

## トピックス

# 海外におけるオルリスタットの最近の使用状況

タニタ体重科学研究所

池田 義雄

## はじめに

現在わが国においては、抗肥満薬としてマジンドールが認可されている。マジンドールの適応は難治性高度肥満とされ、BMI 35以上である。しかし、肥満を源流とする各種生活習慣病の発症はBMI 25以上で有意に多くなるところから、これらにおける減量も臨床的に必然性をともなう。基本の治療は食事療法と運動療法によるが、行動修正療法の導入をもってしても10%の減量が困難な例が少なくない。このような症例のなかでBMI 27以上で2型糖尿病(耐糖能障害)、高血圧症、高脂血症、高尿酸血症(痛風)、冠状動脈硬化所見など動脈硬化の危険因子を有するものや、その他肥満にともなう合併症が生活の質を損なうなどのものにおいては、適当な薬物による治療は積極的に取り入れていく価値があるものと考えられる。

国際的には、このような視点で開発されすでに上梓されているものとしてシブトラミン(sibutramin、製品名: Meridia、メリディア)とオルリスタット(orlistat、製品名: Xenical、ゼニカル)の2剤があり、比較的長期間の使用による有効性が示されている。前者は現在、わが国で臨床試験が進行中であるが、後者についてはそれが意図されているという。そこでここではオルリスタットに関する海外における

使用状況を紹介します、わが国における本剤導入の一助としたい(表1)<sup>1)</sup>。

## 1. 海外におけるオルリスタットの使用状況

オルリスタットはスイスのロシュ社の開発になり、Ro18-0647として広く臨床試験がなされてきた製剤である。本剤はリパーゼ活性を阻害することで、摂取した食事内容に含まれる脂肪の消化管からの吸収を30%前後抑制し、これにより減量効果を得ようとするものである。欧米型の食生活では、1日の摂取エネルギー量に占める脂肪の割合が30~40%以上にも及ぶことから、本剤が持つ作用効果は低エネルギー食療法の実施に際して、補助的に用いて有効たり得る可能性が高いものと推察される。このような視点で多くの臨床試験が行われ、本剤は1997年8月のアルゼンチンをはじめとして、中南米、北米、欧州連合(EC)、その他86カ国での承認がなされ、2001年3月現在でおよそ850万人の投与例がある。なお、アジア、オセアニア地区では1999年4月に香港での承認があり、現在、シンガポール、中国、韓国、台湾において使用が可能となっている。

## 2. 減量に関する長期の試験成績

### (1) 多施設二重盲検(MRCT)による減量効果(表2)

オルリスタットを用いたMRCTは、1年の期間で行われた成績の報告が北米やECから相次いでいる。代表例として、米国の17プライマリーケアセンターでの報告をみると、BMI 30~44、18歳以上の男女796名を対象にした検討では、低エネルギー食4週間実施後、摂取エネルギー比率を脂質30%、糖質50%、蛋白質20%とし、コレステロールやアルコールの摂取にも制限を加え、スタート時90kg以下のものには5020kj/日、90kg以下のものには6275kj/日を与え、これらが無作為にプラセボ、オルリスタット60mg、120mgとし、それぞれ1日3回投与下で、1年後の減量効果をスタート時と比較している。その結果、プラセボでは4.26kg、オルリスタット60mg、120mgではそれぞれ7.92、8.78kgの減量をみている。1年間継続治療できたものはプラセボで91/212名、オルリスタット60mg、120mgではそれぞれ120/213名、117/210名であった。脱落は特に理由がないものが各群とも15%前後と最も多かった。その他プラセボでは入院のためが17%、オルリスタットでは副作用によるものが60mgで6.6%、120mgで11%みられた。しかし、プラセボでも7.1%と、その頻度は決して少なくなかった。副作用としては、オルリスタット群で便意急速、油性便による下着の汚染、油・脂肪便、排便時の放屁、油性下痢、便秘、便失禁がみられている<sup>2)</sup>。

### (2) 減量後体重の再増加に対する抑制効果

上記のMRCTも含め1年後の成績を踏まえて、さらに1年間にわたって減量後、体重の再増加に対するプラセボとオルリスタットによる抑制効果が検討されている。この場合、食事療法

表1 オルリスタットの概要

開発番号	R018-0647
一般名	オルリスタット
原材料	Streptomyces toxytricini からの生成物であるlipostatinの水解物
薬効, 薬理	胃ならびに胆汁リパーゼ活性を阻害し, 消化管からの脂肪吸収を30%前後抑制する。オルリスタットの体内吸収はわずかで, 大部分は便中に排泄される。代謝産物(2種類)には, リパーゼ阻害作用はない。他の薬剤との併用による作用の増強などはみられない。脂溶性ビタミンなどの吸収については, 若干の阻害のみられる場合もあるが, 臨床的に問題になるものではない。
用法, 用量	低エネルギー食療法とともにBMI 30以上か, BMI 27以上で高血圧, 糖尿病, 高脂血症などをともなうものを対象に, 1日3回毎食前に40mgを投与する(1日量120mg)。
使用上の注意	脂肪からの摂取エネルギーを30%以下にした低エネルギー食下での投与が望まれる。小児や妊婦, 授乳中の女性には勧められない。
副作用	消化器系の症状, 特に便中への脂肪排泄量の増加にともなう副作用がみられる。その頻度は20%前後になるが, 投与の継続とともに消退する場合が多い。

表2 オルリスタットの抗肥満薬としての治験成績と使用上の留意点

1. 欧米での被験対象者のBMIは平均35である。
2. 有効とする判断は, 低エネルギー食療法下での本剤投与で24週後において10%以下の減量とされている。
3. オルリスタット60~120mg/日の使用は, プラセボの4.5%に比較して8~10%の減量もたらされている。
4. 上記の効果は1年以上, 2年間まで観察されている。
5. プラセボを対象としたオルリスタットの長期投与例において, 1年後の減量体重を維持させる低エネルギー食療法下での体重変化をフォローすると, 減量体重の再増加に対する抑制効果がオルリスタット投与で有意にみられている。
6. オルリスタットの長期投与成績では, 2型糖尿病(IGTを含む), 血液脂質異常(高脂血症)に有意な改善を, また高血圧に対しても改善傾向を示す成績が得られている。
7. ビタミンA, D, E, カロチン, その他のミネラル類の吸収阻害については, 顕著な影響を認めない。

は1年後の時点で減量を停止しているものについては, 同一内容, 同一量の低エネルギー食を, そしてなお減量が進行中のものに対しては1255 kJ/日の摂取エネルギー増加をはかり, 2年目の体重変化を観察している。その結果, プラセボ群では体重減少の再増加が顕著となり, スタート時に比較して-1.54kg, オルリスタットでも60mgでは-4.58kgにとどまり, 120mg群でも-5.16kgと, いずれも再増加傾向がみられた。しかしオルリスタット投与ではプラセボに比較して, 再増加は有意に抑制された。

### 3. 肥満合併症に関する 治験成績

上記の治験においても, プラセボとの比較で肥満に合併する病態の変化が

観察され, 総コレステロールとLDLコレステロール, 並びにLDL/HDL比の有意な変化がオルリスタット群で観察されている。また, 空腹時インスリン, 拡張期血圧にも顕著とはいえないがそれぞれ低下が認められている。これにより, オルリスタット自体, 動脈硬化の危険因子に対する直接的な改善効果も示唆されている。

スウェーデンで行われたBMI 28~38の2型糖尿病, 高コレステロール血症, または高血圧の1つ以上を合併する382例を対象にした検討では, オルリスタット120mg投与がプラセボと比較して1年後, 総コレステロール-3.3%, LDLコレステロール-7.0%, 空腹時血糖-5.1%, HbA<sub>1c</sub>-2.7%が示されている。しかし血圧には有意差はみられていない。この治験での減量効

果は, 1年後プラセボで4.6%, オルリスタットで5.9%であった<sup>3)</sup>。

なお, 2型糖尿病でBMI 30~43の成人675名を対象にしたECでのMRCTでは, プラセボを対象にオルリスタット120mg投与下, 平均582日間の観察により, 耐糖能異常者(impaired glucose tolerance; IGT)が糖尿病に進展したものはプラセボ7.6%に対し, オルリスタットでは3.0%, IGTが正常化したものはプラセボ49.1%に対し, オルリスタット71.6%の結果を示し, オルリスタットのIGTにおける有用性を明らかにしている。この際の体重減少は, 治療前に比較してプラセボでは3.79kg, オルリスタットでは6.72kgとなっている<sup>4)</sup>。

### 4. 今後の動向

オルリスタットのMRCTは中国でも行われている<sup>5)</sup>。ここでも治療開始時の体重に比較した24週における結果が示され, プラセボでの減量が3.7%に対し, オルリスタット120mg投与でのそれは7.5%が得られたとされている。7.5%の減量は, 平均BMI約32の肥満者における血糖と血液脂質を有意に改善させている。そして拡張期血圧では低下傾向が示され, オルリスタットによる7.5%の減量が肥満に合併する病態に対しても好影響のあることを示している。問題になる副作用, 特に排便にともなうトラブルに関しては, 投与を継続するなかで多くの例で消退していくとされているところから, 今後わが国においても, 本剤に関して本学会が定義する肥満症を対象にしたMRCTの導入が望まれるところである。

### 文 献

- 1) Hvizdos KM, Markham A: A review of its use in the manage-

- ment of obesity. *Drugs* 1999, 58 : 743 760.
- 2) Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, et al. : Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000, 9 : 160 167.
- 3) Lindgarde F, on behalf of the orlistat swedish multimorbidity study group : The effects of orlistat on body weight and coronary heart disease risk profile in obese patients : The Swedish Multimorbidity Study. *J Intern Med* 2000, 248 : 245 254.
- 4) Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. : Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000, 160 : 1321 1326.
- 5) 私信による .