

内臓脂肪減少薬アライ®の添付文書

今回の話題は2024年4月8日に大正製薬から発売されるダイレクト OTC 薬で要指導薬の内臓脂肪減少薬「アライ®」になります。成分はオリストットですが OTC 薬ですから医療用のような添付文書ではありません。医療用形式添付文書であっても要指導医薬品なので医療者全般向けというより薬剤師に特化した添付文書になるはずです。そこで今回はアライの添付文書とその審査結果報告書、さらに武田薬品工業から製造承認は下りたものの薬価が付かなかった肥満症治療剤オグリン®錠(セリスタット; 発売中止)の添付文書を参考にして医療用風添付文書を作成してみました。その前に欧米では既に利用されている医薬品なので私が所蔵している薬理学の書籍からどのような記事になっているかを紹介しておきましょう。

①グッドマン・ギルマン薬理書第11版(2007年)、2100p

減量に利用される消化管リパーゼ阻害薬オルリスタットを4年間投与すると、インスリン抵抗性肥満患者の2型糖尿病への進行を37%抑えることができた。

②ラング・デール薬理学原書8版(2018年)、482p(文章一部改編)

- ・英国で肥満治療のために2013年現在認可されている薬剤オルリスタットは食事療法およびその他の運動などとあわせて使用される。
- ・心血管病危険因子の糖尿病や高血圧を有する高度肥満患者に適用される。
- ・腸管において膵臓リパーゼの活性部位のセリン残基と反応し、リパーゼを不可逆的に阻害し、食物の脂肪が脂肪酸およびグリセロールへと分解されることを抑制する。
- ・食事脂肪の吸収を約30%減少させるが、それに伴い糞便への脂肪排泄を引き起こす。
- ・11個の長期プラセボ対照臨床試験でのメタ解析ではプラセボより平均2.7kgの体重減少を示し10%以上の体重減少を示した者はプラセボより12%多かった(引用論文PMDI:14584004より)。
- ・オルリスタットの97%は糞便中に83%が未変化体として排泄され、吸収される未変化体や代謝物はわずかである。
- ・下痢や便失禁を伴って突然腹痛や腸内ガスが生じ、下着に油性のシミが付くことがある。
- ・脂溶性ビタミンの補充が必要な場合がある(脂溶性成分の消化管吸収を阻害する可能性がある)。
- ・避妊薬やシクロスポリンを併用するとそれらの吸収が減少することがある。
- ・最近その高い安全性から薬局で購入可能になっている。

以上のような予備知識をもって次の医療用風添付文書を見てください。また利用されない前提で作成しましたから、必ずアライの添付文書や審査結果報告書、大正製薬が提供する情報提供書などをご覧ください。ちなみに審査結果報告書から日本人を対象にしたプラセボ対照の2つの臨床治験結果での体重変化は下記のとおりで、いずれも有意差ありの結果となっていますが、半年でプラセボより2kgに満たない減少とは効果としてはどうなのだろうか?と書いてしまいます。

①用量設定試験(60mg群106例-プラセボ群107例)24週投与(半年後)

プラセボ:-0.73kg 60mg:-2.42kg 変化率のプラセボとの平均群間差%:-2.17%

②検証試験(60mg群99例-プラセボ群98例)24週投与(半年後)

プラセボ:-0.98kg 60mg:-2.14kg 変化率のプラセボとの平均群間差%:-1.57%

内臓脂肪減少薬
オルリスタットカプセル
アライ[®]
Alli[®]Capsules

発売開始

2024年4月

要指導医薬品^注

注) 注意-薬剤師の指導のもとに使用させること

1. 警告

本剤はアライ専用eラーニング研修を修了した薬剤師のみが販売可能である。

2. 禁忌（次の利用者には使用させないこと）

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある者
- 18歳未満の者(7.1 参照)
- シクロスポリン製剤、抗 HIV 薬、ワルファリン等の抗凝固薬を投与中の患者
- 次の診断を受けた患者
吸収不良症候群、胆汁うっ滞、二次性肥満
- 妊婦または妊娠している可能性のある女性(9.5 参照)
- 授乳中の女性(9.6 参照)
- BMI が 25 以上の者で次のいずれかの診断を受けている患者
耐糖能異常、脂質異常、高血圧、高尿酸血症・痛風、冠動脈疾患、脳梗塞、非アルコール性脂肪性肝疾患、月経異常・不妊、閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群、変形性関節症・変形性脊椎症、手指の変形性関節症、肥満関連腎臓病

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アライ 60mg
有効成分	1カプセル中オルリスタット 60mg
添加物	セルロース、デンプン、グリコール酸 Na、ラウリル硫酸 Na、ホピドロン、タルク、ゼラチン、ポリソルベート 80、青色 2 号、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	アライ 60mg
剤型	青色カプセル
外形	

4. 効能又は効果

腹部が太めな人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)

5. 効能又は効果に関連する注意

腹囲が太めとはへその高さの腹囲が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上を示す。

6. 用法及び用量

18 歳以上の成人が 1 回 1 カプセル、1 日 3 回食事中又は食後 1 時間以内に水又はぬるま湯で服用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 購入前 1 ヶ月の生活習慣記録を確認すること。
- 18 歳未満は服用させないこと。
- 食事を摂らなかった場合や脂肪をほとんど含まない食事を摂った場合は服用させないこと。

8. 重要な基本的注意

3 ヶ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させ服用継続の可否を判断させること。また 6 ヶ月以上服用して効果が認められない場合は服用を中止し添付された文書を持って医師又は薬剤師に相談するよう指導すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 医師の治療を受けている患者

治療内容によっては本剤が悪影響を及ぼす場合があるので医師又は薬剤師に相談させること。

9.2 薬や食品などでアレルギーを起こした者

本剤がアレルギーに関連する構造の薬かもしれないので医師又は薬剤師に相談させること。

9.3 膵炎、胆嚢障害、腎臓病の診断を受けた者

本剤が症状に悪影響を及ぼす可能性があるので医師又は薬剤師に相談させること。

9.4 健康診断で再検査又は精密検査の必要性を指摘されている者

本剤が指摘された症状もしくは病状に悪影響を及ぼす可能性があるので医師又は薬剤師に相談させること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使

用させないこと。動物実験において認められた脳室拡張は自然発生性の変化と考えられたが安全性を考慮している。(2.5 参照)

9.6 授乳婦

授乳しないこと。動物実験で出生児授乳期の体重増加抑制が見られている。(2.6 参照)

9.7 小児等

小児を対象とした臨床試験は実施していない。(2.2、7.1 参照)

9.8 高齢者

高齢者に特化した臨床試験は実施されていない。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子 ^{※)}
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が減少することがある。	本剤がシクロスポリンの腸管吸収を阻害する。
抗 HIV 薬	明確な記載はないが血中濃度の減少が想定される。	機序は明らかではないが本剤による腸管吸収の阻害が想定される。
ワルファリン等の抗凝固薬	同効薬セナスタ(本邦発売中止)の添付文書で INR 上昇の記載がある。	本剤試験での併用によるワルファリンの血中濃度の有意な変化は無い。

※:本剤が脂溶性物質の吸収を阻害する恐れがあるためにリスクの高い薬剤を禁忌にしている。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アミオダロン [#]	アミオダロンの AUC を有意に減少させる。	本剤がアミオダロンの腸管吸収を阻害する。
レボチロキシン 抗てんかん薬 抗うつ薬 抗精神病薬 ベンゾジアゼピン系薬 経口避妊薬 脂溶性ビタミン(A,D,E,K)	明確な記載はないが左記の脂溶性薬剤の血中濃度の減少が想定され、それに伴う症状の発現が想定されている。	機序は明らかではないが本剤が左記薬剤等の腸管吸収を阻害する想定される。

#:アミオダロン使用者は医療機関で心電図管理等を行っていることを前提にして併用注意となっているが、アミオダロン使用者が本剤を利用する際には薬剤師は特に注意すべき点を指導すると共に薬歴に記載しておくこと。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

下記の症状が現われた場合は服用を中止し、直ぐに医師の診療を受けさせるよう指導する。

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

服用後直ぐに皮膚掻痒、蕁麻疹、嘔声、くしゃみ、咽頭部掻痒、呼吸苦、動悸、意識混濁等

11.1.2 肝機能障害・黄疸(頻度不明)

発熱、掻痒、発疹、褐色尿、全身倦怠感、食欲不振等

11.1.3 腎結石(頻度不明)

結石の尿管内移動時の激しい腹痛、悪心・嘔吐、血尿等

11.2 その他の副作用(長期投与試験の結果より)

下記の症状が現われ、持続もしくは増強がみられる場合は服用を中止し、医師または薬剤師に相談するよう指導する。

	5%以上	0.5%~5%未満	頻度不明
消化管	肛門からの油もれ(34.2%)、便を伴う放屁(23.3%)、脂肪便(9.2%)、便秘、水様便、切迫排便、油性排泄物	排便回数増加、軟便、排便回数減少、腹痛、腹部膨満、胃炎、鼓腸	
肝臓		肝機能異常、高ビリルビン血症	
その他			脂溶性ビタミン吸収不良による諸症状 [※]

※:脂溶性ビタミン減少に伴う症状

ビタミン A:眼(夜間視力低下、眼の乾燥)、皮膚(皮膚硬化、かさかさ)、感染症繰り返し、発熱、発疹、発赤等

ビタミン D:腰・関節・骨の痛み、筋力低下、筋肉痛等

ビタミン E:貧血、しびれ・知覚鈍麻等の神経症状

ビタミン K:出血傾向

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

カプセルを PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

本剤の吸収率は約 1%でほとんど吸収されず、また吸収されても吸収過程で代謝され血中では主に代謝物 M1 と M3 として測定される。

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)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
M1	180	9	39.67 (16.6)	229.68 (98.1)	2.83 (0.5)	5.56 (1.3)
	360	9	64.00 (22.6)	354.68 (130.4)	2.47 (0.3)	4.67 (1.0)
	720	9	113.00 (97.6)	627.10 (510.0)	2.55 (0.5)	5.11 (1.1)
M3	180	9	38.79 (20.2)	268.54 (164.3)	9.62 (4.6) ^{a)}	7.78 (1.6)
	360	9	39.76 (24.3)	290.64 (187.0)	16.07 (5.1) ^{b)}	8.22 (2.1)
	720	9	55.10 (46.9)	388.19 (306.1)	14.10 (6.5) ^{c)}	8.44 (1.9)

平均値 (CV%) a) 7 例、b) 5 例、c) 6 例

16.3 分布

[¹⁴C]標識体とヒト血清アルブミンとの蛋白結合率は 99.9%以上である(*in vitro*)。

16.4 代謝

主に肝臓代謝酵素により代謝される(*in vitro*)。CYP3A4 の弱い誘導作用を認めるもののほとんど吸収されないため臨床上的の問題にはならないと推定される。

16.5 排泄

[¹⁴C]標識体をラットに経口投与させた時の投与放射能に対する尿中排泄は 2.5~10.5%、糞中排泄は 78.8~83.6%であった。

17. 臨床成績

17.1 用量設定試験

17.1.1 国内臨床試験

内臓脂肪が過剰蓄積した日本人を対象にプラセボを対象とした無作為化二重盲検試験並行群間比較試験を実施。本薬 30、60mg、プラセボを 24 週間経口投与した結果は次のとおりである。

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 (%)	-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

17.2 検証試験

17.2.1 国内臨床試験

内臓脂肪が過剰蓄積した日本人を対象に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を実施。本薬 60mg とプラセボを 24 週間経口投与した結果が次のとおりである(体重変化率と BMI 変化率のみを示す)。

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 (%)	-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 (%)	-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 群間 t 検定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

オリスタットは膵リパーゼを始め胃や舌から分泌されるリパーゼを阻害し中性脂肪(トリアシルグリセロール)の分解を抑制して中性脂肪の体内への移行を抑制しヒトの内臓脂肪の蓄積を減少させるとともに腹囲の減少をもたらしと考えられる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:オリスタット(Orlistat)

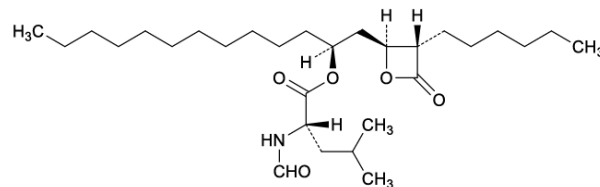
化学名:(1S)-1-[[[(2S,3S)-3-Hexyl-4-oxo-2-oxetanyl]-methyl]-dodecyl-N-formyl-L-leucinate

分子式:C₂₉H₅₃NO₅

分子量:495.73

性状:脂溶性

構造式:



22. 包装

18 カプセル包装(6 日分)

90 カプセル包装(30 日分)

26. 製造販売業者等

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田 3 丁目 24 番 1 号