

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本肥満学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>Lorcaserin hydrochloride</p>
	<p>販売名</p>	<p>Belviq (米)</p>
	<p>会社名</p>	<p>エーザイ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本肥満症治療学会 (選定理由) 肥満症の治療に関する学会であるため。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載)</p> <p>肥満症 (ただし、肥満による複数の合併症を有し、食事療法・運動療法を行っても十分な減量</p>	

	する。)	効果が得られず BMI が 25 kg/m ² 以上の場合に限る)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 人 ＜推定方法＞	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>肥満症の診断は、BMI が 25 kg/m² 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 (代謝異常、心血管疾患、睡眠時無呼吸症候群、整形疾患など) を有する場合、又は、健康障害の合併にかかわらず内臓脂肪面積が 100 cm² 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。多くの症例は健康障害を有しており、また、放置すれば他の健康障害も発症する危険性が高く、本人の QOL の低下だけでなく、医療費の増大などの大きな社会的損失をもたらす疾患である。このような認識のもと、わが国では、2000 年より「21 世紀における国民健康づくり運動 (健康日本 21)」が展開され、2008 年 4 月からメタボリックシンドローム (内臓脂肪症候群) をターゲットとした特定健診・特定保健指導が開始されている。日本肥満学会の「肥満症治療ガイドライン 2006」及び日本肥満症治療学会の「肥満症の総合的治療ガイド」では、肥満症に対する治療介入の必要性を示し、食事療法・運動療法の効果が不十分な場合に薬物療法を推奨していることから、「ウ」に該当すると考えた。</p>	

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

(上記の基準に該当すると考えた根拠)

国内では、食欲調節剤としてはマジンドールが承認されているが、BMI 35 kg/m²以上の高度肥満症が対象であり、投与期間が3ヵ月までに制限されている。BMI 25～35 kg/m²の肥満症患者を対象とし、かつ、長期の体重管理に服用可能な既存の食欲調節剤はない。また、最近、脂質吸収阻害剤であるセチリスタットが承認されたが未発売であり、食欲調節剤ではないことから、「ア」に該当すると考えた。

米国で実施されたプラセボを対象とした第III相試験3試験(BLOOM, BLOSSOM, BLOOM-DM)において、プラセボと比較して体重減少及び血糖・脂質等の改善が確認されているマジンドールやセチリスタットと有効性・安全性を直接比較したデータはないが、各薬剤の第III相試験データの比較を表に示した。

表 第III相試験データの比較

	Lorcaserin (52～104週投与)	マジンドール (12週投与)	セチリスタット (52週投与)
体重減少率 (プラセボとの差)	3.0～3.6% (52週時)	---	1.67%
体重減少量 (プラセボとの差)	2.9～3.6 kg (52週時)	2.99 kg (最大 3.0 mg/日)	---
HbA _{1c} 減少量 (プラセボとの差)	0.5% (BLOOM-DM)	評価されていない	0.39%
脂質	HDL-C, TGを改善	評価されていない	LDL-Cを改善
主な有害事象	頭痛, 悪心, めまい	口渇, 便秘, 悪心	下痢, 脂肪便
有害事象による中止	実薬群: 8.6% プラセボ群: 5.6% (BLOOM-DM)	実薬群: 5.3% プラセボ群: 3.5% (副作用による中止)	実薬群: 13.5% プラセボ群: 7.7%

マジンドールの第III相試験は12週投与であり、1日最大3.0 mg投与した際の体重減少量のプラセボとの差は2.99 kgであったが、承認用量は1日最大1.5 mgであることから、体重減少効果はlorcaserinと同程度以下と考えられる。また、血糖・脂質に関しては有効性評価項目となっていないが、交感神経刺激作用を有することから、体重減少から期待されるよりも血糖・脂質の改善度は小さいと推察される。マジンドールは、数週間以内に薬剤耐性がみられるとの報告もあることから、投与期間は

	<p>3 ヶ月を限度とされており長期使用はできない。したがって、lorcaserin の有効性・安全性はマジンドールより優れていると考えられる。</p> <p>セチリスタットの第 III 相試験における体重減少率のプラセボとの差は 1.67%、HbA_{1c} 変化量のプラセボとの差は 0.39%であり、いずれも lorcaserin よりも効果が小さい。主な有害事象は下痢、脂肪便といった消化器系の有害事象であり、lorcaserin とは種類が異なるが、有害事象による中止がセチリスタットでは 13.5%と多い。したがって、lorcaserin の有効性・安全性はセチリスタットより優れていると考えられる。</p> <p>以上より、lorcaserin の国外の臨床試験における有効性・安全性は、マジンドール及びセチリスタットの国内臨床試験と比べて優れていると考えられることから、「イ」に該当すると考えた。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	米国	販売名 (企業名)	Belviq (Eisai Inc.)
		効能・効果	<u>投与前の BMI が 30kg/m² 以上 (肥満), 又は体重に関連する健康障害 (高血圧, 脂質異常症, 2 型糖尿病など) を 1 つ以上有する BMI が 27 kg/m² 以上 (過体重) の成人患者における, 長期的な体重管理のための低カロリー食療法及び身体活動の増加に対する補助療法</u>
		用法・用量	<u>1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与する。推奨用量を超えないこと。本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。本剤に対する反応を投与 12 週後に評価すること。投与前の体重から 5% 減少していない場合は, 投与を継続しても臨床的に意義のある体重減少を達成し維持する可能性が低いため, 本剤の投与を中止すること。</u>
	備考		
英国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		

		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・	

		用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	

	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed のデータベースで「lorcaserin」のキーワードで検索した結果、2013年11月30日の時点で104件が得られ、そのうち無作為化二重盲検比較試験を抽出した。

<海外における臨床試験等>

1) Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT_{2C} agonist, reduces body weight in obese men and women. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, Morgan ME, Anderson CM, Shanahan WR; APD356-004 Study Group. Obesity (Silver Spring). 2009 Mar;17(3):494-503. (参考文献1)

18~65歳でBMI 30~45 kg/m²の肥満患者469例をプラセボ、lorcaserin 10 mgを1日1回、15 mgを1日1回、又は10 mgを1日2回に無作為に割り付け、12週間投与した。主要評価項目の12週間後の体重減少量は、それぞれ0.3 kg、1.8 kg、2.6 kg及び3.6 kgだった(各群P<0.001)。5%体重減少達成率は、それぞれ2.3%、12.8%、19.5%及び31.2%だった。主な有害事象は、一過性の頭痛、悪心、めまいだった。

2) Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. N Engl J Med. 2010 Jul 15;363(3):245-56. (参考文献2)

18~65歳でBMI 30~45 kg/m²又はBMI 27~45 kg/m²で健康障害(高血圧、脂質異常症、心血管疾患、耐糖能異常、睡眠時無呼吸)を1つ以上有する患者3182例にプラセボ又はlorcaserin 10 mgを1日2回に無作為に割り付け、52週間投与した。52週間後、プラセボ群はプラセボ投与を継続し、lorcaserin群はプラセボ又はlorcaserinに再割り付けした。主要評価項目の5%

体重減少達成率は、それぞれ 20.3%及び 47.5%だった ($p<0.001$)。1年後の体重減少量は、それぞれ 2.2 kg 及び 5.8 kg だった ($P<0.001$)。Lorcaserin 群で 1 年後に 5%体重減少を達成した患者のうち、2 年目にプラセボを投与された患者では 50.3%，lorcaserin を投与された患者では 67.9%で体重減少が維持された ($P<0.001$)。主な有害事象は、頭痛，めまい，悪心だった。

- 3) A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM; BLOSSOM Clinical Trial Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3067-77. (参考文献 3)

18～65 歳で BMI 30～45 kg/m² 又は BMI 27～29.9 kg/m² で健康障害（高血圧，脂質異常症，心血管疾患，耐糖能異常，睡眠時無呼吸）を 1 つ以上有する患者 4008 例にプラセボ，lorcaserin 10 mg を 1 日 1 回，又は 10 mg を 1 日 2 回に無作為に割り付け，52 週間投与した。主要評価項目の 5%体重減少達成率は、それぞれ 25.0%，40.2%及び 47.2%だった ($P<0.001$ ；プラセボ対 1 日 2 回)。1 年後の体重減少率は、それぞれ 2.8%，4.7% 及び 5.8% だった ($P<0.001$ ；同)。10%体重減少達成率は、それぞれ 9.7%，17.4%及び 22.6%だった ($P<0.001$ ；同)。主な有害事象は、頭痛，悪心，めまいだった。

- 4) Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. *Obesity (Silver Spring).* 2012 Jul;20(7):1426-36. (参考文献 4)

18～65 歳で BMI 27～29.9 kg/m² で 2 型糖尿病を有する患者 604 例にプラセボ，lorcaserin 10 mg を 1 日 1 回，又は 10 mg を 1 日 2 回に無作為に割り付け，52 週間投与した。主要評価項目の 5%体重減少達成率は、それぞれ 16.1%，44.7%及び 37.5%だった (各群 $P<0.001$)。1 年後の体重減少率は、それぞれ 1.5%，5.0% 及び 4.5% だった (各群 $P<0.001$)。10%体重減少達成率は、それぞれ 4.4%，18.1%及び 16.3%だった ($P<0.001$ ；同)。主な有害事象は、頭痛，悪心，めまいだった。

<日本における臨床試験等* >
実施なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) Long-term Drug Treatment for Obesity: A Systematic and Clinical Review. Yanovski SZ, Yanovski JA. *JAMA.* 2013 Nov 14. [Epub ahead of print] (参考文献 5)

PubMed を用いて 2013 年 9 月時点で検索し、メタ・アナリシス、系統的レビュー、既承認薬の 1 年以上の無作為化二重盲検試験を抽出した。生活習慣への介入とともに処方された場合、lorcaserin は 1 年後にプラセボと比較して約 3%の体重減少をもたらし、5%体重減少達成率は、37~47%である。プラセボと比較して心血管代謝リスクファクターを改善するが、これまでに心血管疾患の減少効果を示した試験はない。

2) Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. Chan EW, He Y, Chui CS, Wong AY, Lau WC, Wong IC. *Obes Rev.* 2013 May;14(5):383-92. (参考文献 6)

Lorcaserin の系統的レビューと無作為化比較試験のメタ・アナリシスを行った。1 年後のプラセボと比較した体重減少量は 3.23 kg, BMI 減少量は 1.16 kg/m²であった。プラセボと比較して、ウエスト周囲長、血圧、総コレステロール、LDL-コレステロール及びトリグリセライドが減少したが、心拍数及び HDL-コレステロールに有意な影響はなかった。プラセボと比較して、頭痛、悪心、めまいが有意に多かった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

記載なし

<日本における教科書等>

記載なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. (米; 参考文献 7)

薬物療法として orlistat が推奨されているが、lorcaserin はガイドライン検討時に未承認であり、記載されていない。

2) Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Adults, Adolescents and Children in Australia. (豪; 参考文献 8)

Lorcaserin はオーストラリアで未承認であるが、lorcaserin が体重減少をもたらすことが、上記の BLOOM 試験を引用した上で記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) Lorcaserin は国内未承認のため、日本肥満学会の「肥満症治療ガイドライン 2006」(参考文献 9) 及び日本肥満症治療学会「肥満症の総合的治療ガイド」(参考文献 10) には記載されていない。ただし、将来の改訂時には記載される見込みである。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 国内での臨床試験成績及び臨床使用は実施されていない。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 日本肥満学会では、「肥満症」とは肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態をいい、疾患単位として取り扱うこととしているため、「肥満症」の効能・効果を要望する。なお、セチリスタットの効能・効果は、「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^2 以上の場合に限る)」とされており、lorcaserin についても国内臨床試験の対象患者に応じてただし書きの設定を考慮する必要があると考える。

<要望用法・用量について>

1) 上記 3(1)に示した海外臨床試験において、 10 mg の 1 日 2 回投与が臨床推奨用量とされたことから、米国と同一の用法・用量を要望する。なお、この用法・用量が日本人でも適切かを国内臨床試験により確認する必要があると考える。

<臨床的位置づけについて>

1) 上記 3(4)に示した国内外のガイドラインでは、食事療法・運動療法の効果が不十分な場合に薬物療法が推奨されている。国内では、食欲調節剤としてはマジンドールが承認されているが、BMI 35 kg/m^2 以上の高度肥満症が対象であり、投与期間が 3 ヶ月までに制限されている。BMI $25 \sim 35 \text{ kg/m}^2$ の肥満症患者を対象とし、かつ、長期の体重管理に服用可能な既存の食欲調節剤はない。また、最近、脂質吸収阻害剤であるセチリスタットが承認されたが未発売であり、食欲調節剤ではないことから、新たな食欲調節剤が求められている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 上記 3(1)に示したように、海外で第 II 相試験(12 週間投与)、3 試験合計で約 7800 例の第 III 相試験(1~2 年間投与)が実施され、有効性・安

全性に関する豊富なデータが存在する。これを踏まえ、日本の肥満症患者に可及的速やかに本剤を使用可能にするために必要最低限の国内臨床試験を実施すべきである。

具体的には、日本肥満学会の「肥満症治療ガイドライン 2006」を参考に対象患者を設定し、体重変化率を主要評価項目とし、短期（例えば 12 週間投与）の用量設定試験、長期（1 年間投与）の検証試験を実施すべきである。また、早期承認のため、これらを併せて第 II/III 相試験として実施することも検討すべきである。

5. 備考

<その他>

1) 日本では、約 2500 万人が肥満 (BMI 25 kg/m² 以上) と推定されている (「平成 22 年国民健康・栄養調査報告」における 30 歳以上の肥満者の割合は、男性 31.4%、女性 22.2%)。そのうち、肥満症の診断基準に該当し、かつ肥満症治療剤の投与対象となる患者 (2 型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法の効果が不十分な患者) は約 40 万人と推計される。なお、セチリスタットの薬価算定時には、ピーク時 (発売 10 年後) の投与患者数は 28 万人と予測されている。

6. 参考文献一覧

- 1) Lorcaserin (APD356), a selective 5-HT(2C) agonist, reduces body weight in obese men and women. Smith SR, Prosser WA, Donahue DJ, Morgan ME, Anderson CM, Shanahan WR; APD356-004 Study Group. *Obesity (Silver Spring)*. 2009 Mar;17(3):494-503.
- 2) Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, Bays H, Shanahan WR; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):245-56.
- 3) A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial. Fidler MC, Sanchez M, Raether B, Weissman NJ, Smith SR, Shanahan WR, Anderson CM; BLOSSOM Clinical Trial Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):3067-77.
- 4) Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, Raether B, Anderson CM, Shanahan WR. *Obesity (Silver Spring)*. 2012 Jul;20(7):1426-36.
- 5) Long-term Drug Treatment for Obesity: A Systematic and Clinical Review. Yanovski SZ, Yanovski JA. *JAMA*. 2013 Nov 14. [Epub ahead of

print]

- 6) Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. Chan EW, He Y, Chui CS, Wong AY, Lau WC, Wong IC. *Obes Rev.* 2013 May;14(5):383-92.
- 7) 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society.
- 8) Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Adults, Adolescents and Children in Australia.
- 9) 肥満症治療ガイドライン作成委員会「肥満症治療ガイドライン 2006」, 肥満研究 12 (臨時増刊号), 2006.
- 10) 日本肥満症治療学会治療ガイドライン委員会「肥満症の総合的治療ガイド」, 2013.