測定項目で経時的な変化は認められなかった。加速試験において、試験開始 [REDACTED] カ月時点から [REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED]、 [REDACTED] の減少並びに [REDACTED] の増加が認められ [REDACTED] は [REDACTED] カ月まで経時的に減少し、それに伴い、 [REDACTED] も経時的に増加した。加速試験は [REDACTED] カ月で中断された。また、温度及び湿度に対する安定性について検討した苛酷試験 [包装形態： [REDACTED]、又は、 [REDACTED] [REDACTED]、温度範囲： [REDACTED]～ [REDACTED]℃、湿度条件： [REDACTED]%RH（ [REDACTED]）、保管期間： [REDACTED] 時間又は [REDACTED] 日間] においても、 [REDACTED] の [REDACTED]、 [REDACTED] の減少及び [REDACTED] の増加が認められた。

これらの試験結果を踏まえ、原薬のリテスト期間は、湿気を避け、室温保存するとき、 [REDACTED] カ月と設定された。なお、原薬は、湿気を避けるために、ポリエチレン袋に入れ、さらに [REDACTED] ポリエチレンドラムにて保管すると設定された。

ハ-2 製剤

¹⁾ 各試験の保存条件（温度及び湿度）は、長期保存試験 25℃/60%RH、中間的試験 30℃/65%RH 及び加速試験 40℃/75%RH であった。

製剤の安定性に関する資料として、**■** ロットを用いた長期保存試験及び中間的試験並びに **■** ロットを用いた加速試験¹⁾ 成績が提出された。

なお、試験実施時点において市販製剤の包装単位（容器サイズ及び容れ目）が未確定であったことから、**■**
■
■ 市販される可能性のある包装単位のうち **■** の検体を用いて試験が実施された。**■** 試験計画は、表1のとおりである。

表1 安定性試験 **■** 試験計画

包装形態	ロット数	長期保存試験 25°C/60%RH	中間的試験 30°C/65%RH	加速試験 40°C/75%RH
ガラス瓶 ■ (乾燥剤入り)	3ロット	○	○	○
PTP ■ (乾燥剤入り)	3ロット	○	○	○
PTP ■ + アルミニウム袋 (乾燥剤入り)	3ロット	○	○	—

a) 申請された包装単位

○：試験実施、—：試験未実施

36カ月間の長期保存試験及び12カ月間の中間的試験において、全ての包装形態及び **■** **■** で経時的な **■** の増加が認められたが規格の範囲内であり、その他の測定項目については変化は認められなかった。加速試験において、経時的な **■** の減少及び **■** の増加が認められ **■** は **■** した。これらの変化について、申請者は、加速試験の保存条件（温度）が、**■** であったために生じたものであり、長期保存試験及び中間的試験の保存条件（温度）においては、製剤は安定であると説明している。

これらの試験結果を踏まえ、製剤の有効期間は、ガラス瓶及び **■** (乾燥剤入り) 又は PTP (**■**) 及びアルミニウム袋 (乾燥剤入り) に包装し、室温保存するとき、36カ月と設定された。

二. 薬理作用に関する資料

薬理作用に関する資料として、以下の資料が提出された。

なお、薬理作用に関する資料は、いずれも添付資料として提出されたが、資ニ-1以外の試験の試験報告書の原本、試験結果のチャート、動物授受記録等の試験データについて、廃棄されていることが申請後に確認された。申請者は、各資料について、信頼性を担保できないことから参考資料とする旨を説明した。

特に記載のない限り、試験結果の値は、平均値又は平均値±標準偏差で示す。

ニ-1 効力を裏付ける試験

ニ-1-1 膵リパーゼ阻害作用 (参ニ-1~3)

ヒト、マウス、ブタ又はイヌ由来の膵リパーゼに対する本薬の阻害作用が検討され、結果は表2のとおりであった。

表2 膵リパーゼに対する本薬の阻害作用

酵素の由来		基質	IC ₅₀ (µg/mL)
動物種	酵素源		
ヒト	精製膵リパーゼ	トリオレイン	0.21
	十二指腸液		0.12
マウス	腸液		0.27
ブタ ^{a)}	粗製膵リパーゼ		0.19
			0.11
イヌ	十二指腸液		0.21

a) 同様の試験が2試験実施された。

ニ-1-2 トリアシルグリセロールリパーゼ及びジアシルグリセロールリパーゼ阻害作用 (参ニ-1~3、6~8)

ヒト、イヌ又はラット由来の各種トリアシルグリセロールリパーゼ及びジアシルグリセロールリパーゼに対する本薬の阻害作用が検討され、結果は表3のとおりであった。

表3 各種トリアシルグリセロールリパーゼ及びジアシルグリセロールリパーゼに対する本薬の阻害作用

酵素	酵素の由来	基質	IC ₅₀ (µg/mL)
胃・舌リパーゼ	ヒト (胃液、部分精製)	トリブチリン	0.52
	イヌ (胃液)		0.41
	ラット (舌ホモジネート)		0.58
カルボキシルエステルリパーゼ	ヒト (精製)	トリオレイン	0.081
	ラット (組換え)		0.110
リボ蛋白リパーゼ+肝リパーゼ	ヒト (ヘパリン静注後血漿)	トリオレイン	0.30
	イヌ (ヘパリン静注後血漿)		0.15
	ラット (ヘパリン静注後血漿)		0.16
リソソーム酸性リパーゼ	ラット (小腸、リソソーム画分)	トリオレイン	0.218
ジアシルグリセロールリパーゼ	ラット (脳、細胞膜)	2-[¹⁴ C]-アラキドノイル-ジアシルグリセロール	0.029

ニ-1-3 各種酵素に対する阻害作用 (参ニ-2、8、9)

各種酵素及びその基質の反応系に本薬を添加したときの阻害作用が検討され、結果は表4のとおりであった。各種酵素に対する阻害作用は、膵リパーゼを含むトリアシルグリセロールリパーゼ及びジアシルグリセロールリパーゼに対する阻害作用 (ニ-1-1 及びニ-1-2 参照) より小さいことから、申請者は、本薬は、トリアシルグリセロールリパーゼ及びジアシルグリセロールリパーゼに対する選択性を有していることが示唆されたと考察している。

表4 各種酵素活性に対する本薬の阻害作用

酵素	酵素の由来	基質	IC ₅₀ (µg/mL)
モノアシルグリセロールリパーゼ	ラット (脳、細胞膜)	1-ステアロイル-2-[1- ¹⁴ C]-アラキドノイル-sn-グリセロールの隣リパーゼ分解物	>124
ホスホオリパーゼ A ₂	ブタ (膵臓)	卵黄	>992
ホスファチジルイノシトール・ホスホオリパーゼ C ^{a)}	ヒト (血小板ホモジネート)	ホスファチジル 2-[³ H]イノシトール	34
			179
アセチルコリンエステラーゼ	ラット (脳ホモジネート)	ヨウ化アセチルコリン, [アセチル- ³ H]-	>49.6
エステラーゼ	ブタ (肝臓)	エチルブチレート	>99.2
α-アミラーゼ	ブタ (膵臓)	水溶性デンプン	>298
トリプシン	ウシ (膵臓)	ベンゾイルアルギニン-p-ニトロアニリド	>99.2
キモトリプシン	ウシ (膵臓)	サクニシル-L-フェニアラニン-4-ニトロアニリド	>99.2

a) 同様の試験が2試験実施された。

ニ-1-4 主要代謝物のトリアシルグリセロールリパーゼ阻害作用 (参ニ-10)

本薬の主要代謝物である M1 及び M3 のヒト又はラット由来のトリアシルグリセロールリパーゼに対する阻害作用が検討され、結果は表 5 のとおりであった。申請者は、M1 及び M3 は、トリアシルグリセロールリパーゼに対して阻害作用を示さないか、本薬と比較して弱い阻害作用を示すと考察している。

表5 各種トリアシルグリセロールリパーゼに対する M1 及び M3 の阻害作用

酵素	酵素の由来	基質	M1 又は M3 の濃度 (µg/mL)	阻害率 (%)	
				M1	M3
隣リパーゼ	ヒト (精製)	トリオレイン	900	0	0
リポ蛋白リパーゼ + 肝リパーゼ	ヒト (ヘパリン静注後血漿)	トリオレイン	86	25.6	—
			260	20	—
			860	100	52.7
	ラット (ヘパリン静注後血漿)	トリオレイン	86	10.3	—
			860	100	51.2

—: 算出できず

ニ-1-5 脂肪吸収抑制作用

ニ-1-5-1 ラットにおける消化管各部位でのリパーゼ阻害作用及び脂肪吸収抑制作用 (参ニ-11)

絶食させた雌性ラット²⁾に、試験食 (総カロリーの 40%が脂肪由来) を 1 回経口負荷した 20 分後、本薬 0.3、1、3、10 又は 100µmol/kg (0.15、0.5、1.5、5 又は 50mg/kg) を経口投与したときの、投与 1 時間後の胃及び小腸 3 部位 (近位部、中間部及び遠位部) におけるリパーゼ活性が測定された。その結果、本薬はラットの胃及び小腸 3 部位におけるリパーゼ活性を用量依存的に抑制し、その ID₅₀ は、胃、小腸近位部、中間部及び遠位部でそれぞれ 2.3、1.5、0.7 及び 0.7µmol/kg (1.1、0.7、0.3 及び 0.3mg/kg) であった。

ラットに [¹⁴C]-トリオレイン及び [³H]-ポリエチレングリコール含有試験食 (総カロリーの 40%が脂肪由来) を 1 回経口負荷した後、本薬 3、10、30 又は 100µmol/kg (1.5、5、15 又は 50mg/kg) を経口投与したときの、脂肪吸収量が算出された。その結果、本薬は脂肪吸収を用

²⁾ 試験食を 4 日間与えて馴化させた後、16 時間絶食させた。

量依存的に抑制し、その ID₅₀ は 21 μ mol/kg (10mg/kg) であった。

ニ-1-5-2 ラットにおける脂肪吸収抑制作用 (参ニ-12)

絶食させた雌性ラットに、試験食 (総カロリーの 40%が脂肪由来) を 4 日間経口負荷した後、[¹⁴C] -トリオレイン及び [³H] -ポリエチレングリコール並びに本薬 10、30、100 又は 500 μ mol/kg (5、15、50 又は 248mg/kg) を含有する試験食を経口投与したときの、脂肪吸収量が算出された。その結果、本薬は脂肪吸収を用量依存的に抑制し、その ID₅₀ は 26 \pm 4 μ mol/kg (13 \pm 2mg/kg) であった。

ニ-1-5-3 マウスにおける脂肪吸収抑制作用 (参ニ-13)

絶食させた雌性マウスに、[¹⁴C] -トリオレイン及び [³H] -ポリエチレングリコール含有試験食 (1g 脂肪/kg 体重) を経口負荷した直後に、本薬 10、30、100 又は 1,000 μ mol/kg (5、15、50 又は 496mg/kg) を単回経口投与したときの、脂肪吸収量が算出された。その結果、本薬は脂肪吸収を用量依存的に抑制し、その ID₅₀ は 44 \pm 5 μ mol/kg (22 \pm 2mg/kg) であった。

雌性マウスに、試験食 (総カロリーの 39.5%が脂肪由来) を 8 日間経口負荷、そのうち 3~6 日目は [¹⁴C] -トリオレイン及び [³H] -ポリエチレングリコール並びに本薬 25、100 又は 400 μ mol/kg (12、50 又は 198mg/kg) を含有する試験食を反復経口投与したときの、脂肪吸収量が算出された。その結果、本薬は脂肪吸収を用量依存的に抑制し、その ID₅₀ は 133 \pm 25 μ mol/kg (66 \pm 12mg/kg) であった。

ニ-1-5-4 イヌにおける脂肪吸収抑制作用 (参ニ-14)

雌性イヌに、[¹⁴C] -トリオレイン及び [³H] -ポリエチレングリコール並びに本薬 1、3、10、30 又は 100 μ mol/kg (0.5、1.5、5、15 又は 50mg/kg) を含有する試験食 (総カロリーの 36%が脂肪由来) を経口投与したときの、脂肪吸収量が算出された。その結果、本薬は脂肪吸収を用量依存的に抑制し、その ID₅₀ は 5 \pm 1 μ mol/kg (2.5 \pm 0.5mg/kg) であった。

ニ-1-6 コレステロール吸収抑制作用及び血漿コレステロール低下作用 (参ニ-15)

雌雄サルに、本薬 99.2mg/日又はプラセボを含有する試験食 (総カロリーの 40%が脂肪由来) を 2 週間反復経口投与したときの、本薬投与前後での脂肪及びコレステロール排泄量並びに血漿コレステロール値の変化量が、クロスオーバー試験により検討された。グループ 1 では本薬をそのまま、グループ 2 では本薬を ██████████ に溶解し、それぞれ試験食に混入させた。結果は表 6 のとおりであり、本薬 2 週間反復経口投与により、脂肪及びコレステロール排泄量の増加、並びに血漿コレステロール値の低下が認められた。

表6 脂肪及びコレステロール排泄量並びに血漿コレステロール値に及ぼす本薬の影響

グループ		脂肪排泄量 (g/日)	コレステロール排泄量 (g/日)	血漿コレステロール値 (mg/100mL)
1	試験食+プラセボ	1.1±0.5	1.4±1.3	-7.7±6.7
	試験食+本薬	3.9±0.5	10.3±1.2	-71.9±8.8
2	試験食+プラセボ	-0.16±0.15	-0.1±1.5	8.7±16.7
	試験食 +本薬 () 溶解)	4.4±0.6	12.5±2.3	-57.1±12.7

各パラメータは「投与後-投与前値」の平均値±標準偏差

ニ-1-7 抗肥満作用 (参ニ-16)

高脂肪食（総カロリーの37%が脂肪由来）を15日間経口負荷した食餌性肥満モデルマウス³⁾に、本薬を含有する高脂肪食を45日間反復経口投与したときの、対照群（高脂肪食のみ）及び本薬群における摂餌総量、体重及び体組成は表7のとおりであり、本薬群では対照群と比較して体重及び体脂肪量が減少した。なお、体重及び摂餌量から算出した本薬の平均投与量は128mg/kg/日であった。

表7 脂肪及びコレステロール排泄量並びに血漿コレステロール値に及ぼす本薬の影響

		本薬群	対照群	本薬群と対照群の差
摂餌量 (g)		365	270	+95
体重 (g)	開始時	36.2	36.2	0
	終了時	46.5	52.6	-6.1
終了時の体組成 (g)	脂肪	8.2	14.2	-6.0
	タンパク質	9.1	8.9	+0.2
	水分	27.8	27.8	0

ニ-2 副次的薬理試験

ニ-2-1 *in vivo* における消化管以外のリパーゼに対する作用 (参ニ-17~20)

In vivo におけるリポ蛋白リパーゼに対する本薬の作用を検討することを目的として、ラット、マウス及びイヌに絶食下又は食後に本薬を投与したときの、血漿中トリアシルグリセロール濃度に対する影響が検討され、結果は表8のとおりであった。申請者は、本薬が吸収されて血漿中に移行した場合、血管内皮のリポ蛋白リパーゼを阻害することにより、血漿中トリアシルグリセロール濃度を上昇させる可能性があると考えしている。

表8 *in vivo* におけるリポ蛋白リパーゼに対する作用

動物種	投与経路	投与量	結果
ラット	経口（絶食下）	1.5、5、15、50、150mg/kg	用量依存的に血漿中トリアシルグリセロール増加
	静脈内（絶食下）	0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10mg/kg	
マウス	経口（絶食下）	3、10、30、100mg/kg	用量依存的に血漿中トリアシルグリセロール増加
	静脈内（絶食下）	0.03、0.1、0.3、1、10mg/kg	
イヌ	経口（絶食下）	50、200、500mg	500mg 投与群で血漿中トリアシルグリセロール増加
	経口（食後）	50、200、800mg 単回	200及び800mg 投与群で血漿中トリアシルグリセロール増加
		200mg 3日間反復	血漿中トリアシルグリセロール増加

本薬のホルモン感受性リパーゼに対する作用を検討することを目的として、雄性ラットに本

³⁾ 高脂肪食（総カロリーの37%が脂肪由来）を15日間摂取させることにより作成した肥満モデル

薬 10mg/kg を静脈内投与した 1 時間後、ホルモン感受性リパーゼを活性化する β -アドレナリン受容体アゴニスト (β-アゴニスト) 5.2mg/kg を経口投与したときの、血漿中遊離脂肪酸及び遊離グリセロール濃度が測定された。その結果、β-アゴニスト投与による血漿中遊離脂肪酸及び遊離グリセロール濃度の上昇に、本薬は影響を及ぼさなかったことから、本薬は、10mg/kg でホルモン感受性リパーゼに影響を及ぼさないことが示唆された。

ニ-2-2 脂溶性ビタミン及びβ-カロチンの吸収に及ぼす影響 (参ニ-15)

雌雄サルに、本薬 100mg/日 を含有する試験食 (総カロリーの 40%が脂肪由来) を混餌投与したときの、脂溶性ビタミン (ビタミン A 及び E) 及びβ-カロチンの吸収に及ぼす影響が、クロスオーバー試験により検討された。体重及び摂餌量から算出した本薬の平均投与量は 130±25mg/kg/日であった。結果は表 9 のとおりであった。申請者は、本薬によってカルボキシルエステルリパーゼが阻害されて脂肪吸収が抑制されたこと、また、脂溶性ビタミン及びβ-カロチンがその脂肪に捕捉されたことにより、血漿中の量が減少したと考察している。

表 9 血漿中脂溶性ビタミン及びβ-カロチンの吸収に及ぼす本薬の影響

本薬投与	ビタミン A (μg/L)	ビタミン E (mg/L)	β-カロチン (μg/L)
なし	-29.3±16.1	-1.8±2.0	22.5±17.3
あり	-36.9±12.4	-5.4±2.3	-130±45.6

ニ-3 安全性薬理試験 (資ニ-1、資へ-2、8、参ニ-14、16、21~27、参へ-1、3)

中枢神経系、心血管系、呼吸系、消化器系及び外分泌系に対する本薬の影響が検討された (表 10)。なお、消化器系及び外分泌系に対する安全性薬理試験は、非 GLP 試験として実施された⁴⁾。

表 10 安全性薬理試験成績の概略

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度 ^{a)}	投与経路	特記所見
中枢神経系	マウス (雌雄各 10 例)	Irwin 法	5,000mg/kg	経口	なし
	ラット (雌雄各 5 例)		5,000mg/kg		なし
	マウス (雌雄 2 群各 10 例)	Irwin 法	0 ^{b)} 、100mg/kg	静脈内	≧0mg/kg : 自発運動抑制、立ち上がり行動及び正向反射消失
	マウス (雌雄 2 群各 5 例)	一般状態、行動観察、死亡及び体重	0 ^{c)} 、150mg/kg		なし
	ラット (雌雄 2 群各 5 例)	Irwin 法	0 ^{b)} 、100mg/kg		≧0mg/kg : 自発運動抑制、立ち上がり行動及び正向反射消失 100mg/kg : ワイヤ・ハンゲテストで異常
	ラット (雌雄 2 群各 5 例)	一般状態、行動観察、死亡及び体重	0 ^{c)} 、150mg/kg		なし

⁴⁾ 「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 902 号) の発出前に実施された試験である。

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度 ^{a)}	投与経路	特記所見
心血管系	イヌ (4例)	血圧、心拍数	1,000mg/kg	経口	なし
	イヌ (5例)		0 ^{d)} 、1 ^{e)} 、3 ^{e)} 、10 ^{e)} mg/kg (漸増)	静脈内	なし
	イヌ (対照群：雌雄2群各4例、本薬群：雌雄2群各6例)	心電図	0 ^{e)} 、300mg/kg (1年間反復)	経口	なし
呼吸系	イヌ (雌雄各1例)	一般状態	50、100、200、400、600、800、1,000 ^{f)} mg/kg (漸増)	経口	なし
	イヌ (0、5、50mg/kg群：雌雄4群各4例、300mg/kg群：雌雄4群各6例)		0 ^{e)} 、5、50、300mg/kg (1年間反復)		なし
消化器系	イヌ (雌各群3例)	胃腸管内輸送能	0、0.5、1.5、5、15、50mg/kg	経口 (混餌)	なし
	マウス (雌各群12例)	胃腸管重量	0、114mg/kg (43日間反復、期間中平均投与量)	経口 (混餌)	114mg/kg：胃重量の減少
	ラット (性別不明、各群8例)		0、4.7、9.4、42mg/kg (11週間反復)		なし
	ラット (雄各群8例)		0、27mg/kg (22日間反復)		27mg/kg：小腸及び大腸の重量増加
	ラット (雄各群8例)		0、10、28mg/kg (22日間反復)		10、28mg/kg：大腸の用量依存的な重量増加
	ラット (雄各群8例)		0、12、34mg/kg (49日間反復)		12、34mg/kg：小腸及び大腸の用量依存的な重量増加
	ラット (対照群：雄5例、本薬群：雄各群7例)		0、12、34mg/kg (49日間反復、126日間回復期間)		12、34mg/kg：小腸及び大腸の用量依存的な重量増加が認められたが、回復期間後に重量増加は消失
	イヌ (雌雄4群各2例)		腸内細菌叢 ^{g)}		0、5、50、300mg/kg (1年間反復)
外分泌系	マウス (雄各群8例)	膵臓重量、膵液中膵リパーゼ及び膵アミラーゼ含量	0、102mg/kg (42日間反復)	経口 (混餌)	102mg/kg：膵リパーゼ含量：対照群比48%減少 膵アミラーゼ含量：減少傾向
	マウス (雄各群10例)		0、128mg/kg (45日間反復)		128mg/kg：膵リパーゼ含量：対照群比39%減少 膵アミラーゼ含量：減少傾向
	ラット (性別不明、各群5~8例)		0、4.7、9.4、42mg/kg (11週間反復)		なし
	慢性膵液瘻モデルイヌ (各群雄8例、雌1例)	胆嚢シンチグラフィ法	0、400mg/dog		400mg/dog：胆汁排出時間遅延 (対照群28±5分、本薬群47±6分)

a) 特に記載のない場合は単回投与

b) █████ (200mg)、████ (20mg)、████ (10mg) 及び5% █████ 水溶液で1mLとした。

c) █████ (200mg)、████ (20mg)、████ (0.8mg)、████ (0.1mg) 及び5% █████ 水溶液で1mLとした。

d) 生理食塩液

e) ゼラチンカプセル

f) 被験薬不足のため、雌は971.5mg/kg

g) *Enterobacteriaceae*、*Micrococci*、*Staphylococci*、*Streptococci*、*Enterococci*、*Lactobacilli*、*Clostridia*、グラム陰性嫌気性桿菌及び球菌、並びに真菌について検討された。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、以下の資料が提出された。

なお、非臨床薬物動態試験に関する資料のうち、資ホ-1～7以外の資料について、試験の試験報告書の原本、試験結果のチャート、動物授受記録等の試験データが廃棄されていることが申請後に確認された。申請者は、各資料について、信頼性を担保できないことから参考資料とする旨を説明した。

特に記載のない限り、試験結果の値は、平均値又は平均値±標準偏差で示す。

ホ-1 非臨床薬物動態試験

各試験には本薬の ^{14}C 標識体又は非標識体が使用された。血漿中本薬濃度の測定にはガスクロマトグラフィー/質量分析法 [定量下限：8.5ng/mL (マウス)、5又は8.5ng/mL (ラット)] 又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 [定量下限：5ng/mL (ラット、イヌ)] が、血漿中代謝物濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 [定量下限：5、20又は25ng/mL (マウス)、5、10又は25ng/mL (ラット)、5又は10ng/mL (イヌ)] が、それぞれ用いられた。また、生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法が、組織中放射能濃度の測定にはイメージングアナライザーを用いた放射能の定量法が、代謝に関する試験では薄層クロマトグラフィー又は放射能検出器を備えた高速液体クロマトグラフィーが用いられた。

ホ-1-1 吸収

ホ-1-1-1 単回投与試験 (参ホ-1～6)

ラット及びイヌに本薬の ^{14}C 標識体又は非標識体を単回経口投与又は静脈内投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 本薬を単回経口又は静脈内投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	摂餌条件	例数	C _{max} (ng/mL) 又は (ng eq./mL) 又は (ng eq./g)	t _{max} (h)	CL (mL/min/kg)	AUC _{0-t} (ng·h/mL) 又は (ng eq.·h/mL) 又は (ng eq.·h/g)	t _{1/2} (h)	Vd _{ss} (L/kg)	BA (%)
ラット	静脈内	10	—	雄 1	4,650 ^{a)}	—	NC	26,200 ^{b)}	20.4	NC	—
	経口	25	非絶食	雄 4	732	2~3 ^{c)}	NC	5,860 ^{d)}	6.9~15.6 ^{e)}	NC	NC
イヌ	静脈内	5	—	雄 2	4,010 ^{e)}	—	NC	55,200 ^{f)}	218~227 ^{e)}	NC	—
		5	非絶食	雄 3	—	—	13.5	5,570 ^{g)}	130	114	—
	経口	75 ^{h)}	絶食	雄 2	1,480	NC	NC	90,800 ^{j)}	150~171 ^{e)}	NC	NC
		75 ⁱ⁾	絶食	雄 1	376	NC	NC	1,710 ^{k)}	NC	NC	NC
		25 ^{l)}	絶食	雄 2	508	NC	NC	5,270 ^{m)}	NC	NC	NC
		25 ⁿ⁾	非絶食	雄 2	721	NC	NC	34,000 ⁿ⁾	NC	NC	NC
ラット (3 カ月齢)	静脈内	5 ^{o)}	非絶食	雄 5	—	—	11.5±2.2	7,610±1,590 ^{p)}	2.3±0.9 ^{q)}	0.14±0.05	—
ラット (12 カ月齢)	経口	120 ^{r)}	非絶食	雄 5	38±19	1~3	NC	116±39.6 ^{s)}	NC	NC	0.07±0.03
ラット (12 カ月齢)	静脈内	5 ^{o)}	非絶食	雄 7	—	—	8.1±1.2	9,860±2,360 ^{p)}	1.2±0.7	0.09±0.02	—
ラット (12 カ月齢)	経口	120 ^{r)}	非絶食	雄 5	40±25	0.5~4	NC	129±63.0 ^{s)}	NC	NC	0.05±0.03

—: 該当なし、NC: 算出せず

a) 投与後 5 分における濃度、b) 0~55 時間、c) 個々の値、d) 0~32 時間 (3 例) と 0~24 時間 (1 例) の平均値、e) 投与後 15 分における濃度、f) 0~264 時間、g) 0~248 時間 (2 例) と 0~216 時間 (1 例) の平均値、h) レシチン-ミグリオール乳剤、i) 0~261 時間、j) ゼラチンカプセル、k) 0~10 時間、l) 10%ゼラチン溶液、m) 0~56 時間 (1 例) と 0~28 時間 (1 例) の平均値、n) 0~168 時間、o) ミセル溶液、p) AUC_{0-∞}、q) 3 例の平均値、r) スキムミルク懸濁液、s) 0~5 時間 (1 例)、0~6 時間 (2 例)、0~7 時間 (1 例)、0~8 時間 (1 例) の平均値、t) 0~5 時間 (1 例)、0~6 時間 (1 例)、0~7 時間 (2 例)、0~8 時間 (1 例) の平均値

また、雄性ラット (各群 3~5 例/時点) に本薬の ¹⁴C 標識体又は非標識体 150mg/kg を非絶食下で単回経口投与したときの門脈及び腹部大動脈における血漿中放射能及び本薬 (未変化体) 濃度は表 12 のとおりであった。血漿中放射能及び本薬濃度は門脈と腹部大動脈のいずれにおいてもそれぞれ同程度であり、また、血漿中本薬濃度は放射能濃度の 10 分の 1 以下であったことから、本薬は吸収過程でそのほとんどが代謝されることが示唆された。

表 12 本薬を単回経口投与したときの門脈及び腹部大動脈における血漿中放射能及び本薬濃度

投与後時間 (h)	血漿中放射能濃度 (ng eq./mL) ^{a)}		血漿中本薬濃度 (ng/mL) ^{b)}	
	門脈	腹部大動脈	門脈	腹部大動脈
1	647±106	453±121	32.4±22.6	31.3±25.9
2	654±213	442±130	20.5±17.2	19.3±13.0
4	—	—	8.8±2.4	8.9±3.3
5	—	—	16.4 ^{c)}	18.2 ^{d)}

—: 測定せず

a) 4~5 例の平均値±標準偏差、b) 3~4 例の平均値±標準偏差

c) 2 例の平均値 (1 例は定量下限値未満)、d) 1 例の値 (2 例は定量下限値未満)

ホ-1-1-2 反復投与試験 (資ホ-1~6)

マウス、ラット及びイヌに本薬を非絶食下で反復経口投与したときの血漿中の本薬及び代謝物 (M1、M3 及び M9) の PK パラメータは、それぞれ表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 13 本薬を反復経口投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	試料採取 時期	C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
マウス	50	雌雄各 3/時点	2 週	NC	NC	NC	NC
	500			NC	NC	NC	NC
	1,000			33.3	25.8	489	281
	2,500			98.6	73.2	1,077	1,028
	25	雌雄各 3/時点	雄 105 週 雌 95 週	NC	NC	NC	NC
	375			17.4	8.03	230	90.0
	750			31.4	22.5	503	307
1,500			55.8	39.7	1,030	803	
ラット	150	雌雄各 3/時点	2 週	15.5	26.6	230	315
	500			144	278	2,380	3,150
	1,000			595	830	7,690	12,200
	150	雌雄各 3/時点	104 週	133	89.2	1,160	988
	500			1,190	1,870	12,300	15,700
1,000			2,270	3,570	24,500	29,800	
イヌ	10	雌雄各 4/時点	1 日目	NC	NC	NC	NC
			26 週	NC	NC	NC	NC
			52 週	NC	NC	NC	NC
	100		1 日目	121	194	731	1,600
			26 週	158	177	1,110	1,760
			52 週	20.3	49.8	151	387
	1,000		1 日目	2,240	2,460	21,100	16,000
			26 週	2,320	2,860	21,400	23,900
52 週	506	530	5,380	3,850			

NC : 定量下限値未満のため算出せず

表 14 本薬を反復経口投与したときの血漿中の代謝物の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	性別	例数	試料採取 時期	C _{max} (ng/mL)			AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)		
					M1	M3	M9	M1	M3	M9
マウス	375	雄	3/時点	105 週	57.0	647	31	1,140	10,000	549
		雌		95 週	68.4	395	101	1,310	7,820	2,030
	750	雄		105 週	165	1,030	126	3,200	17,300	1,840
		雌		95 週	204	1,150	238	3,740	18,300	3,960
	1,500	雄		105 週	372	1,340	170	6,760	28,500	2,790
		雌		95 週	508	2,990	569	9,730	56,100	8,820
ラット	150	雄	3/時点	2 週	25.6	—	—	387	—	—
		雌			48.3	—	—	687	—	—
	500	雄			129	—	—	2,320	—	—
		雌			248	—	—	3,010	—	—
	1,000	雄			572	208	381	8,600	4,280	7,880
		雌			563	276	281	9,430	5,410	5,750
	150	3/時点	104 週	93.5	108	272	1,460	1,900	3,580	
				128	149	244	2,040	2,630	3,720	
				378	185	488	7,180	3,770	8,410	
				778	375	819	10,800	6,550	11,200	
				753	304	924	14,300	6,120	12,600	
				1,690	584	978	22,300	11,900	17,900	
イヌ	100	雄	1 日目	28.4	9.5	55.2	256	NC	683	
			52 週	6.80	8.0	20.7	21.8	NC	329	
		雌	1 日目	24.5	24.3	69.4	313	NC	1,330	
			52 週	22.1	11.0	45.8	242	NC	729	
	1,000	雄	1 日目	322	—	298	4,330	—	4,240	
			52 週	106	103	86.3	1,320	1,650	1,370	
		雌	1 日目	75.5	—	152	779	—	2,820	
			52 週	100	94	75.3	1,220	1,780	1,470	

マウスの M1、M3 及び M9 はプールした血漿を分析

ラット (2 週間投与) の M1 は 3 例の平均値、M3 及び M9 はプールした血漿を分析

ラット (104 週間投与) の M1 及び M3 はプールした血漿を分析、M9 は 2 例の平均値

NC : 半数以上が定量下限値未満のため算出せず、— : 実施せず

ホ-1-2 分布

ホ-1-2-1 タンパク結合 (参ホ-7、8)

ヒト、イヌ及びラットの血漿における本薬の ^{14}C 標識体 (ヒト: 114~191 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、イヌ及びラット: 190 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の血漿タンパク結合率は、いずれも 99.9%以上であった。

本薬の ^{14}C 標識体 (3~14.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) とリポプロテイン、又は本薬の ^{14}C 標識体 (174 $\mu\text{g}/\text{mL}$) とヒト血清アルブミンとの結合率は、いずれも 99.9%以上であった。

ホ-1-2-2 血球移行 (参ホ-7)

ヒト、イヌ及びラットの血液に本薬の ^{14}C 標識体 (0.07~35 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加したときの全血中濃度/血漿中濃度比は、それぞれ 0.71~0.76、0.62、0.74 であり、赤血球中濃度/血漿中濃度比は、それぞれ 0.24~0.37、0.11、0.34 であった。

ホ-1-2-3 組織内分布 (資ホ-7、参ホ-9)

雄性ラット (2例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 50mg/kg を非絶食下で単回又は 30 日間反復経口投与したときの組織中放射能濃度⁵⁾ が、定量的オートラジオグラフィを用いて検討された。単回経口投与の結果、投与後 24 時間では、消化管内容物で最も高い放射能が認められ、消化管壁、肝臓、腎臓、膀胱及び白色脂肪においても放射能が認められた。投与後 72 時間では、消化管、肝臓、腎臓及び副腎に放射能が認められたが、副腎を除くいずれの組織においても投与後 24 時間より減少した。反復経口投与の結果、本薬の組織分布の傾向は単回経口投与時と類似していたものの、単回経口投与時の放射能濃度が定量下限値未満であった褐色細胞、包皮腺、皮膚、骨髄、ハーダー腺、脾臓等にも放射能が認められた。

妊娠ラット (妊娠 13~15 日目、2例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 180mg/kg を非絶食下で単回又は 3 日間反復経口投与したときの組織中放射能濃度⁶⁾ が、定量的オートラジオグラフィを用いて検討された。妊娠ラットにおける本薬の組織分布の傾向は雄性ラットと類似しており、消化管壁及び消化管内容物以外では、肝臓、腎臓、腎周囲の脂肪組織及び筋肉で放射能が認められた。単回経口投与後 2 時間の胎児中放射能濃度は定量下限値未満であり、また、投与後 8 時間の全身オートラジオグラムにおいて、胎盤への放射能の移行は認められなかった。反復経口投与後 72 時間では、肝臓で放射能が認められたが、他の組織では定量下限値未満であった。

ホ-1-3 代謝

ホ-1-3-1 推定代謝経路

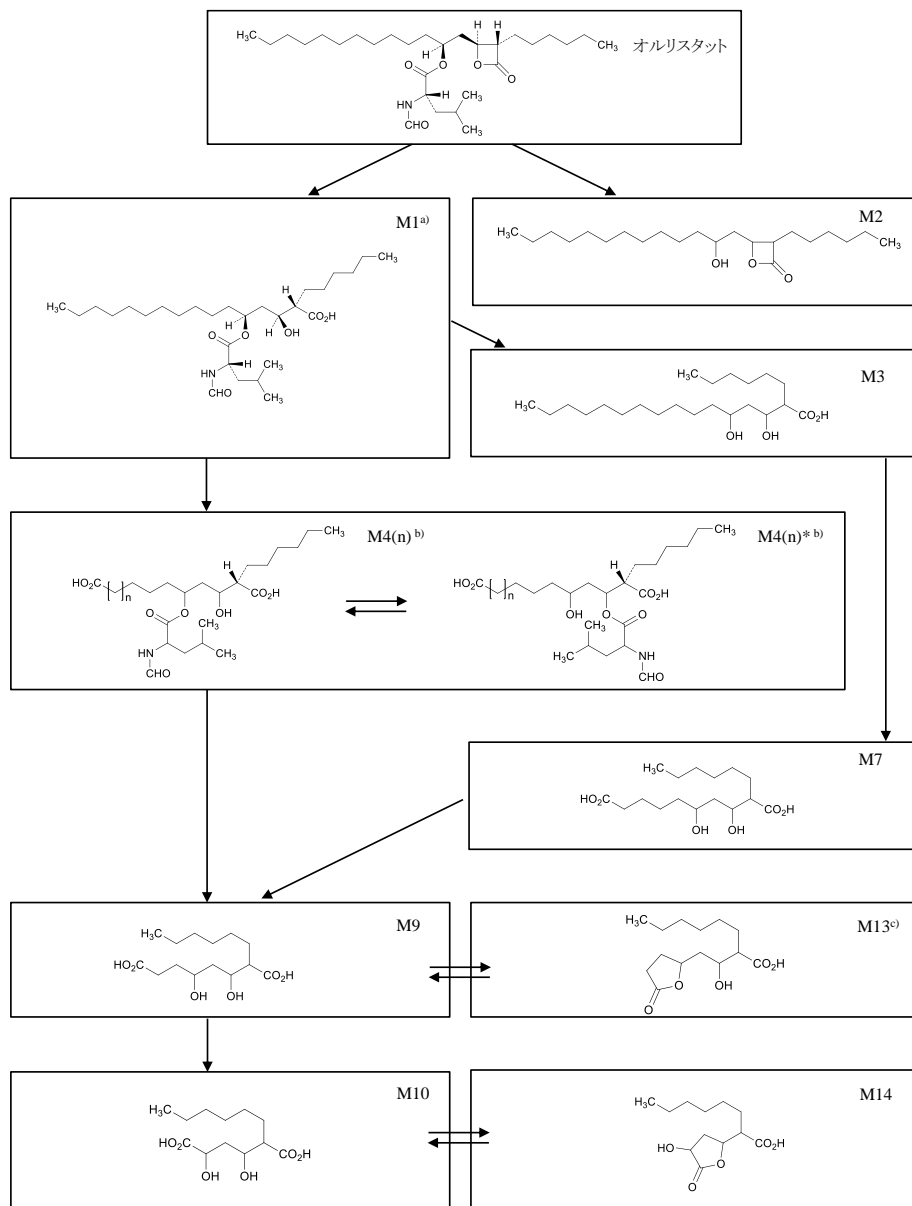
ホ-1-3-2 及びホ-1-3-3 での検討結果より、本薬の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

⁵⁾ 放射能濃度が検討された生体内組織は、以下のとおり。

顎下腺、胸腺、甲状腺、脳、肝臓、腎臓、脾臓、肺、白色脂肪、褐色脂肪、膀胱、副腎、心筋、心血管、包皮腺、皮膚、骨格筋、脊髄、精巣、骨髄、ハーダー腺、鼻粘膜、膵臓、胃壁、胃内容物、小腸壁、小腸内容物、盲腸壁、盲腸内容物、大腸壁、大腸内容物

⁶⁾ 放射能濃度が検討された生体内組織は、以下のとおり。なお、胎児は単回経口投与時のみ検討された。

血液、大脳、肝臓、腎臓、腎周囲の脂肪、筋肉、胎児



- a) 胆汁中の M1 は主に GA 抱合体 (M1-GA) として排泄
 b) M4 はラット胆汁中に認められた
 c) M13 は遊離又は M13-GA として認められた

図1 本薬の推定代謝経路 (資料概要ホ項 図ホ-9 引用)

ホ-1-3-2 *in vitro* 代謝 (参ホ-10~12)

ラット及びヒト血漿と本薬の ^{14}C 標識体 (約 $6\mu\text{g/mL}$) を 37°C で 4 時間インキュベートし、本薬の代謝が検討された。その結果、ラット血漿中ではラクトン環が開裂した代謝物 M1 が生成し、未変化体の残存率は 5~35%であった。一方、ヒト血漿中での未変化体の残存率は 80~90%であった。

単離ラット肝に本薬の ^{14}C 標識体を 1 回 ($5\mu\text{g/mL}$) 又は繰り返し ($25\mu\text{g/mL}$) 灌流し、本薬の代謝が検討された。1 回灌流させたとき、灌流液中で 85.9%の放射能が検出され、そのうち 80%以上が未変化体であり、見かけの肝抽出率は 0.24 であった。繰り返し灌流させたとき、灌

流液中で未変化体及び M1 が検出され、その存在比は 1 : 2.2 であった。

ヒト肝ホモジネート又は腸液と本薬の ¹⁴C 標識体（それぞれ 56 及び 16µg/mL）を 37°C で 4 又は 6 時間インキュベートし、本薬の代謝が検討された。肝ホモジネート及び腸液のいずれにおいても、主要代謝物として M1 が生成し、M1 由来の放射能の割合は総放射能のそれぞれ 13 ~18%及び 5%であった。

ホ-1-3-3 *in vivo* 代謝 (参ホ-13~16)

ラット、イヌ及びヒトに本薬の ¹⁴C 標識体を非絶食下で単回経口又は静脈内投与したときの、血漿、尿及び胆汁における総放射能に対する代謝物由来の放射能の割合は表 15 のとおりであった。また、ラット及びイヌにおける投与量に対する排泄率は表 16 のとおりであった。

表 15 血漿、尿又は胆汁中総放射能に対する代謝物の割合

動物種	投与経路	用量 (mg/kg) a)	例数	測定試料	測定時点 (時間)	総放射能に対する割合 (%)									
						M1	M1-GA	M4(1)	M4(1)*	M7	M9	M10	M13	M13-GA	高極性代謝物
ラット	静脈内	10	4	血漿	2	24	—	—	—	—	30	ND	ND	ND	—
		20	2	尿	0~7	—	—	—	—	—	30.6	14.2	11.2	—	—
		20	1	胆汁	7~24	7.3	39.7	19.7	13.0	—	ND	—	—	—	—
	経口	50	8	血漿	2	6	—	—	—	—	25	ND	4	16	—
		100	2	尿	0~7	—	—	—	—	—	16.7	10.2	9.4	—	—
		100	2	胆汁	7~24	ND	11.3	19.8	17.6	—	17.3	—	—	—	—
イヌ	静脈内	5	1	血漿	2	31	—	—	—	—	15	25	ND	ND	—
		5	1	尿	0~7	—	—	—	—	—	7.5	11.4	10.6	4.7	—
		5	1	胆汁	7~24	5.3	25.0	ND	ND	—	ND	—	—	—	—
	経口	30	1	血漿	2	ND	—	—	—	—	19	26	ND	48	—
		16	1	尿	0~7	—	—	—	—	—	11.8	16.9	19.5	8.8	—
		16	1	胆汁	7~24	ND	2.4	ND	ND	—	ND	—	—	—	—
ヒト	経口	360mg	男性 4 女性 3	尿	0~8	—	—	—	—	11.1	18.8	—	8.6	11.7	17.7

— : 検討せず、ND : 検出下限値未満

a) ヒトのみ単位は mg

表 16 投与量に対する排泄率

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	例数	測定試料	測定時点 (時間)	投与量に対する排泄率 (%)
ラット	静脈内	20	2	尿	0~7	2.86
			1	胆汁	7~24	14.3
	経口	100	2	尿	0~7	0.55
			2	胆汁	7~24	0.28
イヌ	静脈内	5	1	尿	0~7	4.18
			1	胆汁	7~24	5.4
	経口	16	1	尿	0~7	4.87
			1	胆汁	7~24	0.08

ホ-1-4 排泄

ホ-1-4-1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (参ホ-3、4、17~23)

雄性ラット (4~11 例) に本薬の ¹⁴C 標識体を非絶食下で 8.1~11.2mg/kg 単回静脈内又は 10 ~25.8mg/kg 単回経口投与したときの、投与放射能に対する投与後 96 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率は、静脈内投与ではそれぞれ 34.1~37.8%及び 56.6~58.2%、経口投与ではそれぞれ 2.53~10.5%及び 78.8~83.6%であった。

胆管カニューレを挿入した雄性ラット (2~5 例) に本薬の ¹⁴C 標識体を非絶食下で 20mg/kg

単回静脈内又は 10~100mg/kg 単回経口投与したときの、投与放射能に対する投与後 48 時間までの尿、糞及び胆汁中への放射能排泄率が検討された。静脈内投与では、胆汁中への放射能排泄率は 72.9%であった。経口投与では、尿中 1.03~5.66%、糞中 53.5~65.8%及び胆汁中 0.57~3.93%であった。

本薬を 2 年間反復混餌投与した雌雄ラット（各 5~6 例）に本薬の ^{14}C 標識体 500mg/kg を単回経口投与したときの、投与後 216 時間までの尿及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ 0.56~1.43%及び 89.4~96.7%であり、単回経口投与時と同様の傾向であった。

雄性イヌ（1~2 例）に本薬の ^{14}C 標識体を絶食下又は非絶食下で 5mg/kg 単回静脈内又は 25 若しくは 75mg/kg 単回経口投与したときの、投与放射能に対する尿及び糞中への放射能排泄率は、静脈内投与ではそれぞれ 38.3%及び 29.2%、経口投与ではそれぞれ 0.4~11.1%及び 77.0~99.8%であった。

胆管カニューレを挿入した雌雄イヌ（各 1~2 例）に本薬の ^{14}C 標識体を非絶食下で 5mg/kg 単回静脈内又は 50 若しくは 75mg/kg 単回経口投与したときの、投与放射能に対する尿、糞及び胆汁中への放射能排泄率が検討された。静脈内投与では尿中 19.5~23.9%、糞中 0.84~1.62%及び胆汁中 52.3~61.0%、経口投与では尿中 0.11~1.16%、糞中 88.9~110.7%及び胆汁中 0.05~0.78%であった。

ホ-1-5 薬物動態学的相互作用

本薬及び主要代謝物の各種代謝酵素に対する親和性、誘導能及び阻害能、並びに各種トランスポーターに対する親和性及び阻害能に関する試験は実施されておらず、以下の公表文献が提出された。

- CYP3A4 に対する本薬（100mg/L）の誘導作用について、ヒト初代肝細胞を用い、mRNA 量を指標として検討された結果、本薬は CYP3A4 誘導作用を示した。しかしながら、本薬添加による CYP3A4 の発現量は、陽性対照であるリファンピシン（10 $\mu\text{mol/L}$ ）と比べ少量であった（Eur J Pharm Sci. 2010; 41(2): 276-80）。
- CES に対する本薬の阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、本薬 1nmol/L で阻害作用が認められ、本薬 50nmol/L で約 50%が阻害された。また、ヒト CES1 及び CES2 発現細胞を用いて本薬 1~100nmol/L の阻害作用を検討した結果、CES1 に対する阻害は 100nmol/L でも 30%未満であったが、CES2 に対しては 1nmol/L で 75%阻害した（Biochem Pharmacol. 013; 85: 439-47）。
- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて本薬の P-gp 阻害作用について検討した結果、本薬の IC₅₀ は 1,000 $\mu\text{mol/L}$ より高値であった（Drug Metab Dispos. 2014; 42(9): 1411-22）。

ホ-2 臨床薬理試験

ヒト血漿中本薬濃度及び代謝物濃度の測定には、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法又はガスクロマトグラフィー/質量分析法が用いられた。なお、各試験における定量下限は表 17 のとおりであった。また、生体試料中の放射能濃度の測定には、液体シンチレーショ

ン計測法が用いられた。

表 17 臨床薬理試験における定量下限

資料番号	測定対象	定量下限 (ng/mL)
資ト-1	本薬	0.200
資ト-2	本薬	0.20
	M1 (代謝物)	0.32
	M3 (代謝物)	10
資ト-4 ^{a)}	本薬	0.2
	M1 (代謝物)	0.32

a) M3 (代謝物) については記載なし

ホ-2-1 単回及び反復投与試験 (資ト-1)

日本人健康被験者 [PK 評価例数：各用量群 12 例 (本薬用量群 9 例、プラセボ群 3 例)] を対象に、本薬 180、360 又は 720mg を食事中に単回経口投与したときの本薬及び代謝物の PK が検討された。血漿中の本薬濃度は多くの検体⁷⁾ で定量下限値未満であり、本薬の PK パラメータは算出されなかった。血漿中で本薬が検出された検体でも本薬 180mg 投与群、360mg 投与群、720mg 投与群における濃度範囲はそれぞれ 0.52～1.75、0.24～3.63、0.25～3.59ng/mL であった。代謝物の PK パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 日本人健康被験者に本薬を単回経口投与したときの代謝物の PK パラメータ

代謝物	用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	K _{el} (1/h)
M1	180	9	39.67 (16.6)	229.68 (98.1)	264.36 (112.2)	2.83 (0.5)	5.56 (1.3)	0.25 (0.0)
	360	9	64.00 (22.6)	354.68 (130.4)	394.42 (152.0)	2.47 (0.3)	4.67 (1.0)	0.28 (0.0)
	720	9	113.00 (97.6)	627.10 (510.0)	694.95 (545.5)	2.55 (0.5)	5.11 (1.1)	0.28 (0.0)
M3	180	9	38.79 (20.2)	268.54 (164.3)	514.20 (319.5) ^{a)}	9.62 (4.6) ^{a)}	7.78 (1.6)	0.09 (0.0) ^{a)}
	360	9	39.76 (24.3)	290.64 (187.0)	844.38 (434.4) ^{b)}	16.07 (5.1) ^{b)}	8.22 (2.1)	0.05 (0.0) ^{b)}
	720	9	55.10 (46.9)	388.19 (306.1)	899.15 (718.6) ^{c)}	14.10 (6.5) ^{c)}	8.44 (1.9)	0.06 (0.0) ^{c)}

平均値 (CV%)

a) 7 例、b) 5 例、c) 6 例

日本人及び外国人健康被験者 [PK 評価例数：各用量群 24 例 (日本人 12 例、外国人 12 例)] を対象に、本薬 60、120 又は 240mg TID を食事中に 10 日間反復経口投与したときの本薬及び代謝物の PK が検討された。血漿中の本薬濃度は多くの検体⁸⁾ で定量下限値未満であり、本薬の PK パラメータは算出されなかった。血漿中で本薬が検出された検体でも、本薬 60mg 投与群、120mg 投与群、240mg 投与群における濃度範囲はそれぞれ 0.20～1.33 (日本人) 及び 0.22～1.19ng/mL (外国人、以下同順)、0.20～9.28 及び 0.20～2.48ng/mL、0.22～6.48 及び 0.21～5.63ng/mL であった。投与 10 日目における代謝物の PK パラメータは表 19 のとおりであった。

⁷⁾ 本試験においては、本薬投与前、投与 2、4、6、8、10 及び 12 時間後に採血が行われた。本項では、各症例の採血時間毎のサンプルを「検体」という。

⁸⁾ 本試験においては、本薬投与前、投与 2、4、6 及び 8 日目のそれぞれ 3 回目投与 2 時間後、並びに 10 日目の 1 回目投与の服用前、投与 2、4、6、8、10 及び 12 時間後に採血が行われた。本項では、各症例の採血時間毎のサンプルを「検体」という。

表 19 日本人及び外国人健康被験者に本薬を反復経口投与したときの代謝物の PK パラメータ

代謝物	用量 (mg/回)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	K _{el} (1/h)
日本人								
M1	60	12	41.17 (17.4)	269.12 (111.5)	355.57 (187.6) ^{a)}	3.04 (0.4) ^{a)}	9.50 (3.4)	0.23 (0.0) ^{a)}
	120	12	74.92 (48.9)	477.26 (277.4)	1,068.7 (166.8) ^{b)}	2.24 (0.4) ^{a)}	8.67 (3.2)	0.32 (0.1) ^{a)}
	240	12	102.58 (36.8)	734.08 (279.9)	674.55 ^{c)}	3.61 ^{c)}	10.83 (2.0)	0.19 ^{c)}
M3	60	12	113.01 (74.8)	1,064.3 (730.4)	6,084.0 ^{c)}	28.59 ^{c)}	2.50 (4.5)	0.02 ^{c)}
	120	12	155.78 (118.5)	1,490.2 (1139.6)	2,917.9 (1822.2) ^{a)}	10.98 (0.4) ^{a)}	4.17 (5.1)	0.06 (0.0) ^{a)}
	240	12	199.15 (118.8)	1,803.2 (969.4)	10,929 (7582.1) ^{d)}	50.04 (54.3) ^{d)}	4.67 (5.4)	0.03 (0.0) ^{d)}
外国人								
M1	60	12	33.83 (16.5)	216.25 (85.7)	217.11 (118.2) ^{b)}	6.19 (3.3) ^{b)}	10.67 (2.1)	0.13 (0.1) ^{b)}
	120	12	50.00 (14.4)	391.54 (129.7)	578.82 (304.6) ^{b)}	5.96 (4.0) ^{b)}	9.67 (2.5)	0.15 (0.1) ^{b)}
	240	12	63.25 (26.0)	454.73 (156.0)	—	—	10.67 (1.3)	—
M3	60	12	143.21 (50.9)	1,436.3 (614.3)	6,256.7 (2849.2) ^{b)}	24.77 (22.8) ^{b)}	4.83 (5.0)	0.05 (0.0) ^{b)}
	120	12	106.76 (57.5)	1,016.0 (556.8)	5,846.1 ^{c)}	25.89 ^{c)}	4.67 (5.8)	0.03 ^{c)}
	240	12	151.31 (101.3)	1,287.4 (739.5)	—	—	6.50 (4.7)	—

平均値 (CV%)

— : 未検討

a) 3 例、b) 2 例、c) 1 例、d) 6 例

ホ-2-2 反復投与試験 (資ト-2)

外国人肥満被験者 (BMI が 30~43kg/m² の者、PK 評価例数 : 60mg 投与群 181 例、120mg 投与群 184 例) を対象に、本薬 60 又は 120mg TID を食事中⁹⁾ に 104 週間反復経口投与したときの血漿中の本薬及び代謝物濃度が検討された。投与 20 週及び 100 週において検出された血漿中本薬濃度範囲は、60mg 投与群でそれぞれ 0.200~4.318ng/mL 及び 0.234~1.956ng/mL、120mg 投与群でそれぞれ 0.200~4.656ng/mL 及び 0.213~3.858ng/mL であった。また、投与 20 週及び 100 週における投与 2 又は 4 時間後の血漿中代謝物濃度は表 20 のとおりであった。

表 20 外国人肥満被験者に本薬を反復経口投与したときの血漿中代謝物濃度

代謝物	測定時点 (週)	60mg 投与群		120mg 投与群	
		例数	血漿中濃度 (ng/mL)	例数	血漿中濃度 (ng/mL)
M1	20	71	16.7±14.0	75	26.4±18.3
	100	19	15.9±15.6	29	24.6±22.3
M3	20	17	85±55	23	133±104
	100	11	86±46	27	92±51

ホ-2-3 マスバランス試験 (資ト-3、4)

外国人健康被験者 (理想体重¹⁰⁾ の±15%の者、PK 評価例数 : 8 例) 及び肥満被験者 (少なくとも 55kg 以上で BMI が 27~35kg/m² の者、PK 評価例数 : 8 例) を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体 360mg を食事中に単回経口投与したときのマスバランスが検討された。結果は表 21 のとおりであり、尿中及び糞中排泄率から推定された吸収量は投与量の約 1%と考えられた。

⁹⁾ 投与 1 年目 (52 週間) は低カロリー食 (スクリーニング時の体重が 90kg 未満の場合 1,200kcal/日、90kg 以上の場合 1,500kcal/日)、投与 2 年目 (104 週まで) は体重維持食 (投与 48 週~52 週目に 3kg 超体重が減少した被験者に 300kcal/日を追加) を摂取させた。

¹⁰⁾ 1983 Metropolitan height and weight tables (Stat Bull Metrop Life Found 1983 Jan-Jun; 64(1): 3-9) に基づく理想体重

表 21 外国人健康又は肥満被験者に本薬を反復経口投与したときのマスバランス

測定項目		健康被験者 (8例)	肥満被験者 (8例)
血漿中総放射能	C _{max} (ng eq./mL)	151±27	150±51
	t _{max} (h)	8.2±4.6	6.8±1.5
	AUC ₄₋₁₀ (ng eq.·h/mL)	—	730±293
血漿中代謝物総放射能	M1 AUC ₄₋₁₀ (ng eq.·h/mL)	—	90.7±38.4
	M3 AUC ₄₋₁₀ (ng eq.·h/mL)	—	222.1±114.3
	未変化体排泄率	糞中 (%)	83.2±8.1
放射能排泄率	尿中 (%)	1.53±0.21 ^{a)}	1.13±0.50 ^{b)}
	糞中 (%)	97.4±21.0 ^{a, c)}	96.4±18.1 ^{c, d)}

平均値±標準偏差

—: 未検討

a) 投与5~6日後まで、b) 投与24時間後まで、c) 7例、d) 投与から5日目まで

ホ-2-4 薬物相互作用試験 (参ト-2~19)

本薬と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的として、外国人を対象として18試験が実施された。本薬非併用時と併用時における併用薬のPKパラメータは表22のとおりであった。

表 22 併用薬のPKパラメータに及ぼす本薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)
	併用薬	本薬			
アテノロール	100mg QD 2日間 (1日目及び9日目)	50mg TID 8日間 (2~9日目)	6	1日目 (非併用)	
				578±116	4,258±975
				9日目 (併用)	
				636±236	4,741±1,260
ニフェジピン	20mg QD 2日間 (1日目及び9日目)	50mg TID 8日間 (2~9日目)	8	1日目 (非併用)	
				67.10±24.49	293.83±140.69 ^{a)}
				9日目 (併用)	
				63.79±31.71	281.63±153.05 ^{a)}
ニフェジピン (徐放性製剤)	60mg 単回	—	16	23.9	639 ^{b)}
		120mg TID		23.7	619 ^{b)}
フロセミド	40mg QD 2日間 (1日目及び9日目)	50mg TID 8日間 (2~9日目)	6	1日目 (非併用)	
				369±111	1,046±236 ^{a)}
				9日目 (併用)	
				235±89	1,050±193 ^{a)}
アミトリプチリン/ ロサルタン	アミトリプチリン 25mg TID ロサルタン 50mg QD	—	20	アミトリプチリン	
		120mg TID		43.7±14.1	610±199 ^{c)}
				ロサルタン	
				166±112	386±132 ^{c)}
				アミトリプチリン	
		40.9±12.6		581±162 ^{c)}	
ロサルタン					
155±106	395±148 ^{c)}				
グリブライド	5mg 単回	—	12	131	715 ^{b)}
		80mg TID		138	727 ^{b)}
メトホルミン	500mg QD	—	20	794±160	6,417±1,205 ^{a)}
		120mg TID		795±136	6,930±1,092 ^{a)}
アトルバスタチン	20mg QD	—	30	8.06±3.83	48.1±13.2 ^{c)}
		120mg TID		7.58±3.74	49.8±12.9 ^{c)}
プラバスタチン	40mg QD	—	24	28.82±15.41	57.05±24.73 ^{a)}
		120mg TID		31.31±15.35	59.84±25.01 ^{a)}

併用薬	用法・用量		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)
	併用薬	本薬			
ベザフィブラート	400mg QD	—	20	6.03±1.66 ^{d)}	28.39±7.14 ^{c, e)}
		120mg TID		6.18±1.81 ^{d)}	29.06±7.98 ^{c, e)}
アミオダロン	1,200mg 単回	—	16	2,336	41,972 ^{f)}
		120mg TID	16	1,795	30,748 ^{f)}
シクロスポリン	50mg BID	—	29	184±90.4	1,165±380 ^{c)}
		120mg TID (併用薬と同時投与)	29	140±72.1	813±278 ^{c)}
		120mg TID (併用薬と別投与)	28	171±58.9	992±302 ^{c, g)}
ジゴキシシン	0.4mg 単回	—	12	2.14	16.8 ^{b)}
		120mg TID		2.03	15.7 ^{b)}
フェニトイン	300mg 単回	—	12	3.81±0.739	136±37 ^{a)}
		120mg TID		3.97±0.456	136±33 ^{a)}
ワルファリン	30mg 単回	—	12	S-ワルファリン	
				1,614±227	68,705±22,541 ^{a)}
				R-ワルファリン	
		1,622±218		97,085±29,917 ^{a)}	
		120mg TID		S-ワルファリン	
				1,641±302	69,626±24,354 ^{a)}
R-ワルファリン					
1,734±354	96,206±31,228 ^{a)}				
経口避妊薬	治験開始前より安定して使用しているものを対象とし、治験期間中も継続して使用	—	20	エチルエストラジオール	
				ND	1,507±1,430
				3-ケトデソゲストレル	
		ND		54.3±17.1	
		120mg TID		エチルエストラジオール	
				ND	1,464±1,360
3-ケトデソゲストレル					
ND	48.1±14.9				
エタノール	40g BID	—	10	0.428±0.055 ^{h)}	63.9±9.2 ^{a, i)}
		120mg TID	10	0.445±0.102 ^{h)}	62.6±10.6 ^{a, i)}

平均値又は平均値±標準偏差

—：本薬未投与、ND：算出せず

a) AUC_{0-∞}、b) AUC_{0-t}、c) AUC₀₋₂₄、d) 単位は「μg/mL」、e) 単位は「μg・h/mL」、f) AUC_{inf}、g) 27例、h) 単位は「g/L」、i) 単位は「g・min/L」

また、表 22 に示す試験の他、外国人健康被験者（PK 評価例数：6 例）を対象に、本薬とカプトプリルの薬物相互作用を検討することを目的とした試験が実施された。用法・用量は、本薬 50mg TID 8 日間（2～9 日目）、カプトプリル 50mg QD 2 日間（1 日目及び 9 日目）とされた。本試験における本薬非併用時（1 日目）及び併用時（9 日目）の血漿中カプトプリル濃度は図 2 のとおりであった¹¹⁾。

¹¹⁾ 検体の取扱い不備により、詳細な PK パラメータは算出できなかったとされている。

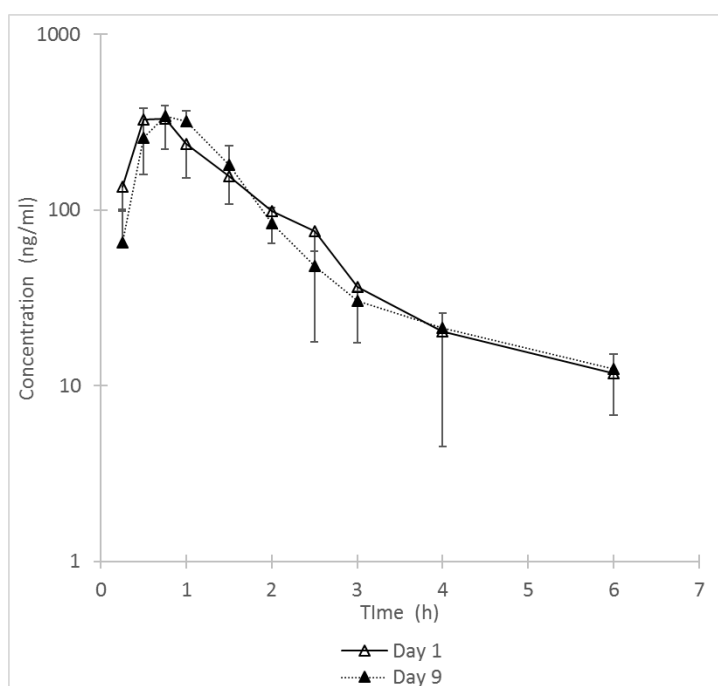


図2 本薬非併用時及び併用時の血漿中カプトプリル濃度

へ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、以下の資料が提出された。

なお、単回投与毒性試験に関する資料の一部について、試験の試験報告書の原本、試験結果のチャート、動物授受記録等の試験データが廃棄されていることが申請後に確認された。申請者は、各資料について、信頼性を担保できないことから参考資料とする旨を説明した。

また、がん原性試験の一部試験（参へ-9、11）及び類縁物質を用いた反復投与毒性試験（参へ-20）について、それぞれ病理標本作製を実施した試験施設及び病理検査を実施した施設のGLP適合確認書が入手できなかったことから、これらの試験についても参考資料とされた。

へ-1 単回投与毒性試験（資へ-1、2、参へ-1~3）

マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験が実施された。概略の致死量及び主な所見は表23のとおりであった。

表 23 主な単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	資料番号
雌雄マウス (Fü-albino)	経口	5,000	なし	>5,000	参へ-1
雌雄ラット (Fü-albino)	経口	5,000	なし	>5,000	参へ-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	50、100、200、400、600、800、1,000 (雄)、971.5 (雌) (漸増)	なし	雄：>1,000 雌：>971.5	資へ-1
雌雄マウス (Fü-albino)	静脈内	0 ^{a)} 、150	なし	>150	資へ-2
雌雄ラット (Fü-albino)	静脈内	0 ^{a)} 、150	150：投与翌日に体重減少	>150	資へ-2

観察期間：14 日間又は投与期間中毎日

a) ██████████ (200mg)、██████████ (20mg)、██████████ (0.8mg)、██████████ (0.1mg) 及び 5% ██████████ 水溶液で 1mL とした。

へ-2 反復投与毒性試験 (資へ-3～9、参へ-4～8)

マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 24)。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、血中総ビリルビン及び血中トリグリセリドの増加が認められたことから、申請者は、これらの試験における無毒性量を 50mg/kg 及び 250 mg/kg 未満と判断した。当該所見が認められた用量とヒトにおける本薬の臨床用量における曝露比は 55.9～167 倍であり、別途実施されたラットを用いた 2 週間反復投与毒性試験¹²⁾ において 14～15 日間の休薬期間後に回復性を示すことが確認されたことから、申請者は、当該所見がヒトへの安全性上のリスクとなる懸念は低いと判断している。

¹²⁾ 雌雄ラットに対し、本薬 0、20、200 又は 2,000mg/kg が 2 週間反復経口 (混餌) 投与され、投与期間後、雄 15 日間、雌 14 日間の休薬期間が設けられた。

表 24 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	資料番号
雌雄マウス (Ibm:MORO)	経口 (混餌)	13 週間	0、10、65、400、2,500	≥10：肝臓中ビタミン A 及び E 減少、摂餌量増加 (雌) ≥65：トリグリセリド増加 (雄) ≥400：血中総コレステロール減少、トリグリセリド増加 (雌) 2,500：摂餌量増加 (雄)	2,500	資へ-3
雌雄ラット (Fü-albino)	経口 (混餌)	13 週間 + 休薬 4 週間	0、50、150、450	≥150：副腎重量増加、トリグリセリド増加、血中総ビリルビン増加 (雄) 450：肝臓中ビタミン A 及び E 減少、白血球数減少、血中総コレステロール増加、血中総ビリルビン増加 (雌)、肝臓重量増加 (雌) 回復性：いずれの所見も回復性あり	50	資へ-4 参へ-4
雌雄ラット (CD)	経口 (混餌)	13 週間	0、250、500、1,000、2,500	≥250：摂餌量増加、糞便中脂質排泄量増加、肝臓中ビタミン A 及び E 減少、血中尿素増加 (雄)、血中トリグリセリド増加 (雄)、血中ビリルビン増加 (雌)、副腎重量増加 (雌) ≥500：肝臓、腎臓、骨髄又は副腎皮質に脂肪浸潤、脂肪化又は空胞化、血中ビリルビン増加 (雄)、血中トリグリセリド増加 (雌) ≥1,000：副腎重量増加 (雄) 2,500：体重増加抑制、血中総コレステロール増加	<250	資へ-5
雌雄ラット (Fü-albino)	経口 (混餌)	1 年間	0、5、25、125	≥5：血中 α-アミラーゼ減少、血中尿素増加、血中及び肝臓中ビタミン E 減少、糞便中脂質排泄量増加 ≥25：暗色便、摂餌量増加、肝臓中ビタミン A 減少、血中ビタミン A 減少 (雌) 125：血漿リポタンパク質の電気泳動パターンの変動、血中ビタミン A 減少 (雄)	125	資へ-6 参へ-5
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	13 週間	0 ^{a)} 、25、75、300	300：血中ビリルビン増加傾向 (雌)	300	資へ-7 参へ-6
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	1 年間	0 ^{a)} 、5、50、300	≥5：摂餌量増加、糞便中脂肪排泄量増加、血中ビタミン E 減少 ≥50：血中総コレステロール減少、血中ビタミン D ₃ 減少、肝臓中ビタミン E 減少 300：肝臓中ビタミン A 減少 (雄)	300	資へ-8 参へ-7、8
雌雄イヌ (ビーグル) (高脂肪食飼育)	経口 (混餌)	1 年間	0、10、100、1,000	≥10：摂餌量増加、血中尿素増加、血中ビタミン D ₃ 及びビタミン E 減少、肝臓中ビタミン A 及び E 減少 1,000：食後血中トリグリセリド増加	1,000	資へ-9

a) ゼラチンカプセル

へ-3 遺伝毒性試験 (資へ-10~14)

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、及びラット肝臓初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた骨髄小核誘発性試験が実施された (表 25)。申請者は、本薬の遺伝毒性は陰性と判断している。

表 25 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 結果	資料 番号	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異	ネズミチフス菌： TA97、TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537、TA1538	プレート法 S9-/+	0 ^{a)} 、4、12.66、40、 126.6、400µg/plate	陰性	資へ-10
			プレインキュ ベーション法 S9-/+	0 ^{a)} 、12.5、25、50、 100、200µg/plate		
	遺伝子突然変異	チャイニーズハムス ター肺由来 V79 細胞	S9-	0 ^{b)} ~7.5µg/mL	陰性	資へ-11
			S9+	0 ^{b)} ~100µg/mL		
染色体異常	ヒト末梢血リンパ球	S9-/+	0 ^{b)} 、10、50、100、 150、200µg/mL	陰性	資へ-12	
不定期 DNA 合成	ラット肝臓初代培養 細胞	オートラジオ グラフィー	0 ^{b)} ~66.7µg/mL	陰性	資へ-14	
<i>in vivo</i>	マウス小核	雌雄マウス (Fü- albino) 骨髓	0 ^{c)} 、1,000mg/kg (経 口、単回)	陰性	資へ-13	

a) ジメチルスルホキシド 100µL/plate

b) ジメチルスルホキシド

c) カルボキシメチルセルロースナトリウム (5g)、Tween 80 (4mL)、ベンジルアルコール (5mL) を 0.9%塩化ナトリウム水溶液で 1,000mL に調製した。

へ-4 がん原性試験

へ-4-1 マウス 2 年間経口投与がん原性試験 (参へ-9、10)

雌雄 NMRI マウスに本薬 25、375、750 及び 1,500mg/kg が 104 週間 (雄) 又は 95 週間 (雌)、反復経口投与された。その結果、本薬に関連する腫瘍性及び非腫瘍性病変は認められなかった。なお、本試験において、摂餌量増加 (雄 25mg/kg 以上、雌 375mg/kg 以上)、一過性の体重増加量の減少 (雄 1,500mg/kg)、血中ビタミン D₃ 及び E 量の減少 (25mg/kg 以上)、肝臓中ビタミン E 量の減少 (25mg/kg 以上)、糞便中脂肪排泄量増加 (25mg/kg 以上) が認められたが、申請者は、本薬の脂肪吸収抑制作用に関連した変化であると判断している。また、結腸 PCNA 標識率 (雄 25mg/kg 以上、雌 750mg/kg 以上) 及び結腸陰窩の増高 (雌 25mg/kg 以上) が認められたが、剖検や病理組織学的検査において、結腸に本薬投与に関連した過形成や腫瘍性変化等が認められなかったことから、申請者は、結腸における発がんの可能性は低いと判断している。

以上より、申請者は、本試験においてがん原性は認められないと判断している。

へ-4-2 ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (参へ-11、12)

雌雄 Wistar ラットに本薬 150、500 及び 1,000mg/kg が 104 週間反復経口投与された。その結果、雄の 150 及び 1,000mg/kg 群で死亡動物数の増加が認められたが、一般状態及び剖検において本薬に関連した変化は認められず、本薬投与に関連したものではないと判断されている。また、病理組織学的検査において、本薬に関連する腫瘍性病変は認められなかったが、非腫瘍性的変化として、肺胞組織球症 (雌 150mg/kg 以上)、腎症 (雌 150mg/kg 以上)、びまん性の副腎皮質肥大 (500mg/kg 以上) を有する動物数の増加が認められた。しかしながら、申請者は、いずれも自然発生的に認められる変化又は本薬の薬理作用による変化であると判断している。その他、直腸陰窩グレード¹³⁾ の増加 (500mg/kg 以上) が認められたが、結腸陰窩グレード¹⁴⁾ に著変は認められず、剖検や病理組織学的検査において、直腸に本薬投与に関連した過形成や

¹³⁾ 直腸陰窩における上皮細胞増殖能に関するグレード (0~6) を PCNA 免疫染色により評価したもの

¹⁴⁾ 結腸陰窩における上皮細胞増殖能に関するグレード (0~6) を PCNA 免疫染色により評価したもの

腫瘍性変化等が認められなかったことから、申請者は、直腸における発がんの可能性は低いと判断している。

以上より、申請者は、本試験においてがん原性は認められないと判断している。

へ-5 生殖発生毒性試験（資へ-15～20、参へ-13）

ラットを用いた受胎能及び生殖能に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた周産期及び授乳期への影響を検討する試験が実施された（表 26）。本薬の未粉碎結晶投与時に認められた脳室拡張について、申請者は、所見を有した胎児は 1 例及び発現頻度 0.5%であり、当該試験の施設背景値（発現例数 0～2 例、発現頻度 0～1.8%）の範囲内であったことから自然発生性の変化と考えられること、並びに他の生殖発生毒性試験においてはいずれの投与量でも胎児に同様の所見は認められなかったことから、本薬投与と脳室拡張の関連はないと判断した。

表 26 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	資料番号
受胎能及び生殖能	雌雄ラット (Fü-albino)	経口	雄：交配 70 日前～交配期間中 雌：交配 14 日前から妊娠期間中又は離乳まで	0 ^{a)} 、25、100、400	親動物 ≥100：血中トリグリセリド増加 (雄) 400：交配前期間 (投与 2～10 週) の体重増加抑制 (雄) 出生児：なし	親動物 (一般毒性)：25 (雄)、400 (雌) 親動物 (生殖能)、出生児：400	資へ-15
胚・胎児発生	妊娠ラット (Fü-albino)	経口	妊娠 6～15 日目 帝王切開：妊娠 20 日	0 ^{a)} 、50、200、800 ^{b)}	母動物：なし 胚・胎児 ≥200：脳室拡張 800：吸収胚率の増加	母動物：800 胚・胎児発生：200	資へ-16
	妊娠ラット (Fü-albino) (追加試験)	経口	妊娠 6～15 日目 帝王切開：妊娠 20 日	0 ^{c)} 、800 ^{d)}	なし	母動物：800 胚・胎児発生：800	資へ-17
	妊娠ラット (CD)	経口	妊娠 6～15 日目 帝王切開：妊娠 20 日	0 ^{c)} 、50、200、800 ^{e)}	なし	母動物：800 胚・胎児発生：800	資へ-18 参へ-13
	妊娠ウサギ (Swiss hare)	経口	妊娠 6～18 日目 帝王切開：妊娠 29 日	0 ^{f)} 、100、300、800	なし	母動物：800 胚・胎児発生：800	資へ-19
周産期及び授乳期	妊娠ラット (Fü-albino)	経口	妊娠 15 日目～授乳 22 日目	0 ^{a)} 、25、100、400	母動物 400：妊娠後期～授乳期の体重増加抑制 出生児 400：授乳期の体重増加抑制	母動物 (一般毒性)：100 母動物 (生殖能)：400 出生児：100	資へ-20

- a) カルボキシメチルセルロースナトリウム (0.5%)、Tween 80 (0.4%)、ベンジルアルコール (0.5%)、塩化ナトリウム (0.9%) を含む蒸留水
 b) 本試験では本薬の未粉碎結晶が使用された。
 c) カルボキシメチルセルロースナトリウム (0.25%)、Tween80 (0.4%)、ベンジルアルコール (0.5%)、塩化ナトリウム (0.9%) を含む蒸留水
 d) 本試験では本薬の粉碎末が使用された。
 e) 本試験では本薬の未粉碎結晶及び粉碎末が使用された。
 f) ナタネ油

へ-6 抗原性試験 (資へ-21)

雄性 Hartley モルモットに本薬 30mg 又は本薬-モルモット血清アルブミン混合物 1mg を 2 週間間隔で 3 回皮内投与する能動全身アナフィラキシー試験及び受身皮膚アナフィラキシー試験により、本薬の抗原性を検討した結果、両試験において本薬の抗原性は認められなかった。

へ-7 その他の毒性試験

へ-7-1 高脂肪食摂取動物の結腸粘膜に及ぼす影響 (資へ-22、23、参へ-15～19)

マウス及びラットを用いたがん原性試験において結腸 PCNA 標識率の増加及び結腸又は直腸陰窩グレードの増加が認められたことから、結腸粘膜上皮の増殖への本薬の影響を検討する試験が実施された。雄性又は雌雄 Wistar ラットに本薬 0.6～7.5mg/g (餌中脂肪 1g あたり) 又

は 70～560ppm を含有する高脂肪低カルシウム食を 9～10 日間又は 3～4 週間混餌投与したとき、3 週間投与試験を除き、結腸粘膜上皮の増殖亢進を示唆する変化が認められた。また、雌雄 Wistar ラットに本薬 70～280ppm を含有する高脂肪低カルシウム食を 9 カ月間混餌投与したとき、1 陰窩当たりの平均細胞数の増加が認められた。しかしながら、これらの変化については、組織学的に顕著な細胞増生を示すものではなく、休薬後に回復傾向を示すことが確認された。

申請者は、結腸粘膜上皮の増殖について、本薬の脂肪吸収阻害作用により、腸管内容物として脂肪及び脂肪酸などの脂質が増加し、腸内環境の変化が粘膜上皮を刺激したことによるものであり、一過性かつ可逆的な変化であったことから、ヒト腸管内の粘膜上皮において腫瘍性病変を生じる可能性は低いと判断している。

へ-7-2 類縁物質の毒性試験（資へ-24～29、参へ-20～23）

原薬中の類縁物質（類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質H* 及び 類縁物質D*）及び剤中の類縁物質（類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質E* 及び 類縁物質F*）について、安全性の確認が必要とされる閾値（原薬 0.15%、製剤 0.2%）を超える規格が設定されたこと、出発物質由来の化合物である 類縁物質G* について、理論上最大 0.2%まで含まれ得ることから、これらの類縁物質について安全性評価が実施された（表 27）。

なお、類縁物質H* はマウス 2 年間経口投与がん原性試験（へ-4-1、参へ-9、10）に使用された本薬に 0.01%、類縁物質D* は妊娠ラットにおける周産期及び授乳期投与試験（へ-5、資へ-20）に使用された本薬に 0.08%、類縁物質E* は、ラット 2 年間経口投与がん原性試験（へ-4-2、参へ-11、12）に使用された本薬 4 ロットのうち 1 ロットに 0.06%、類縁物質G* はマウス及びラット 2 年間経口投与がん原性試験（へ-4-1、2、参へ-9～12）に使用された本薬に 0.04～0.08%、それぞれ含有されており、これらの試験における無毒性量から算出された各類縁物質の無毒性量はそれぞれ 0.15mg/kg、0.08mg/kg、 mg/kg、0.06mg/kg であり、ヒトで想定される最大投与量のそれぞれ 25 倍、13 倍、10 倍、10 倍であった。

表 27 類縁物質の毒性試験の概略

試験の種類	試験系	投与経路 投与期間 処置方法	類縁物質の 投与量 (mg/kg)	主な所見	試験結果	資料 番号
類縁物質A*、類縁物質B*						
反復投与毒性	雌雄ラット (CD)	経口 13 週間	0、0.45、4.5 ^{a)}	0: 血小板数高値、カルシウム低値、ALP 活性減少 (雄)、尿素窒素の高値 (雄) ≥0: 摂餌量の高値、平均血小板容積の低値、体重増加量の低値 (雄)、APTT の延長 (雄)、PT の延長 (雄)、トリグリセリド低値 (雄) ≥0.45: 全身の粗毛 45: 血小板数高値、カルシウム低値、体重増加量の低値 (雌) ALP 活性減少 (雄)、尿素窒素の高値 (雄)	無毒性量 4.5 mg/kg	資へ-24

*新薬承認情報提供時に置換

試験の種類	試験系	投与経路 投与期間 処置方法	類縁物質の 投与量 (mg/kg)	主な所見	試験結果	資料 番号
生殖発生毒性 (胚・胎児発生)	妊娠ラット (Wistar)	経口 妊娠 6～15 日 目	0、0.45、4.5 ^{a)}	なし	無毒性量 母動物： 4.5mg/kg 母動物(生殖 能)、胎児： 4.5mg/kg	資へ-25
復帰突然変異	ネズミチフス菌： TA97、TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 大腸菌：WP2uvrA	プレート法 S9-/+ プレインキ ュベーション法 S9-/+	0 ^{b)} 、25、100、 400µg/plate (各 類縁物質を 3.0%含む本薬 含量)		陰性	資へ-26
染色体異常	ヒト末梢血リンパ 球	S9-	0 ^{c)} 、100、 200µg/mL (各 類縁物質を 3.0%含む本薬 含量)		陰性	資へ-27
		S9+	0 ^{c)} 、2500、 5,000µg/mL (各類縁物質 を 3.0%含む本 薬含量)			
類縁物質C*						
単回投与毒性	雌雄ラット (Wistar)	経口、単回	2,000mg/kg	なし	概略の致死量 >2,000mg/kg	資へ-28
反復投与毒性	雌雄ラット (WIST)	経口 28日間	0 ^{d)} 、50、200、 1,000mg/kg	1,000：摂餌量高値、総タンパク及 びグロブリン高値(雄)、尿量高値 (雄)、尿比重及び尿浸透圧低値 (雄)、肝相対重量の高値及び絶対 重量の高値傾向(雄)、腎臓皮質の 近位尿細管上皮細胞における硝子 滴沈着の程度及び頻度の増加 (雄)、赤血球数、ヘモグロビン濃 度及びヘマトクリット値高値 (雌)、尿素及び尿酸高値(雌)	無毒性量 雄：200mg/kg 雌：1,000mg/kg	参へ-20
類縁物質H*						
単回投与毒性	雌雄ラット (Fü-albino)	経口 単回	0 ^{e)} 、1,000mg/kg	なし	概略の致死量 >1,000mg/kg	参へ-21
類縁物質D*						
単回投与毒性	雌雄ラット (Wistar)	経口 単回	2,000mg/kg	なし	概略の致死量 >2,000mg/kg	資へ-29
類縁物質F*						
単回投与毒性	雌雄マウス (MORO)	静脈内 単回	31.5 500mg/kg	500：死亡	概略の致死量 >250mg/kg <500mg/kg	参へ-22
	雌雄マウス (MORO)	経口 単回	250、500、 1,000、2,000、 4,000mg/kg	≥250：筋緊張及び運動量の増加、 反応性の亢進 ≥2,000：運動量及び立ち上がり行 動の低下 4,000：ワイヤー・ハンゲテストで 異常	概略の致死量 >4,000mg/kg	
原薬及び製剤中 8 類縁物質						
<i>in silico</i> 変異原性予測					なし	参へ-23

a) それぞれ本薬 150、15、150mg/kg と投与された。

b) ジメチルスルホキシド 100µL/plate

c) ジメチルスルホキシド

d) コーン油

e) カルボキシメチルセルロースナトリウム (0.5%)、Tween 80 (0.4%)、ベンジルアルコール (0.5%)、を含む 0.9%塩化ナトリウム水溶液

*新薬承認情報提供時に置換

申請者は、類縁物質の安全性について、以下の理由から、ヒトに対する使用において大きな問題が生じる可能性は低いと判断している。

- 安全性の確認が必要とされる閾値（原薬 0.15%、製剤 0.2%）を超える規格が設定された、または理論上閾値を超える量が含まれ得る原薬及び製剤の類縁物質 8 成分のうち、6 成分（類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質H*、類縁物質E* 及び類縁物質G*）について、反復投与時の毒性を評価した結果、その無毒性量とヒトで想定される最大投与量から、ヒトにおける安全性に問題はないと考えられたこと。
- 他の類縁物質 2 成分（類縁物質D* 及び 類縁物質F*）について、反復投与時の毒性について検討されていないが、ラットにおける周産期及び授乳期投与試験（類縁物質D*）やマウスにおける単回経口及び静脈内投与毒性試験（類縁物質F*）において重篤な毒性を示さなかったこと。
- 遺伝毒性試験を実施した 2 成分（類縁物質A* 及び 類縁物質B*）の評価結果にて陽性は認められなかったこと。
- 遺伝毒性試験を実施しなかった 6 成分のうち、類縁物質H*、類縁物質E* 及び 類縁物質G* については、本薬のがん原性試験に使用された被験物質に含まれており、発がん性が認められなかった用量における各類縁物質の換算量はそれぞれ 0.15mg/kg、0.6mg/kg、0.4mg/kg であり、ヒトで想定される最大摂取量の 25 倍以上であり、発がん性のないことを示す十分なデータが存在する Class 5 に該当した。また、類縁物質C*、類縁物質D* 及び 類縁物質F* については、*in silico* 変異原性予測によるクラス分類の結果、警告構造を有しない Class 5 又は本薬と同じ警告構造のみを有する Class 4 に該当した。以上より、これら 6 成分は、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号、ICH M7 ガイドライン）における「非変異原性不純物」に該当すると判断したこと。
- 全 8 成分について、ICH M7 ガイドラインに基づくがん原性及び変異原性のデータベースによる既知情報の確認並びに構造活性相関による *in silico* 変異原性予測を行った結果、変異原性の懸念がないことが確認されたこと。

ト. 臨床試験に関する資料

本申請に際し、有効性及び安全性に関する資料として、主に表 28 に示す臨床試験成績が提出された。

*新薬承認情報提供時に置換

表 28 主な臨床試験の概要

実施地域	試験名	対象被験者	用法・用量の概略	投与例数
日本	探索試験	内臓脂肪が過剰蓄積した者	①30mg 群：本薬 30mg を TID 12 週間 ②60mg 群：本薬 60mg を TID 12 週間	①10 例 ②10 例
日本	用量設定試験	内臓脂肪が過剰蓄積した者	①30mg 群：本薬 30mg を TID 24 週間 ②60mg 群：本薬 60mg を TID 24 週間 ③プラセボ群：プラセボを TID 24 週間	①120 例 ②120 例 ③120 例
日本	検証試験	内臓脂肪が過剰蓄積した者	①本剤群：本剤（本薬 60mg）を TID 24 週間 ②プラセボ群：プラセボを TID 24 週間	①100 例 ②100 例
日本	長期投与試験	内臓脂肪が過剰蓄積した者	本剤（本薬 60mg）を TID 52 週間	120 例
日本	一般臨床試験	内臓脂肪が過剰蓄積した者	本剤（本薬 60mg）を TID 24 週間	100 例

ト-1 探索試験（資ト-8）

内臓脂肪が過剰蓄積¹⁵⁾した日本人〔目標例数 20 例（各群 10 例）〕を対象に、基礎療法併用時の本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30 又は 60mg TID を食事中又は食後 1 時間以内に 12 週間経口投与することと設定された。基礎療法として、摂取エネルギーの削減、運動に取り組むこととし、また、交付される生活習慣日誌及び食事日誌に、体重、摂取エネルギー削減達成度、運動、並びに食事の内容及び量を記載することとされた。

治験薬が投与された 20 例（各群 10 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（PPS）であった。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与 12 週時における内臓脂肪面積変化率及び体重変化率は表 29 のとおりであった。

表 29 治験薬投与 12 週時における内臓脂肪面積変化率及び体重変化率（PPS）

評価項目	評価時期	30mg 群 (10 例)	60mg 群 (10 例)
内臓脂肪面積	投与開始時 ^{a)} (cm ²)	129.96±31.79	123.14±21.66
	投与 12 週時 ^{a)} (cm ²)	121.72±29.05	109.91±17.10
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]	-5.15 [-15.29, 4.99]	-10.07 [-16.76, -3.39]
体重	投与開始時 ^{a)} (kg)	76.72±13.60	77.57±9.03
	投与 12 週時 ^{a)} (kg)	75.23±13.47	75.70±8.96
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]	-1.94 [-3.04, -0.84]	-2.42 [-3.70, -1.14]

a) 平均値±標準偏差

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、30mg 群 10.0%（1/10 例）、60mg 群 30.0%（3/10 例）に、副作用¹⁶⁾（臨床検査値異常変動を含む）は、30mg 群 10.0%（1/10 例）、60mg 群 30.0%（3/10 例）に、それぞれ認められた。認められた事象は表 30 のとおりであった。

¹⁵⁾ スクリーニング開始時及び治験薬投与開始時における腹部 CT 検査にて内臓脂肪面積が 100.0cm²以上の者

¹⁶⁾ 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

表 30 いずれかの群で認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	30mg 群 (10 例)	60mg 群 (10 例)	30mg 群 (10 例)	60mg 群 (10 例)
全体	1 (10.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)
便を伴う放屁	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
脂肪便	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
腹部膨満	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0
油性排泄物	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
歯周病	0	1 (10.0)	0	0
カロチン減少	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
ビタミン A 減少	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
ビタミン D 減少	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)

例数 (%)

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験では、PPS 20 例のうちリバウンド確認期間への移行条件¹⁷⁾ を満たさなかった 1 例を除く 19 例 (30mg 群 10 例、60mg 群 9 例) が 12 週間のリバウンド確認期間に移行、18 例 (30mg 群 9 例、60mg 群 9 例) がリバウンド確認期間を完了した。

30mg 群における投与開始時からの体重変化率は、治験薬投与 12 週時で $-2.10 \pm 1.59\%$ 及びリバウンド確認期間 12 週時で $-0.51 \pm 3.47\%$ 、60mg 群における投与開始時からの体重変化率は、治験薬投与 12 週時で $-2.86 \pm 1.19\%$ 及びリバウンド確認期間 12 週時で $-2.48 \pm 3.00\%$ であり、増加傾向が認められた。なお、申請者は、60mg 群は 30mg 群よりリバウンド確認期間において投与終了時の体重が維持されており、1 回 60mg 投与は 30mg 投与よりリバウンドしにくいことが示唆されたと考察している。

ト-2 用量設定試験 (資ト-9)

内臓脂肪が過剰蓄積¹⁵⁾ した日本人 [目標例数 360 例 (各群 120 例)] を対象に、基礎療法併用時の本薬の至適用量を検討することを目的として、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 30、60mg 又はプラセボ TID を食事中又は食後 1 時間以内に 24 週間経口投与することと設定された。基礎療法として、摂取エネルギーの削減、運動に取り組むこととし、また、交付される生活習慣日誌及び食事日誌に、体重、摂取エネルギー削減達成度、運動、並びに食事の内容及び量を記載することとされた。

無作為化され、治験薬が投与された 360 例 (各群 120 例) 全例が安全性解析対象集団であ

¹⁷⁾ 治験薬投与 12 週時の体重が、治験薬投与開始時の体重よりも減少した場合と設定され、体重が不変又は増加した場合並びに中止又は脱落した場合はリバウンド確認期間へ移行しないこととされた。

り、このうち、317例（30mg群104例、60mg群106例、プラセボ群107例）¹⁸⁾が有効性解析対象集団（PPS）であった。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与24週時における体重変化率は表31のとおりであった。

表31 治験薬投与24週時における体重変化率（PPS）

評価時期	30mg群 (104例)	60mg群 (106例)	プラセボ群 (107例)
投与開始時 ^{a)} (kg)	79.45±9.81	79.20±10.42	78.54±10.11
投与24週時 ^{a)} (kg)	78.07±9.92	76.78±10.58	77.81±10.17
変化率 (%) [両側95%信頼区間]	-1.75 [-2.26, -1.24]	-3.09 [-3.68, -2.50]	-0.91 [-1.44, -0.38]
変化率のプラセボ群との群間差 [両側95%信頼区間]	-0.84 [-1.61, -0.08]	-2.17 [-2.93, -1.41]	

a) 平均値±標準偏差

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、30mg群49.2%（59/120例）、60mg群60.0%（72/120例）、プラセボ群35.8%（43/120例）に、副作用¹⁶⁾（臨床検査値異常変動を含む）は、30mg群23.3%（28/120例）、60mg群42.5%（51/120例）に、それぞれ認められた。プラセボ群では副作用¹⁶⁾は認められなかった。認められた主な事象は表32のとおりであった。

¹⁸⁾ 除外理由は以下のとおりである（重複あり）。

中止・脱落例21例、不遵守例（投与期間が176日以上）3例、データ採択範囲外（24週時、中止時）11例、併用禁止薬剤の使用2例、体重の測定時刻が投与開始時の±2時間以外（中止時）1例、投与期間の体重未測定日の割合が20%以上2例、投与期間の摂取エネルギー削減を試みなかった日の割合が20%以上2例、治験薬の累積服薬率が90%未満9例、累積服薬率不明2例、来院間の服薬率が90%未満（24週時、中止時）11例、主要評価項目（体重）が不明又は欠測（中止時）4例、投与期間の摂取エネルギー削減を試みなかった日、体重未測定日の割合が不明2例、制限事項の不遵守3例、24週時点で症例報告書上に体重に影響を及ぼす可能性のあるコメントが記載されている症例10例、生活習慣を改善する意志がないと判断され中止となった症例1例、24週時点で生活習慣に変化があった可能性のある症例1例、有効性に関するデータなし1例

表 32 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	30mg 群 (120 例)	60mg 群 (120 例)	プラセボ群 (120 例)	30mg 群 (120 例)	60mg 群 (120 例)	プラセボ群 (120 例)
全体	59 (49.2)	72 (60.0)	43 (35.8)	28 (23.3)	51 (42.5)	0
便失禁	1 (0.8)	2 (1.7)	0	1 (0.8)	2 (1.7)	0
油の漏れ	7 (5.8)	14 (11.7)	0	7 (5.8)	14 (11.7)	0
便を伴う放屁	14 (11.7)	33 (27.5)	0	14 (11.7)	33 (27.5)	0
油性排泄物	0	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)	0
脂肪便	1 (0.8)	4 (3.3)	0	1 (0.8)	4 (3.3)	0
水様便	3 (2.5)	0	0	1 (0.8)		0
軟便	0	2 (1.7)	0	0	1 (0.8)	0
腹部膨満	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)	0	0
齲歯	2 (1.7)	3 (2.5)	2 (1.7)	0	0	0
痔核	2 (1.7)	0	0	2 (1.7)	0	0
肝機能異常	0	1 (0.8)	2 (1.7)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	2 (1.7)	0	0	0
胃腸炎	2 (1.7)	1 (0.8)	4 (3.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	16 (13.3)	13 (10.8)	14 (11.7)	0	0	0
咽頭炎	0	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0
靭帯捻挫	2 (1.7)	3 (2.5)	2 (1.7)	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	0	0	0
背部痛	4 (3.3)	1 (0.8)	3 (2.5)	0	0	0
γ-GTP 増加	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
白血球数増加	1 (0.8)	2 (1.7)	0	0	0	0
ビタミン E 減少	2 (1.7)	1 (0.8)	0	2 (1.7)	1 (0.8)	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例（虫垂炎及び脊柱損傷各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

ト-3 検証試験（資ト-10）

内臓脂肪が過剰蓄積した日本人 [目標例数 200 例（各群 100 例）¹⁹⁾] を対象に、基礎療法併用時の本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

なお、本試験において、内臓脂肪の過剰蓄積の指標として、組み入れ基準に「ウエスト周囲長が、男性の場合 85cm 以上、女性の場合 90cm 以上の者」が設定された。申請者は、その設定根拠として、「メタボリックシンドローム診断基準」(日本内科学会雑誌 2005; 94(4): 794-809) 等において、内臓脂肪過剰蓄積のカットオフ値として「腹囲：男性 85cm、女性 90cm 以上」が設定されていることを説明している。

用法・用量は、本剤 60mg 又はプラセボ TID を食事中又は食後 1 時間以内に 24 週間経口投与することと設定された。基礎療法として、治験薬投与開始 12 週前からリバウンド確認期間終了まで継続して摂取エネルギーの削減、運動に取り組むこととし、また、交付される生活習慣日誌及び食事日誌に、体重、摂取エネルギー削減達成度、運動、並びに食事の内容及び量を

¹⁹⁾ 用量設定試験（ト-2 参照）より、最終評価時における内臓脂肪面積変化率をプラセボ群で■■■%、本薬群で■■■%、共通の標準偏差を■■■%と仮定し、ウエスト周囲長変化率をプラセボ群で■■■%、本薬群で■■■%、共通の標準偏差を■■■%と仮定した場合、検出力を 80%確保するための被験者数として 1 群 85 例と算出され、解析除外等を 15%程度考慮し、目標例数を 1 群 100 例と設定した。なお、2 つの主要評価項目を同時に検証するため、多重性の問題は生じない。

記載することとされた。

無作為化され、治験薬が投与された 200 例（各群 100 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団（FAS）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、最終評価時（治験薬投与期間における、治験薬投与後の利用可能な最終データ）における内臓脂肪面積変化率及びウエスト周囲長変化率は表 33 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群に対して有意に減少した。また、副次評価項目のうち、体重変化率及び BMI 変化率は表 34 のとおりであった。

表 33 最終評価時における内臓脂肪面積変化率及びウエスト周囲長変化率（FAS）

評価項目	評価時期	本剤群 (100 例)	プラセボ群 (100 例)
内臓脂肪面積	投与開始時 ^{a)} (cm ²)	121.54±33.90 (100 例)	133.03±42.19 (98 例)
	最終評価時 ^{a)} (cm ²)	105.31±37.73 (94 例)	124.28±40.31 (97 例)
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]	-13.50 [-16.53, -10.48] (94 例)	-5.45 [-8.42, -2.47] (97 例)
	変化率のプラセボ群との群間差 [両側 95%信頼区間]	-8.06 [-12.27, -3.84]	
	p 値 ^{b)}	p<0.001	
ウエスト周囲長	投与開始時 ^{a)} (cm)	97.64±7.06 (100 例)	97.40±6.45 (98 例)
	最終評価時 ^{a)} (cm)	95.16±7.82 (99 例)	95.86±6.49 (98 例)
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]	-2.51 [-3.01, -2.00] (99 例)	-1.55 [-2.07, -1.03] (98 例)
	変化率のプラセボ群との群間差 [両側 95%信頼区間]	-0.95 [-1.67, -0.24]	
	p 値 ^{b)}	p=0.010	

a) 平均値±標準偏差

b) 2 標本 t 検定

表 34 最終評価時における体重変化率及び BMI 変化率（FAS）

評価項目	評価時期	本剤群 (100 例)	プラセボ群 (100 例)
体重	投与開始時 ^{a)} (kg)	80.38±10.04 (100 例)	78.59±8.68 (98 例)
	最終評価時 ^{a)} (kg)	78.24±10.35 (99 例)	77.61±8.63 (98 例)
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]	-2.79 [-3.38, -2.20] (99 例)	-1.22 [-1.77, -0.67] (98 例)
	変化率のプラセボ群との群間差 [両側 95%信頼区間]	-1.57 [-2.38, -0.76]	
	p 値 ^{b)}	p<0.001	
BMI	投与開始時 ^{a)} (kg/cm ²)	27.47±2.75 (100 例)	27.11±2.50 (98 例)
	最終評価時 ^{a)} (kg/cm ²)	26.68±2.88 (99 例)	26.77±2.52 (98 例)
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]	-2.80 [-3.40, -2.21] (99 例)	-1.22 [-1.78, -0.67] (98 例)
	変化率のプラセボ群との群間差 [両側 95%信頼区間]	-1.58 [-2.39, -0.77]	
	p 値 ^{b)}	p<0.001	

a) 平均値±標準偏差

b) 2 標本 t 検定

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 58.0%（58/100 例）、プラセボ群 32.0%（32/100 例）に、副作用¹⁶⁾（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群 45.0%（45/100 例）、プラセボ群 11.0%（11/100 例）に、それぞれ認められた。認められた事象は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (100 例)	プラセボ群 (100 例)	本剤群 (100 例)	プラセボ群 (100 例)
全体	58 (58.0)	32 (32.0)	45 (45.0)	11 (11.0)
便失禁	4 (4.0)	0	4 (4.0)	0
油の漏れ	20 (20.0)	3 (3.0)	20 (20.0)	3 (3.0)
便を伴う放屁	21 (21.0)	1 (1.0)	21 (21.0)	1 (1.0)
切迫排便	4 (4.0)	2 (2.0)	4 (4.0)	2 (2.0)
油性排泄物	6 (6.0)	0	6 (6.0)	0
脂肪便	5 (5.0)	1 (1.0)	5 (5.0)	1 (1.0)
水様便	6 (6.0)	5 (5.0)	5 (5.0)	4 (4.0)
排便回数増加	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0
軟便	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0
排便回数減少	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
腹部不快感	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
腹部膨満	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
腹痛	3 (3.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
口唇炎	1 (1.0)	0	0	0
齦歯	1 (1.0)	0	0	0
口内炎	1 (1.0)	0	0	0
頭位性回転性めまい	0	1 (1.0)	0	0
倦怠感	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
発熱	1 (1.0)	0	0	0
気管支炎	1 (1.0)	0	0	0
結膜炎	1 (1.0)	0	0	0
毛包炎	1 (1.0)	0	0	0
胃腸炎	1 (1.0)	0	0	0
歯肉炎	1 (1.0)	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.0)	0	0	0
歯冠周囲炎	1 (1.0)	0	0	0
咽頭炎	1 (1.0)	0	0	0
扁桃炎	1 (1.0)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	13 (13.0)	10 (10.0)	0	0
靭帯捻挫	1 (1.0)	0	0	0
橈骨骨折	0	1 (1.0)	0	0
肛門損傷	0	1 (1.0)	0	0
関節痛	0	1 (1.0)	0	0
背部痛	1 (1.0)	6 (6.0)	0	0
結腸癌	0	1 (1.0)	0	0
尿管結石症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
ざ瘡	0	1 (1.0)	0	0
皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0
湿疹	1 (1.0)	0	0	0
ばら色秕糠疹	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
皮膚臭異常	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)
蕁麻疹	1 (1.0)	0	0	0
肝機能検査異常	2 (2.0)	0	2 (2.0)	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、プラセボ群 1 例 (結腸癌) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、プラセボ群 2 例 (結腸癌及び橈骨骨折各 1 例) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本試験では、190 例 (本剤群 94 例、プラセボ群 96 例) が 24 週間の治験薬投与期間を完了

し、そのうちリバウンド確認期間への移行条件²⁰⁾を満たさなかった 32 例を除く 158 例（本剤群 82 例、プラセボ群 76 例）が 12 週間のリバウンド確認期間に移行、156 例（本剤群 81 例、プラセボ群 75 例）がリバウンド確認期間を完了した。

リバウンド確認期間に移行した被験者における、治験薬投与開始時、24 週時及びリバウンド確認期間 12 週時のウエスト周囲長、体重及び BMI は表 36 のとおりであり、本剤群及びプラセボ群のいずれも、リバウンド確認期間 12 週時のウエスト周囲長、体重及び BMI に増加傾向が認められた。

表 36 リバウンド確認期間 12 週時におけるウエスト周囲長、体重及び BMI

評価項目	評価時期	本剤群		プラセボ群	
ウエスト周囲長 (cm)	投与開始時	75 例	97.24±6.89	73 例	97.39±6.62
	投与 24 週時		94.19±7.52		95.05±6.37
	リバウンド 12 週時		95.31±7.68		95.37±6.53
体重 (kg)	投与開始時	75 例	80.23±9.74	74 例	78.46±8.78
	投与 24 週時		77.45±9.95		76.93±8.52
	リバウンド 12 週時		78.65±10.41		77.15±8.41
BMI (kg/cm ²)	投与開始時	75 例	27.21±2.68	74 例	27.03±2.62
	投与 24 週時		26.25±2.76		26.49±2.53
	リバウンド 12 週時		26.65±2.85		26.59±2.59

平均値±標準偏差

ト-4 長期投与試験 (資ト-11)

内臓脂肪が過剰蓄積²¹⁾した日本人（目標例数 120 例）を対象に、基礎療法併用時における本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 60mg TID を食事中又は食後 1 時間以内に 52 週間経口投与することと設定された。基礎療法として、摂取エネルギーの削減、運動に取り組むこととし、また、交付される生活習慣日誌及び食事日誌に、体重、摂取エネルギー削減達成度、運動、並びに食事の内容及び量を記載することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 120 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団 (FAS) であった。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬投与 52 週時における内臓脂肪面積変化率及びウエスト周囲長変化率は表 37 のとおりであった。また、副次評価項目のうち、体重変化率及び BMI 変化率は表 38 のとおりであった。

²⁰⁾ 治験薬投与 24 週時のウエスト周囲長が、治験薬投与開始時のウエスト周囲長よりも減少した場合と設定され、ウエスト周囲長が不変又は増加した場合並びに中止した場合はリバウンド確認期間へ移行しないこととされた。

²¹⁾ スクリーニング開始時及び治験薬投与開始時におけるウエスト周囲長が、男性の場合 85cm 以上、女性の場合 90cm 以上の者

表 37 治験薬投与 52 週時における内臓脂肪面積変化率及びウエスト周囲長変化率 (FAS)

評価項目	評価時期	
内臓脂肪面積	投与開始時 ^{a)} (cm ²)	130.90±40.13 (120 例)
	投与 52 週時 ^{a)} (cm ²)	103.01±42.42 (108 例)
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]	-21.52 [-25.27, -17.76] (108 例)
ウエスト周囲長	投与開始時 ^{a)} (cm)	96.86±6.03 (120 例)
	投与 52 週時 ^{a)} (cm)	92.56±7.79 (108 例)
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]	-4.89 [-5.79, -4.00] (108 例)

a) 平均値±標準偏差

表 38 治験薬投与 52 週時における体重変化率及び BMI 変化率 (FAS)

評価項目	評価時期	
体重	投与開始時 ^{a)} (kg)	78.25±8.75 (120 例)
	投与 52 週時 ^{a)} (kg)	74.25±9.50 (108 例)
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]	-5.36 [-6.47, -4.26] (108 例)
BMI	投与開始時 ^{a)} (kg/cm ²)	27.16±2.64 (120 例)
	投与 52 週時 ^{a)} (kg/cm ²)	25.80±3.05 (108 例)
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]	-5.35 [-6.45, -4.24] (108 例)

a) 平均値±標準偏差

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 75.0%（90/120 例）に、副作用¹⁶⁾（臨床検査値異常変動を含む）は 60.8%（73/120 例）に、それぞれ認められた。認められた事象は表 39 のとおりであった。

表 39 認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象 (120 例)	副作用 (120 例)
全体	90 (75.0)	73 (60.8)
便失禁	8 (6.7)	8 (6.7)
油の漏れ	41 (34.2)	41 (34.2)
便を伴う放屁	28 (23.3)	28 (23.3)
切迫排便	5 (4.2)	5 (4.2)
油性排泄物	4 (3.3)	4 (3.3)
脂肪便	11 (9.2)	11 (9.2)
水様便	6 (5.0)	6 (5.0)
排便回数増加	3 (2.5)	3 (2.5)
軟便	3 (2.5)	3 (2.5)
排便回数減少	3 (2.5)	3 (2.5)
腹部不快感	1 (0.8)	0
腹部膨満	2 (1.7)	1 (0.8)
腹痛	3 (2.5)	3 (2.5)
齲歯	2 (1.7)	0
鼓腸	1 (0.8)	1 (0.8)
胃炎	1 (0.8)	1 (0.8)
歯痛	1 (0.8)	0
大腸ポリープ	1 (0.8)	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.8)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.8)	0
肝機能異常	2 (1.7)	2 (1.7)
高ビリルビン血症	1 (0.8)	1 (0.8)
結膜炎	1 (0.8)	0
歯肉炎	1 (0.8)	0
伝染性単核症	1 (0.8)	0
インフルエンザ	2 (1.7)	0
咽頭炎	3 (2.5)	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	0

事象名	有害事象 (120例)	副作用 (120例)
足部白癬	1 (0.8)	0
扁桃炎	1 (0.8)	0
ウイルス性上気道感染	25 (20.8)	0
レンサ球菌感染	1 (0.8)	0
非定型マイコプラズマ 感染	1 (0.8)	0
損傷	1 (0.8)	0
靭帯捻挫	1 (0.8)	0
膝蓋骨骨折	1 (0.8)	0
顔面損傷	1 (0.8)	0
挫傷	3 (2.5)	0
創傷	1 (0.8)	0
靭帯損傷	1 (0.8)	0
高尿酸血症	1 (0.8)	1 (0.8)
背部痛	4 (3.3)	0
変形性関節症	1 (0.8)	0
関節周囲炎	2 (1.7)	0
脊椎分離	1 (0.8)	0
筋骨格硬直	1 (0.8)	0
腱痛	1 (0.8)	0
四肢腫瘤	1 (0.8)	0
頭痛	2 (1.7)	0
傾眠	1 (0.8)	0
うつ病	1 (0.8)	0
排尿困難	1 (0.8)	1 (0.8)
喘息	2 (1.7)	0
咳嗽	1 (0.8)	1 (0.8)
上気道の炎症	3 (2.5)	0
口腔咽頭痛	1 (0.8)	0
接触皮膚炎	1 (0.8)	0
湿疹	1 (0.8)	0
そう痒症	2 (1.7)	0
皮膚びらん	1 (0.8)	1 (0.8)
蕁麻疹	1 (0.8)	0
肝機能検査異常	3 (2.5)	1 (0.8)

例数 (%)

死亡に至った有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、2例（蕁麻疹及び大腸ポリープ各1例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本試験では、治験依頼者により適格性判定シートが作成され、薬剤師及び医師によりそれぞれ被験者の適格性の判定が行われた。その結果、薬剤師及び医師のいずれにおいても全例が適格と判定され、薬剤師及び医師による判定の一致率は100%（延べ241/241例）²²⁾であった。

ト-5 一般臨床試験（資ト-12）

内臓脂肪が過剰蓄積²³⁾した日本人（目標例数100例）を対象に、OTCとしての販売時を想定した状況下での本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験、並びに薬剤師及び被験者に対する情報提供資料及びチェックシートに関する理解度調査が実施

²²⁾ 同意を取得したものの、治験薬投与に至らなかった非登録症例を含む。

²³⁾ 治験薬投与開始時におけるウエスト周囲長が、男性の場合85cm以上、女性の場合90cm以上の者

された。

① 非盲検非対照試験

本試験における用法・用量は、本剤 60mg TID を食事中又は食後 1 時間以内に 24 週間経口投与することと設定された。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 100 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団 (FAS) であった。

有効性について、主要評価項目とされた、最終評価時 (治験薬投与期間における、治験薬投与後の利用可能な最終データ) における内臓脂肪面積変化率及びウエスト周囲長変化率は表 40 のとおりであった。

表 40 最終評価時における内臓脂肪面積変化率及びウエスト周囲長変化率 (FAS)

評価項目	評価時期	例数 (例)	
内臓脂肪面積	投与開始時 ^{a)} (cm ²)	97	134.37±40.14
	最終評価時 ^{a)} (cm ²)		111.67±39.31
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]		-16.56 [-19.84, -13.27]
ウエスト周囲長	投与開始時 ^{a)} (cm)	100	99.74±5.84
	最終評価時 ^{a)} (cm)		95.47±6.75
	変化率 (%) [両側 95%信頼区間]		-4.30 [-4.96, -3.64]

a) 平均値±標準偏差

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 37.0% (37/100 例) に、副作用¹⁶⁾ (臨床検査値異常変動を含む) は 23.0% (23/100 例) に、それぞれ認められた。認められた事象は表 41 のとおりであった。

表 41 認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象 (100 例)	副作用 (100 例)
全体	37 (37.0)	23 (23.0)
便失禁	4 (4.0)	4 (4.0)
油の漏れ	8 (8.0)	8 (8.0)
便を伴う放屁	6 (6.0)	6 (6.0)
切迫排便	1 (1.0)	1 (1.0)
脂肪便	5 (5.0)	5 (5.0)
水様便	1 (1.0)	1 (1.0)
排便回数増加	4 (4.0)	4 (4.0)
軟便	1 (1.0)	1 (1.0)
腹部膨満	1 (1.0)	1 (1.0)
気管支炎	3 (3.0)	0
胃腸炎	1 (1.0)	0
インフルエンザ	2 (2.0)	0
上気道感染	3 (3.0)	0
ウイルス性上気道感染	11 (11.0)	0
挫傷	1 (1.0)	0
石灰沈着性関節周囲炎	1 (1.0)	0
尿管結石症	1 (1.0)	0
皮膚乾燥	2 (2.0)	1 (1.0)
ALT 増加	2 (2.0)	2 (2.0)
脂質異常	1 (1.0)	1 (1.0)
ビタミン E 減少	2 (2.0)	2 (2.0)
ビタミン A 減少	1 (1.0)	1 (1.0)
肝機能検査値上昇	2 (2.0)	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験では、治験依頼者により適格性判定シートが作成され、薬剤師及び医師によりそれぞれ被験者の適格性及び治験継続の判定が行われた。その結果、薬剤師及び医師のいずれにおいても全例が適格と判定され、薬剤師の判定と医師による判定の一致率は100%（113/113例）であった。

また、本試験では、OTCとしての販売時を想定し、原則として薬剤師のみが情報提供資料に基づき生活習慣改善のサポートを実施し、そのサポートに対する被験者の生活習慣改善の取り組みの遵守状況として、摂取エネルギー削減に取り組むことができた日の割合が検討された。その結果、治験期間中に摂取エネルギー削減を試みなかった日が20%以上認められた被験者の割合は2.0%（2/100例）であり、殆どの被験者が薬剤師のサポートによって、生活習慣改善の取り組みを行うことが可能であることが示された。

② 理解度調査

非盲検非対照試験の治験協力者である薬剤師（40例）及び18歳以上の者（120例）を対象に、本剤についての情報提供資料及びチェックシートに関する理解度を調査し、当該内容の妥当性を確認することを目的とする試験が実施された。

評価項目は、薬剤師又は被験者向け情報提供資料及びチェックシートに関する理解度についての各設問の正解率とされた。

薬剤師を対象とした理解度調査について、情報提供資料及びチェックシートのいずれも正解率は全ての設問において90%以上であった。

一方、被験者を対象とした理解度調査について、情報提供資料及びチェックシートのいずれも一部で正解率が90%未満の設問があった。不正解の主な理由は、資料を見間違えたことによるもの、設問を読み間違えたことによるもの、記載箇所を見つけることができなかったことによるもの等であった。

申請者は、薬剤師の正解率が90%以上であることから、実際の販売状況下において使用者が誤った認識を持った場合であっても、薬剤師による適切な指導により、適正使用は可能であると考察している。

<審査の概略>

本審査では、本剤をOTCとして使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○規格及び試験方法について

原薬の純度試験（類縁物質）について、類縁物質のうち類縁物質C*の試験方法として、 が設定されている²⁴⁾。

²⁴⁾ 他に規格値が設定されている類縁物質 [類縁物質D*（出発物質）、類縁物質B*、類縁物質H*、類縁物質A*、類縁物質I*、その他の構造既知の類縁物質及び構造未知の類縁物質] については、液体クロマトグラフィーによる試験方法が設定されている。

申請者は、[REDACTED]を設定した経緯について、以下のように説明している。
海外における開発時点では [REDACTED]
[REDACTED]、適切な試験条件を見出すことができなかった。そのため、[REDACTED]による試験を設定し、各国で承認を得た。

本申請に際し [REDACTED]による試験方法の設定を再検討した。しかし、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 一方、[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

以上より、[REDACTED]による類縁物質C*の定量は困難と判断したこと、及び、
[REDACTED]による試験方法が各国で承認され、長年にわたり類縁物質C*の管理が行われていることから、類縁物質C*の試験方法として、[REDACTED]を設定することは適切と考える。

機構は、本試験方法の妥当性について、分析法バリデーション結果を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

類縁物質C*の試験方法は、標準溶液の[REDACTED]と比較して判定する方法であり、規格値上限は [REDACTED] %に相当する。[REDACTED]の分析法バリデーションでは、直線性、真度、併行精度及び範囲について検討した。[REDACTED]～[REDACTED] %の範囲において良好な直線性が得られた。真度について、[REDACTED]～[REDACTED] %の範囲で良好な結果が得られた。併行精度について、相対標準偏差は [REDACTED]～[REDACTED] %と大きかったものの、濃度に応じた [REDACTED] %が得られていたことから、許容できる結果が得られたと考える。したがって、[REDACTED]は類縁物質C*の試験方法として妥当であると考えます。

機構は、以下のとおり考える。

類縁物質の試験方法として、定量的試験を設定することが望ましい。しかしながら、類縁物質C*の試験方法として [REDACTED]が設定困難であったことを踏まえると、[REDACTED]
[REDACTED]を設定することはやむを得ない。

一方で、判定基準である [REDACTED] は [REDACTED] であることに加えて、[REDACTED]
[REDACTED] ことを踏まえると、規格適否の判定に先立ちシステム適合性に相当する検討を実施し、試験方法の成立を確認することが必要と判断し、申請者に検討を求めた。

申請者は、まず、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] %の4水準の標準溶液を調製し、その [REDACTED]
[REDACTED] ことを確認した後、試料溶液に含まれる類縁物質C*の量が規格値上限 ([REDACTED] %)を上回っていないことを判定する試験方法に変更すると回答した。

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、提出された試験成績及び以上の検討から、本剤の規格及び試験方法に特段の問題はないと判断した。

○安定性について

機構は、提出された試験成績から、本剤の安定性に特段の問題はないと判断した。

○薬理作用について

機構は、提出された試験成績から、本剤の薬理作用について特段の問題はないと判断した。

○吸収・分布・代謝・排泄について

申請者は、本薬の吸収について、以下のように説明している。

非臨床薬物動態試験成績から、各種動物において、本薬の消化管からの吸収率が低いこと、吸収過程においてその多くが代謝されることが示唆された。また、臨床薬理試験成績から、ヒトにおいても、本薬の吸収率は約 1%とほとんどが吸収されず、蓄積性も認められないことが示された。

申請者は、脂肪吸収抑制作用を有する本剤が脂溶性薬物の吸収に及ぼす影響について、以下のように説明している。

本剤の開発に際して実施した薬物相互作用試験において、本薬併用時と非併用時における脂溶性薬物²⁵⁾の PK パラメータを検討した (ホ-2-4 参照、表 42)。その結果、本薬併用時と非併用時の AUC の幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80~1.25 の範囲外²⁶⁾であったものは、アミオダロン、シクロスポリン及びグリブリドと、比較的脂溶性の高い薬物であった。一方、アミトリプチリン、アトルバスタチンのようなより脂溶性が高い薬物であっても、本薬との併用による PK パラメータへの影響が認められない薬物もあった。

²⁵⁾ アミオダロン、アミトリプチリン、アトルバスタチン、シクロスポリン、グリブリド、ベザフィブラート、ワルファリン、フェニトイン、ニフェジピン (非徐放性製剤及び徐放性製剤)、ロサルタン、ジゴキシン及びプラバスタチン。なお、ベザフィブラート及びニフェジピン (非徐放性製剤) については、最小二乗幾何平均の比は算出されていない。

²⁶⁾ 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」(平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 6 号) において、併用時及び非併用時の PK パラメーターの幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80~1.25 の場合、一般的に薬物動態学的な相互作用はないとされている。

表 42 脂溶性薬物の PK パラメータに及ぼす本薬の影響

併用薬	用法・用量		最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用/非併用)	
	併用薬	本薬	C _{max}	AUC
アミオダロン	1,200mg 単回	120mg TID	0.77 [0.58, 1.02]	0.73 [0.60, 0.90]
アミトリプチリン	25mg TID	120mg TID	0.94 [0.88, 1.00]	0.97 [0.93, 1.02]
アトルバスタチン	20mg QD	120mg TID	0.93 [0.79, 1.10]	1.05 [0.99, 1.11]
シクロスポリン	50mg BID	120mg TID	0.75 [0.64, 0.87]	0.67 [0.60, 0.75]
グリブリード	5mg 単回	80mg TID	1.06 [0.91, 1.23]	1.02 [0.80, 1.29]
ワルファリン	30mg 単回	120mg TID	S-ワルファリン	
			1.01 [0.93, 1.10]	1.00 [0.96, 1.05]
			R-ワルファリン	
			1.06 [0.99, 1.14]	0.99 [0.94, 1.05]
フェニトイン	300mg 単回	120mg TID	1.24 [1.06, 1.44]	1.00 [0.96, 1.05]
ニフェジピン (徐放性製剤)	60mg 単回	120mg TID	0.99 [0.82, 1.20]	0.97 [0.83, 1.13]
ロサルタン	50mg QD	120mg TID	0.97 [0.74, 1.28]	1.03 [0.93, 1.15]
ジゴキシシン	0.4mg 単回	120mg TID	0.95 [0.85, 1.05]	0.99 [0.85, 1.15]
プラバスタチン	40mg QD	120mg TID	1.09 [0.92, 1.36]	1.04 [0.95, 1.19]

シクロスポリン又はアミオダロンを本薬と併用したとき、非併用時と比べて発現割合が大きく増加した有害事象は、本薬投与に起因するものと思われる胃腸障害のみであった。また、本薬とアミオダロンを併用したとき、PR 間隔及びQTc への影響も認められたものの、アミオダロンの添付文書において、アミオダロンの投与中は頻回に患者の状態を観察し、脈拍、血圧、心電図検査等を定期的実施することが注意喚起されており、アミオダロンの投与量は、通常、個々の患者での薬効発現をモニタリングしながら調整されることから、本薬との併用に伴ってアミオダロンの投与量の調整を行う必要性は低いと考える。ただし、試験結果を踏まえ、本剤の添付文書、情報提供資料等において、アミオダロンを服用している者は、本剤の使用前に医師又は薬剤師に相談するよう、注意喚起を行う。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

機構は、提出された試験成績及び以上の検討から、本剤の吸収・分布・代謝・排泄に特段の問題はないと判断した。

○毒性について

機構は、海外で本剤使用時の肝機能障害が報告されていることを踏まえ、本薬及び本薬の代謝物との関連について、毒性試験の観点から申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験を実施し、そのうち、ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、肝機能障害との関連を示唆する所見として、血中総ビリルビン及び血中トリグリセリドの増加並びに肝細胞の脂肪化が認められた (へ-2 参照)。しかしながら、反復投与試験での各動物種における無毒性量とヒトにおける本薬の臨床用量における曝露比は 49.8~398 倍であった。また、ヒトにおける主要代謝物である M1 及び M3 について、毒性試験のうち、マウス 2 年間経口投与がん原性試験 (へ-4-1 参照)、ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (へ-4-2 参照) 及び高脂肪食飼育イヌ 1 年間反復投与毒性試験 (へ-2 参照) にお

いてこれらの代謝物の曝露量が測定された。M1 についてはすべての動物種で、また M3 についてはマウスで、それぞれ無毒性量よりも低い用量においてヒトにおける本薬の臨床用量における曝露量を上回っていた。以上を踏まえ、本薬及び本薬の代謝物がヒトにおいて肝機能障害を引き起こす懸念は低いと考える。

機構は、毒性試験では、ヒトにおける本薬の臨床用量において肝機能障害の発現を示唆する所見は認められていないことを確認し、申請者の説明を了承した。

なお、臨床使用時の肝機能に関する安全性については、「○安全性について」の項で引き続き議論する。

機構は、提出された試験成績及び以上の検討から、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

○有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

用量設定試験、検証試験及び一般臨床試験における本剤 60mg TID 投与時の内臓脂肪面積変化率 [両側 95%信頼区間] は、それぞれ -15.37% [-18.42, -12.32]、-13.50% [-16.53, -10.48] 及び -16.56% [-19.84, -13.27]、ウエスト周囲長変化率 [両側 95%信頼区間] は、それぞれ -3.00% [-3.50, -2.49]、-2.51% [-3.01, -2.00] 及び -4.30% [-4.96, -3.64] であり、検証試験において、内臓脂肪面積変化率及びウエスト周囲長変化率はプラセボに対し有意に低下した。

また、体重変化率、BMI 変化率についても、同様の傾向が認められた。

したがって、本剤の有効性は示されたと考える。

機構は、以下のとおり考える。

検証試験において、主要評価項目である最終評価時（治験薬投与期間における、治験薬投与後の利用可能な最終データ）における内臓脂肪面積変化率及びウエスト周囲長変化率について、本剤群ではプラセボ群に対し有意に減少したことから、食事や運動に関する生活習慣改善を行っており内臓脂肪が過剰蓄積した者に対する、本剤の内臓脂肪面積及び腹囲の減少効果は示されたと判断した。体重及び BMI についても、本剤群ではプラセボ群に対し低下する傾向が認められることを確認した。

探索試験、用量設定試験、長期投与試験及び一般臨床試験でも、異なる傾向が認められないことを確認した。

機構は、以上の検討から、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

○安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

探索試験、用量設定試験、検証試験、長期投与試験及び一般臨床試験において本剤 60mg TID

が投与された 450 例において、副作用は 195 例 332 件認められた。認められた副作用の内訳は、便を伴う放屁 88 例 98 件、油の漏れ 83 例 92 件、脂肪便 26 例 26 件、油性排泄物 13 例 13 件、水様便 12 例 12 件、切迫排便 10 例 10 件、排便回数増加 9 例 9 件等と、その多くが本剤の薬理作用によるものと考えられる消化器症状であった。また、ほとんどが軽度であり、高度又は重篤な事象は認められなかった。

本剤の開発に際して海外で実施された臨床試験においても、認められた有害事象の多くは消化器症状であり、長期間使用した場合であっても、有害事象の発現割合の増加や、有害事象の重症化、遅発性の有害事象の発現は認められなかった。

したがって、本剤の OTC としての安全性に特段の問題はないと考える。

海外において本薬使用時の肝機能障害が報告されていること、これを受けて米国及び EU の添付文書では肝機能障害に関する注意喚起がなされており、本剤についても添付文書の「使用上の注意」において同様の注意喚起がなされていることを踏まえ、機構は、肝機能に関する安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外における肝機能障害に関する注意喚起の経緯は以下のとおりである。

米国においては、1999 年 4 月に医療用の 120mg カプセルが、2007 年 2 月に OTC の 60mg カプセルが承認されたが、1999～2008 年に本薬の使用に伴い肝不全 6 例を含む重篤な肝機能障害 32 例の発現が報告されたことを踏まえ、規制当局により肝機能障害に関するレビューが行われた。医療用 120mg カプセル又は OTC 60mg カプセルを使用した約 4,000 万人のうち、医療用 120mg カプセル使用者 12 例、OTC 60mg カプセル使用者 1 例で重篤な肝機能障害が認められたものの、その発現頻度は低く、また、本薬と肝機能障害の因果関係は確立していないと結論づけられた (Food and Drug Administration. Re: Docket No. FDA-2011-P-0297. 16/12/2013)²⁷⁾。ただし、本薬使用に伴う重篤な肝機能障害が生じる可能性は否定できないことから、医療用 120mg カプセル及び OTC 60mg カプセルの添付文書に本事象が追記された。

欧州においても、1998 年 7 月の医療用 120mg カプセルの市販後に ALP 増加、劇症肝炎及び胆汁うっ滞性肝炎を含む肝機能障害が報告されたことから、添付文書に肝炎の発現について追記され、2009 年 1 月に承認された OTC 60mg カプセルの添付文書にも同様に記載された。その後、規制当局により肝機能障害に関するレビューが行われたものの、米国規制当局と同様に、本薬の使用による重篤な肝機能障害の発現頻度は低く、自然発生頻度以下であることから、本薬が重篤な肝機能障害のリスクを増加させる強い根拠はなく、本薬のベネフィットはリスクを上回ると結論づけられた (European Medicines Agency. Questions and answers on the review of orlistat-containing medicines. 24/4/2012)。

国内臨床試験において肝機能関連の副作用を発現した症例は 8 例 (用量設定試験 1 例、検証試験 2 例、長期投与試験 3 例、一般臨床試験 2 例) であった。認められた事象及びその発現例数は、肝機能検査異常 3 例、肝機能異常及び ALT 増加各 2 例、 γ -GTP 増加及び高ビリルビン

²⁷⁾ https://www.citizen.org/wp-content/uploads/1942_fda_response_to_orlistat_petition_denial.pdf

血症各1例（重複あり）であり、いずれも非重篤であった。また、日本人と外国人とで肝機能関連の副作用の発現状況（認められた事象や発現割合）に大きな差異は認められなかった。

本剤の添付文書においては、米国及び欧州の OTC 60mg カプセルの添付文書を参考に、本剤使用時の肝機能障害について注意喚起を行うこととした。

機構は、国内臨床試験（探索試験、用量設定試験、検証試験、長期投与試験及び一般臨床試験）において、肝機能関連の副作用を発現した使用者について、その背景情報（合併症、併用薬、食事内容等）と副作用発現に関連がないか、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験において肝機能関連の副作用を発現した8例のうち、合併症を有した症例は7例であり、脂質異常症4例、高尿酸血症、肝機能異常及び胆嚢ポリープ各3例（重複あり）であった。そこで、国内臨床試験で本薬 60mg を投与された全症例について、これらの合併症の有無による肝機能関連有害事象の発現状況について検討したところ、結果は表43のとおりであった。肝機能障害及び胆嚢ポリープについて、合併症ありの集団で合併症なしの集団よりも肝機能関連有害事象の発現割合は高かったものの、認められた有害事象はいずれも非重篤であり、治験薬の使用を中止することなく回復が認められた。

表 43 国内臨床試験における合併症の有無別の肝機能関連有害事象の発現割合

合併症の種類	合併症あり	合併症なし
脂質異常症	7/242 (2.9)	6/208 (2.9)
高尿酸血症	3/94 (3.2)	10/356 (2.8)
肝機能障害	3/37 (8.1)	10/413 (2.4)
胆嚢ポリープ	3/36 (8.3)	10/414 (2.4)

例数 (%)

併用薬剤を使用していた症例は2例であり、計9種類²⁸⁾の併用薬剤が使用されていた。そのうちイソプロピルアンチピリン/アセトアミノフェン/アリルイソプロピルアセチル尿素/無水カフェイン配合剤、葛根湯エキス又はセフカペンピボキシル塩酸塩水和物を含有する製剤の添付文書において、肝機能障害の副作用や肝機能関連の臨床検査値へ影響を及ぼす可能性が記載されている。これら3種類の併用薬剤のうち、イソプロピルアンチピリン/アセトアミノフェン/アリルイソプロピルアセチル尿素/無水カフェイン配合剤について²⁹⁾、発現した副作用（γ-GTP増加）との関連は否定できず、また、治験終了時まで未回復であったものの、非重篤であった。

食事の影響については、用量設定試験、検証試験及び長期投与試験で情報収集したものの、これら3試験で肝機能関連の副作用を発現した6例において、各症例の平均栄養成分摂取量と副作用の発現に関連は認められなかった。

以上の検討より、合併症及び併用薬について、肝機能関連の副作用との関連は認められるも

²⁸⁾ 1例はイソプロピルアンチピリン/アセトアミノフェン/アリルイソプロピルアセチル尿素/無水カフェイン配合剤（経口剤）が、1例は葛根湯エキス（経口剤）、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物（経口剤）、リドカイン塩酸塩（注射剤）、フルスルチアミン塩酸塩（注射剤）、グリチルリチン酸一アンモニウム/グリシン/L-システイン塩酸塩水和物配合剤（注射剤）、アスコルビン酸（注射剤）、レボフロキサシン水和物（点眼剤）及びフルオロメトロン（点眼剤）が、それぞれ併用された。

²⁹⁾ 葛根湯エキスは副作用発現の3カ月前に一度服用されたのみ、セフカペンピボキシル塩酸塩は副作用発現後2カ月以上経過後に1日服用されたのみであったことから、使用時期と副作用の発現時期を考慮し、関連はないと判断された。

の、認められた事象の重篤性を踏まえると、これらが本剤使用時の肝機能に関する安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

さらに、申請者は、本薬代謝物の曝露量と肝機能関連有害事象の発現の関連性について、以下のように説明している。

健康被験者を対象とした反復投与試験において、主要代謝物である M1 及び M3 の血漿中濃度は用量依存的に増加した（ホ-2-1 参照）。当該試験において、肝機能関連有害事象の発現は認められなかった。また、本薬を複数の用量で投与した国内外臨床試験において、用量の増加に伴う肝臓・胆管系障害の有害事象発現割合の増加も認められなかった。これらの点から、本薬代謝物の曝露量と肝機能関連有害事象の発現に関連性はないと考える。

機構は、本剤使用時の肝機能障害について、以下のように考える。

国内臨床試験及び海外市販後において、本剤使用時に肝機能障害の発現が認められており、その要因は明確になっていない。しかしながら、肝機能障害については、添付文書において注意喚起がなされており、国内臨床試験成績、海外規制当局における肝機能障害に関するレビュー結果等も踏まえると、現時点で追加の対応は不要と考える。ただし、製造販売後の調査等において、肝機能障害に関する副作用について新たな情報が得られた場合には、必要に応じて適切な措置を講じる必要があると考える。

機構は、米国及び EU の添付文書に、ビタミン剤との併用が必要である旨が記載されていることを踏まえ、本剤についても同様に注意喚起を行う必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験（探索試験、用量設定試験、検証試験、長期投与試験及び一般臨床試験）において、本剤を 1 回 60mg TID で 12～52 週間投与したとき、各試験における脂溶性ビタミンの平均血中濃度はいずれも基準値範囲内で推移した。なお、探索試験でビタミン E、用量設定試験、検証試験、長期投与試験、一般臨床試験でビタミン A、D、E について、平均血中濃度にそれぞれ投与開始前後の比較で統計学的に有意な減少が認められたが、前述のとおりいずれも基準値の範囲内での変動であり、臨床上問題となる変動ではないと考えられた。脂溶性ビタミンに関する副作用は、ビタミン E 減少 3/450 例（0.7%）、ビタミン A 減少 2/450 例（0.4%）、ビタミン D 減少 1/450 例（0.2%）が認められたものの、多くは無処置で速やかに回復し、いずれも治験の中止に至らなかった。さらに、本剤を 24 週間投与した検証試験及び 52 週間投与した長期投与試験においては、脂溶性ビタミンに関する副作用は認められず、長期間投与することによる影響は認められなかった。また、ビタミン K に関し、PT を測定することにより、間接的に本剤投与によるビタミン K への影響について検討を行ったが、国内臨床試験においては PT に関する副作用は認められなかった。

以上の臨床試験成績より、日本人が本剤を使用するにあたり、脂溶性ビタミンに関する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

ただし、本剤投与中に脂溶性ビタミンの吸収低下が生じる可能性が否定できないことから、添付文書において、その旨及び脂溶性ビタミンの減少により発現し得る症状を明記し、これらの症状の持続又は増強が認められた際には医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起を行う。ま

た、食事以外からの脂溶性ビタミンの摂取を推奨する旨を情報提供資料にて情報提供する。

機構は、申請者の説明を了承した。ただし、製造販売後の調査等において、脂溶性ビタミンに関する副作用について新たな情報が得られた場合には、追加の注意喚起を行う等、必要に応じて適切な措置を講じる必要があると考える。

機構は、以上の検討から、本剤の安全性に特段の問題はないと判断した。

○本剤の使用対象者について

申請者は、本剤の使用対象者について、以下のように説明している。

本剤は、生活習慣病の発症リスクを有すると考えられる、内臓脂肪が過剰蓄積した肥満の者を対象に、内臓脂肪を減少させるための手段としての生活習慣改善の取組みを行う上での補助的な位置付けとして使用されるものとする。

機構は、以下のように考える。

肥満に対し、内臓脂肪及びその蓄積の指標となる腹囲を減少させるための手段としては、自己管理に基づく食事・運動による生活習慣改善の取組みが基本である。本剤は、生活習慣改善の取組みを継続する意識付けを行い、内臓脂肪及び腹囲を減少する上での補助的な位置付けとして使用されることが適切である。臨床試験においても、摂取エネルギーの削減、運動といった生活習慣改善の取組みと併せて本剤が使用され、本剤の有効性及び安全性が確認された（ト-2~5参照）。したがって、本剤の使用開始前及び使用中においても、継続して生活習慣改善の取組みが行える者を本剤の使用対象者とすることは適切である。

また、OTCである本剤の使用対象者は、予防医学の対象となる健康障害を伴わない肥満の者であり、健康障害を合併している肥満の者は、医師による適切な介入が必要となるため本剤の使用対象者とすることは適切ではない。BMI 35kg/m²以上の高度肥満に該当する者についても、「肥満症診療ガイドライン 2016」において、BMI 35kg/m²未満の者とは異なる個別の治療や管理が必要とされていることを踏まえると、同様に医師による適切な介入が必要と考えることから、本剤の使用対象者とすることは適切ではない。

以上を踏まえ、機構は、本剤の使用対象者について検討を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の使用対象者から、健康障害を合併している者及びBMI 35kg/m²以上の高度肥満に該当する者を除外する。なお、健康障害を合併している者として、「肥満症診療ガイドライン 2016」を踏まえ、以下の11疾患のいずれかの診断を受けている者を本剤の使用対象者から除外することが適切と考える。

- ・ 耐糖能障害（2型糖尿病、耐糖能異常等）
- ・ 脂質異常症
- ・ 高血圧
- ・ 高尿酸血症又は痛風
- ・ 冠動脈疾患（心筋梗塞又は狭心症）
- ・ 脳梗塞（脳血栓症又は一過性脳虚血発作）

- ・ 非アルコール性脂肪性肝疾患
- ・ 月経異常又は不妊
- ・ 閉塞性睡眠時無呼吸症候群又は肥満低換気症候群
- ・ 運動器疾患〔変形性関節症（膝・股関節）、変形性脊椎症、又は手指の変形性関節症〕
- ・ 肥満関連腎臓病

機構は、申請者の説明を了承した。

なお、使用対象者に関する適正使用の方策については、「○使用上の注意について」の項及び「○適正使用について」の項で述べる。

○効能・効果について

本剤の効能・効果について、申請時は、以下のとおり設定されていた。

「腹部が太めな方^{注)}の生活習慣改善時における食事由来の脂肪の吸収抑制による内臓脂肪・腹囲の減少を伴う脂肪蓄積の緩和

注) 腹囲（へその高さ）：男性 85cm 以上、女性 90cm 以上」

申請者は、腹囲を効能・効果における適用対象者の指標に設定した理由として、腹囲は内臓脂肪面積と高い相関性を示すことから内臓脂肪蓄積を推定する指標とされていること（Annals of Medicine 2012; 44: 82-92）、「メタボリックシンドローム診断基準」（日本内科学会雑誌 2005; 94(4): 794-809）においても内臓脂肪過剰蓄積の判断基準として「腹囲：男性 85cm、女性 90cm 以上」が設定されていること等を説明している。

機構は、検証試験において、内臓脂肪の過剰蓄積の指標として、組み入れ基準に「腹囲：男性 85cm、女性 90cm 以上」が設定され、当該基準に基づき選択された被験者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことも踏まえ、適用対象者の指標として腹囲を設定することについて了承した。

機構は、以下の点を踏まえ、効能・効果の適切性について検討するよう求めた。

- ・ 本剤は、生活習慣改善への取り組みを行っている者のみが使用可能な薬剤であり、その点を明確にする必要があること
- ・ 臨床試験では「脂肪蓄積の緩和」の効果は確認されていないこと
- ・ 効能・効果に「食事由来の脂肪の吸収抑制による」と、想定される作用機序を記載することは適切ではないこと

申請者は、検証試験において、本剤の内臓脂肪面積及びウエスト周囲長（腹囲）の減少効果が認められたことを踏まえ、効能・効果を以下のとおり変更すると回答した。

「腹部が太めな方^{注)}の内臓脂肪および腹囲の減少（生活習慣改善の取り組みを行っている場合に限る）

注) 腹囲（へその高さ）：男性 85cm 以上、女性 90cm 以上」

機構は、変更後の効能・効果を了承した。

機構は、以上の検討から、本剤の効能・効果に特段の問題はないと判断した。

○用法・用量について

本剤の用法・用量について、以下のとおり設定された。

「成人（18 歳以上） 1 回 1 カプセル

1 日 3 回、食事中又は食後 1 時間以内に服用すること。」

機構は、臨床試験成績を踏まえ、本剤の用法・用量に特段の問題はないと判断した。

○使用上の注意について

使用上の注意は、本剤の臨床試験成績、CCDS、欧米における医療用 120mg カプセル及び OTC 60mg カプセルの添付文書、「肥満症診療ガイドライン 2016」、「一般用医薬品の使用上の注意の記載要領について」（平成 23 年 10 月 14 日付け薬食発 1014 第 3 号）を踏まえ作成された。

機構は、「○本剤の使用対象者について」の項の検討内容を踏まえ、「してはいけないこと」に、健康障害を合併している者、すなわち「肥満症診療ガイドライン 2016」に記載された 11 疾患のいずれかの診断を受けている者や、BMI 35kg/m² 以上の高度肥満に該当する者は、本剤を服用できない旨を記載するよう、申請者に求めた。

また、「肥満症診療ガイドライン 2016」に記載された 11 疾患のいずれかの診断を受けていない場合であっても、当該疾患の合併が疑わしい者については、本剤を使用する前にこれらの疾患に該当しないことを確認する必要があると考えることから、「相談すること」に、健康診断において再検査若しくは精密検査の必要性を指摘されている者は本剤の使用前に医師又は薬剤師に相談する旨を記載する必要があると考え、申請者に対応を求めた。

以上の点について、申請者は対応した。

本剤の使用期間について、申請時は、「相談すること」に「6 カ月間服用しても内臓脂肪（腹囲）が減少しない場合、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談する」と記載されていた。

機構は、適正使用の観点から本剤の漫然とした使用を防ぐ必要があると考えること、欧州の使用者向け説明文書において、本剤使用時には 12 週時点で効果判定を行い、6 カ月以上の使用は禁止されていること、日本及び欧州の肥満症診療ガイドラインでは肥満症治療に対する効果判定時期として、それぞれ 3～6 カ月後及び 12 週後が示されていることを考慮し、本剤の中止時期、受診勧奨を行う時期及びその確認方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

適正使用の観点から本剤の漫然とした使用を防ぐことは重要であり、本剤の包装単位を最大 1 カ月分とすることにより、少なくとも 1 カ月毎に効果を確認する機会を設定する。

本剤の初回販売時、薬剤師が生活習慣改善の状況を確認する必要がある。使用開始 3 カ月後に効果が認められない場合は、薬剤師より改めて生活習慣改善の取組みを含めて再指導を行

い、安全性の観点から投与継続が可能と判断される場合は、引き続き本剤の使用を可能とする。これらの取組みを経ても使用開始 6 カ月後までに効果が認められない場合は、専門的なフォローを行う必要があるため、受診勧奨を行うこととする。

機構は、申請者の説明を了承し、使用上の注意において、3 カ月以上服用して効果が認められない場合は、薬剤師に相談した上で服用継続の要否を判断すること、6 カ月以上服用して効果が認められない場合は使用を中止し、医師又は薬剤師に相談することについて注意喚起するよう申請者に求め、対応された。

機構は、以上の検討から、設定された使用上の注意について、特段の問題はないと判断した。

○適正使用について

本剤の適正使用の方策として、添付文書の他、購入前に適切な使用者であることを確認するチェックシート、薬局・販売店向け及び使用者向け情報提供資料、生活習慣記録票並びにお薬手帳に貼るシールが提出された。

お薬手帳に貼るシールは、販売名、有効成分の名称及び含量、用法・用量が記載されているほか、服用開始日及び購入場所を使用者自ら記載するものである。

本剤の適正使用について、申請者から以下の方策が提案されている。

① 適格性の確認

本剤の使用が不適切と考えられる者（健康障害を合併している者、BMI 35kg/m²以上の高度肥満に該当する者、生活習慣改善の取組みを行えない者等）に対して本剤を販売することがないように、チェックシートを用いて適格性の確認を行う。

② 購入前 3 カ月間及び使用中の生活習慣改善の取組み状況の確認

購入を希望する者は、購入前 3 カ月以上の生活習慣改善の取組みを行っていることを前提とし、本剤購入時に薬剤師がその取組み状況を確認する。

特に、購入前 1 カ月及び使用中は、申請者が提供する生活習慣記録票又はこれに準ずる記録を用いることとする。生活習慣記録票等には、食事内容及び運動内容に関する生活習慣改善についての記録、並びに体重、腹囲等の記録を残す必要がある。薬剤師は、生活習慣記録票等を確認の上、本剤使用の適切性を判断する。

薬剤師は、取組み状況や一定の効果が得られていない等の場合、本剤を販売せずに受診勧奨を行う。また、取組み状況を確認できない場合は販売しないこととする。

③ 定期的な健康診断を受けていることの確認

「○本剤の使用対象者について」の項に記載したとおり、健康障害を合併している者は本剤の使用対象者とならないが、健康障害の合併が疑わしい者についても可能な限り除外する必要がある。したがって、定期的な健康診断を受け、再検査又は精密検査の必要性を指摘されていないことをチェックシートで確認する。健康診断において再検査又は精密検査の必要性を指摘された場合であっても、「肥満症診療ガイドライン 2016」に記載された 11 疾患のいずれかの診断を受けていない場合は、本剤の使用は可能である。

④ 流通制限

本剤の販売は、申請者が作成するテキストや e-learning 等による教育を修了し、一定水準以上の知識を有すると申請者が認めた薬剤師に限定する。また、適正販売の取組みについて理解し、その協力が得られると申請者が認めた販売店にのみ本剤を出荷する。不適切な販売が判明した場合、申請者より販売店に適正販売を申し入れ、薬剤師の再教育を行い、改善が認められない場合は、出荷停止等の措置を講じる。

⑤ その他

適正使用を補助する方策として、食事・運動のサポートツールを提供する。また、申請者が作成するホームページで、肥満症専門医・医療機関に関する情報提供を行う。

痩身目的で不適正使用されることのないよう、使用者向け情報提供資料に「内臓脂肪減少の基本は生活習慣の改善であり、この薬はそれを補助するものです。本剤はいわゆる痩せ薬ではありません。」と明記する。

機構は、上記の適正使用の方策について、適切に実施されるのであれば特段の問題はないと考える。

本剤の使用に際しては、本剤の購入を希望する者が使用対象者であるか、薬剤師と共にチェックシートに基づき判断し、また、使用者自身が生活習慣改善に取り組みつつ本剤を使用する必要がある。

本剤の開発に際し実施された一般臨床試験では、OTC としての販売時を想定した状況下で本剤が使用された（ト-5 参照）。具体的には、薬剤師及び医師それぞれが被験者の適格性及び治験継続の判定を行い、本剤を使用している間は、薬剤師が情報提供資料に基づいて被験者の生活習慣改善のサポートを行った。また、薬剤師及び被験者に対する情報提供資料及びチェックシートの理解度調査が実施された。申請者は、本試験の結果について、薬剤師は適切に本剤の使用対象者を選定することが可能であること、殆どの被験者が薬剤師のサポートや情報提供資料に基づき生活習慣改善の取組みを行うこと及び本剤の適正使用が可能であること、その上で本剤の有効性及び安全性は担保されることが示されたと考察している。

機構は、一般臨床試験における検討結果を踏まえ、OTC としての販売環境下において、使用者がチェックシートや情報提供資料の内容を理解し、かつ e-learning 等による教育を受けた薬剤師が購入希望者の適格性の確認及び使用者のサポートを行うことにより、本剤の適正使用は可能と判断した。

また、本剤の専門協議においても、専門委員より以下のような意見が出され、上記の機構の考えは支持された。

- 販売に際して申請者が作成予定のテキストや e-learning 等のツールによる教育を受けた薬剤師が対応することにより、本剤を OTC として薬局・販売店で適切に取り扱うことは可能と考える。また、本剤は、適正使用のために確認すべき事項が多いため、既存の OTC より購入時の確認や説明に長時間を要する可能性や、その結果、本剤の販売が不可能なケースの存在が想定されるが、これらはセルフメディケーションの特徴と薬剤師が介入することの意義でもありと考える。

- 予定されている本剤の販売体制について、これまでの OTC では同様の販売体制を要する品目はあまりなく懸案事項ではあるが、個々の薬剤師の力量として対応は可能と考える。また、生活習慣病を発症してから薬物療法に頼るのではなく、生活者自らが主体となって生活習慣の改善を行えるようになることが望ましい。現状では、薬局や販売店における生活習慣の改善の支援はあまり進んでいないが、本剤のような薬剤の登場により、薬局や販売店は生活習慣の改善を支援する場でもあることを広く周知していくことが必要と考える。

本剤の専門協議において、専門委員より「一般的に、肥満に対する薬剤は服用中止によりリバウンドする可能性が高い点について、十分に情報提供を行う必要がある」との意見が出された。

機構は、検証試験において検討された、リバウンド確認期間までのウエスト周囲長、体重及び BMI の推移を情報提供すると共に、リバウンドする可能性についても情報提供を行う必要があると考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、検証試験のリバウンド確認期間の結果について情報提供すると共に、情報提供資料において、以下の点について注意喚起を行うことを回答した。

- 本剤の使用により内臓脂肪及び腹囲が減少しても、引き続き生活習慣改善の取組みを継続しない場合、リバウンドする可能性があることから、使用を終了した後も引き続き食事の改善及び適度な運動等の生活習慣改善を行う必要があること

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、以上の検討から、本剤の適正使用及び情報提供資料について、現段階で特段の問題はないと判断した。ただし、製造販売後調査において適正使用状況について十分に確認し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

○その他について

本剤は適正使用がなされることが極めて重要と考えるため、以下のような対応をとる必要があると考える。

- 「○適正使用について」の記載事項が適切に実施されていないことを申請者が知ったとき、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に速やかに報告する必要があると考える。また、再審査において、当該事項が適切に行われたか評価する必要があると考える。
- 本薬を含有する OTC 医薬品を本剤の申請者と異なる申請者が申請する場合、適正使用を実施できることを治験で示す必要があると考える。また、製造販売者により異なる運用がなされると、使用者及び販売店に混乱を生じさせることから、本薬を含有する製剤は、製造販売者間で適正使用について同一の対応をとること、不適正使用に関する情報を共有し、使用者に混乱や不利益を生じない体制を構築することが必要と考える。そのため、申請時に当該体制が構築できることを示す資料を提出する必要があると考える。

- 一般に OTC は配合剤の開発が行われることが多いが、本薬は本邦で医療用医薬品としての使用経験がないこと、適正使用について厳格な運用を行うことが求められることを鑑み、科学的にその必要性が示され、治験により配合剤とする利点が明確に説明されない限り、本薬の配合剤を承認しないことが適切と考える。

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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、全体としては承認申請資料が信頼性の基準に従って収集、かつ、作成されていたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、資ト-8 において以下の事項が認められたため、申請者に改善すべき事項として通知した³⁰⁾。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・試験に係る治験薬の製造に関する記録の原本を適切に保存していなかった。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（資ト-10、資ト-11）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年、要指導医薬品に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 腹部が太めな方^{注)}の内臓脂肪および腹囲の減少（生活習慣改善の取り組みを行っている場合に限る）

注) 腹囲（へその高さ）：男性 85cm 以上、女性 90cm 以上

[用法・用量] 成人（18歳以上） 1回1カプセル

1日3回、食事中又は食後1時間以内に服用すること。

³⁰⁾ 資ト-9 においても、資ト-8 と同様に治験依頼者は試験に係る治験薬の製造に関する記録の原本を適切に保存していなかった。機構は、当該記録の原本の廃棄が試験全体の評価には大きな影響を与えないことを確認した。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	Area under the blood/plasma concentration versus time curve from 0 to t hours	濃度実測時間内（投与後 0 から t 時間）における AUC
BA	Bioavailability	生物学的利用率
BID	bis in die	1 日 2 回投与
BMI	Body mass index	ボディマス指数
CCDS	Company core data sheet	企業中核データシート
CES	Carboxylesterase	カルボキシエステラーゼ
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phospho kinase	クレアチンホスホキナーゼ
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ID ₅₀	50% inhibitory dose	50%阻害用量
K _{el}	Elimination rate constant	消失速度定数
OTC	Over the counter drug	要指導医薬品又は一般用医薬品
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen	細胞増殖核抗原
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QD	quaque die	1 日 1 回投与
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TID	ter in die	1 日 3 回投与
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vd _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
機構	—（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—（該当なし）	オルリスタット
本剤	—（該当なし）	アライ