

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	エーザイ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (一般名)	Lorcaserin hydrochloride
	販売名	Belviq (米)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <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 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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 (要望された用法・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)	約 _____ 人 <推定方法>	

記載する。)	
現在の国内の開発状況	<p> <input checked="" type="checkbox"/>現在開発中 <input checked="" type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等) 2014年5月に初回治験計画届書(日本人健康成人被験者(BMI 23~32 kg/m²))を対象とした臨床第1相試験)を提出した。 </p>
企業としての開発の意思	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) </p>
「医療上の必要性に係る基準」への該当	<p> 1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <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 <input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 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 </p>

当
性
(該
す
る
も
の
に
チ
ェ
ク
し
、
分
類
し
た
根
拠
に
つ
い
て
記
載
す
る。)

「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。

2. 医療上の有用性

■ア 既存の療法が国内にない

■イ 欧米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

□エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

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

	<p>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3ヵ月を限度とされており長期使用はできない。したがって、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	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 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>																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="410 1270 507 1312"></th> <th colspan="2" data-bbox="507 1270 1378 1312">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="410 1312 507 1503" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="507 1312 762 1355">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1312 1378 1355"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1355 762 1397">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1355 1378 1397"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1397 762 1440">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1397 1378 1440"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1440 762 1503">備考</td> <td data-bbox="762 1440 1378 1503"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1503 507 1693" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="507 1503 762 1545">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1503 1378 1545"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1545 762 1588">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1545 1378 1588"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1588 762 1630">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1588 1378 1630"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1630 762 1693">備考</td> <td data-bbox="762 1630 1378 1693"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1693 507 1883" rowspan="4">独国</td> <td data-bbox="507 1693 762 1736">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1693 1378 1736"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1736 762 1778">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1736 1378 1778"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1778 762 1821">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1778 1378 1821"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1821 762 1883">備考</td> <td data-bbox="762 1821 1378 1883"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="410 1883 507 2033" rowspan="3">仏国</td> <td data-bbox="507 1883 762 1926">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1883 1378 1926"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1926 762 1968">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1926 1378 1968"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1968 762 2033">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1968 1378 2033"></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																				
米国	販売名 (企業名)																																				
	効能・効果																																				
	用法・用量																																				
	備考																																				
英国	販売名 (企業名)																																				
	効能・効果																																				
	用法・用量																																				
	備考																																				
独国	販売名 (企業名)																																				
	効能・効果																																				
	用法・用量																																				
	備考																																				
仏国	販売名 (企業名)																																				
	効能・効果																																				
	用法・用量																																				

		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況
（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。）

米国 英国 独国 仏国 加国 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	
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>

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等* >

1)

※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)

(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>

1)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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>

肥満症は、日本肥満学会により「肥満」（脂肪組織が過剰に蓄積した状態で、BMIが 25 kg/m^2 以上のもの）とは明確に区別され、「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態をいい、疾患単位として取り扱う」と定義されている。2013年9月に承認されたセチリスタットは、日本肥満学会の「肥満症治療ガイドライン2006」における薬物療法の対象基準をもとに臨床開発され、「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）」の効能・効果で承認されている。

Lorcaserin について、日本肥満学会及び日本肥満症治療学会が要望した効能・効果「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効果が得られずBMIが 25 kg/m^2 以上の場合に限る）」は妥当と考えるが、体重減少効果や合併症（代謝異常など）の改善が臨床試験で認められた対象に応じた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>

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、日本肥満学会及び日本肥満症治療学会が要望した米国と同一の用法・用量「1回 10 mg を1日2回経口投与する。」が基本となる。しかし、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。

<臨床的位置づけについて>

肥満症の治療は、食事療法と運動療法を基本とし、必要に応じて薬物治療を行い、これらが長期的に維持できるように行動療法を加える。現在、漢方薬以外で本邦において肥満症治療薬として承認されている薬剤としては、食欲調節剤のマジンドールとリパーゼ阻害剤のセチリスタットがある。しかし、マジンドールの適応はBMI 35 kg/m^2 以上の高度肥満症に限定されており、投与期間も3ヵ月までに制限されている。一方、セチリスタットの効能・効果は上述の通りであり、投与期間の制限はないものの、食欲調節剤ではない。したがって、肥満症の治療において、lorcaserinのような長期の体重管理に使用可能な新しい食欲調節剤が必要とされている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

すでに海外で第2相試験（12週間投与）、3試験合計で約7800例の第3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と考える。

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（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2/3相試験として実施することも検討している。

現在計画中の臨床試験

・第1相試験

目的：Lorcaserinの安全性及び薬物動態を評価する。

対象：健康成人男性（BMI 23～32 kg/m²）

被験者数：24例

・第2相試験

目的：Lorcaserinの投与量と体重減少効果の用量反応関係を評価する。

対象：肥満症患者（BMI 25 kg/m²以上で内臓脂肪が蓄積し、2型糖尿病及び脂質異常症を合併する患者）

投与期間：12週間

被験者数：未定

・第3相試験

目的：Lorcaserinの有効性及び安全性を検討する。

対象：肥満症患者（BMI 25 kg/m²以上で内臓脂肪が蓄積し、2型糖尿病及び脂質異常症を合併する患者）

投与期間：52週間

被験者数：未定

なお、第2相試験と第3相試験を併せて第2/3相試験として実施することも検討している。

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