

貯法：室温保存
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
 (使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

オブリーン®錠120mg

「タケダ」

OBLEAN® Tablets 120mg.



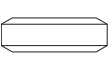
セチリスタット錠

承認番号	薬価収載	販売開始
22500AMX01808	薬価基準未収載	—

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 慢性吸収不良症候群及び胆汁うっ滞の患者〔脂肪便や栄養不良が増悪するおそれがある。〕

【組成・性状】

オブリーン錠120mg			
1錠中の有効成分	セチリスタットとして120mg		
色・剤形	微帯赤黄色の素錠		
識別コード	◎393		
形状	上面	下面	側面
			
長径(mm)	14.1		
短径(mm)	8.1		
厚さ(mm)	約4.5		

添加物：D-マンニトール、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、黄色三酸化鉄

【効能・効果】

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25kg/m²以上の場合に限る)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 本剤の適用にあたっては、学会のガイドライン等最新の情報を参考に、肥満症治療の基本である食事療法及び運動療法をあらかじめ行って効果不十分で、薬物療法の適応とされた肥満症患者を対象とすること。
- 内分泌性肥満、遺伝性肥満、視床下部性肥満等の二次性肥満における本剤の有効性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはセチリスタットとして1回120mgを1日3回毎食直後に経口投与する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- 本剤投与中は食事療法・運動療法を継続し、体重等を定期的に測定するとともに、血糖、脂質についても経過観察を行うこと。本剤を投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、肥満症の改善がみられ、食事療法・運動療法のみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。
- 脂質吸収抑制による下痢、脂肪便等が高頻度に発現すること、及び食事における脂質の量が多いほど発現する可能性が高いことについて患者に十分に説明し、日常生活に支障をきたす場合には、医師に相談するよう指導すること。

2. 相互作用

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・機序等
シクロスポリン	他のリパーゼ阻害剤 ^{注2)} との併用により、シクロスポリンの血中濃度が低下することが報告されている。
レボチロキシシン	レボチロキシシンが投与されている甲状腺機能低下症患者に他のリパーゼ阻害剤 ^{注2)} を投与したところ、レボチロキシシンの効果が減弱した例が報告されている。
ワルファリン	ワルファリンが投与されている患者に他のリパーゼ阻害剤 ^{注2)} を投与したところ、プロトロンビン時間が延長(INR上昇)した例が報告されている。

注2) オルリスタット：国内未承認

3. 副作用

承認時までの臨床試験では861例中の519例(60.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

(1) 重大な副作用(類薬)

重篤な肝機能障害があらわれることが他のリパーゼ阻害剤(オルリスタット：国内未承認)で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明 ^{注4)}
1) 消化器	下痢・脂肪便(55.9%)	悪心、腹部膨満	
2) 肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇	
3) 過敏症		発疹、痒痒	
4) その他		尿路結石、AL-P上昇 ^{注3)} 、カロチン減少	ビタミンA、ビタミンD、ビタミンEの減少、高シュウ酸尿症、シュウ酸腎症、シュウ酸腎結石、胆石症

注3) 「その他の注意」の項参照

注4) 他のリパーゼ阻害剤(オルリスタット：国内未承認)で報告されている。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には原則として投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験(ウサギ 経口200mg/kg/日以上)で、母動物に死亡、流産、摂餌量の低値が認められ、動物試験(ラット 経口2,000mg/kg/日以上)で出生児の出生率低値が認められている。また、動物試験(ラット)で本剤の代謝物が胎児へ移行することが報告されている。〕

(2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物試験(ラット 経口)で、出生児の体重増加抑制(200mg/kg/日以上)、生存率の低値(600mg/kg/日以上)が認められている。また、動物試験(ラット)で、本剤の代謝物が乳汁中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤は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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

8. その他の注意

- (1)ラット24ヵ月間がん原性試験において、雌雄ともに高用量(2,000mg/kg/日)群で背景値を超える腸間膜リンパ節における血管腫(良性腫瘍)の発現頻度の増加傾向がみられ、雄では有意な増加が認められた。
- (2)関連する組織学的障害がなく、由来臓器・組織は不明であるが、動物試験(ラット及びイヌ)でAL-Pの著しい高値が認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)健康成人

健康成人8例にセチリスタットとして120mgを1日3回毎食直後に15日間反復投与した時、血漿中及び尿中にセチリスタット未変化体は検出*されない。¹⁾

(2)加齢の影響

健康な高齢者(65歳以上、8例)及び非高齢者(20歳以上35歳以下、8例)にセチリスタットとして120mgを1日3回毎食直後に15日間反復投与した時、高齢者及び非高齢者の血漿中及び尿中にセチリスタット未変化体は検出*されない。²⁾
※定量下限(血漿中濃度0.5ng/mL、尿中濃度5ng/mL)

2. 代謝³⁾

(1)セチリスタットは消化管管腔内で加水分解を受け、その多くは非活性代謝物ATL-1143となり吸収され、その後体内でアルキル側鎖がβ酸化を受けATL-1277に代謝されるが、これらATL-1143及びATL-1277はリパーゼ阻害作用を示さない。なお、イヌにおいて血漿中に微量のセチリスタット未変化体が検出されている。

(2)セチリスタット及び代謝物ATL-1143、ATL-1277はCYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4をほとんど阻害せず、CYP3Aを誘導しなかった(*in vitro*)。

3. 排泄(外国人データ)

外国人成人に¹⁴Cセチリスタットを食直前に単回投与した時、投与168時間後までに尿中に6.3%、糞便中に85.1%のセチリスタット由来成分が排泄された。⁴⁾

4. 薬物間相互作用

(1)セチリスタットとピオグリタゾン、カンデサルタン、アトルバスタチン、グリメピリド又はアムロジピンとの薬物相互作用を検討した結果、以下のパラメータで併用投与による影響が認められたものの、臨床的に意義のある変化ではなかった。⁵⁾

・ピオグリタゾン

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側90%信頼区間)はピオグリタゾン未変化体のC_{max}で1.028(0.794,1.331)、代謝物M-IIのAUC₀₋₂₄で1.072(0.850,1.351)、C_{max}で1.126(0.919,1.379)であった。

・アトルバスタチン

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側90%信頼区間)はアトルバスタチン代謝物M-IのAUC₀₋₂₄で1.143(0.980,1.335)、C_{max}で0.981(0.790,1.218)、代謝物M-IIのC_{max}で0.888(0.749,1.053)であった。

・グリメピリド

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側90%信頼区間)はグリメピリド未変化体のC_{max}で0.865(0.790,0.948)であった。

(2)セチリスタットとメトホルミン又は経口避妊薬(レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含む)との薬物相互作用を検討した結果(外国人データ)、以下のパラメータで併用投与による影響が認められたものの、臨床的に意義のある変化ではなかった。^{6,7)}

・メトホルミン

単独投与に対する併用投与の幾何平均値比(両側90%信頼区間)はセチリスタット代謝物ATL-1143のAUC₀₋₆で1.847(1.384,2.465)、C_{max}で1.792(1.311,2.449)、ATL-1277のAUC₀₋₆で1.403(1.241,1.580)、C_{max}で1.409(1.246,1.593)であり、併用投与で高かった。

・経口避妊薬

併用投与と単独投与の調整済み平均値の差(両側90%信頼区間)は、血清中レボノルゲストレルで1,029.76(61.94,1997.59)pmol/L、血清中エチニルエストラジオールで17.87(4.40,31.34)pg/mLであり、併用投与で高かった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験

食事療法、運動療法を実施しても体重減少がみられない2型糖尿病及び脂質異常症を合併する肥満症患者(BMI 25kg/m²以上かつ内臓脂肪面積 100cm²以上)に、セチリスタットとして120mg(141例)又はプラセボ(65例)を1日3回毎食直後に52週投与した結果(LOCF法)は次表のとおりであった。⁸⁾

		セチリスタット投与群	プラセボ投与群
体重 (主要評価項目)	対照観察期終了時(kg)	84.56±16.48	85.43±14.61
	治療期終了(52週)時(kg)	82.24±16.43	84.41±14.15
	変化率(%)	-2.78±3.80	-1.10±2.99
	群間差[95%信頼区間](%)	-1.67 [-2.73, -0.62]	
内臓脂肪面積	治療期開始4週前(cm ²)	179.75±59.03	181.34±63.77
	治療期終了(52週)時(cm ²)	156.61±59.84	171.81±64.53
	変化量(cm ²)	-22.12±28.43	-9.05±22.34
	群間差[95%信頼区間](%)	-13.07 [-21.22, -4.93]	
HbA1c (JDS値)	対照観察期終了時(%)	7.93±1.13	7.91±1.15
	治療期終了(52週)時(%)	7.41±1.14	7.77±1.19
	変化量(%)	-0.53±0.93	-0.14±1.02
	群間差[95%信頼区間](%)	-0.39 [-0.67, -0.10]	
LDL-C (直接法)	対照観察期終了時(mg/dL)	135.7±31.7	131.0±36.1
	治療期終了(52週)時(mg/dL)	125.3±32.5	132.0±37.0
	変化率(%)	-6.51±19.67	3.40±25.49
	群間差[95%信頼区間](%)	-9.91 [-16.33, -3.50]	

平均値±標準偏差

2. 食事の影響試験

健康成人(16例)にセチリスタットとして240mgを1日3回、食直前又は食直後に15日間反復投与した時、総脂肪量の累積糞便中排泄量*は食直前投与と比較して食直後投与で約1.7倍の増加を認めた。¹⁾

※ヒトにおいて、セチリスタット未変化体は血漿中に検出されないことから、糞便中の脂肪排泄量を指標に薬力学的作用を用いて検討した。

(本剤の国内承認用量は1回120mgである。)

【薬効薬理】

1. 作用機序

消化管内のリパーゼを阻害することにより、脂質の分解を阻害して腸管からの脂質の吸収を抑制する。

2. 膵リパーゼ阻害作用

ヒト膵リパーゼ及びラット膵リパーゼを阻害する。本作用はエマルジョン状態でブタ膵リパーゼを阻害する。その作用はエマルジョン形成前にセチリスタットをリパーゼの基質となるオリーブ油に溶解した状態の方が強い作用を認めた。⁹⁾

3. 脂肪吸収抑制作用

ラットへの脂肪の経口投与による血漿トリグリセリドのAUCの上昇を抑制した。また、マウスへの脂肪の経口投与による血漿トリグリセリドの上昇を抑制した。¹⁰⁾

4. 肥満軽減作用

高脂肪食肥満F344ラットへの高脂肪食混餌投与により、用量に依存した体重低下作用、脂肪重量低下作用を認めた。¹¹⁾

5. コレステロール低下作用

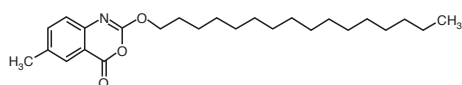
高脂肪食肥満マウスにセチリスタットを2週間、高脂肪食に混餌投与した時、抗肥満作用(体重低下)を示すと同時に総コレステロール及びLDL-コレステロール濃度の低下作用を認めた。¹²⁾

6. 抗糖尿病作用

肥満・糖尿病KKA^yマウスにセチリスタットを2週間、高脂肪食に混餌投与した時、抗肥満作用(体重低下)を示すと同時にグリコヘモグロビン、血漿グルコース濃度及び総コレステロール濃度の低下作用を認めた。¹³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：セチリスタット (Cetilistat) [JAN]

化学名：2-Hexadecyloxy-6-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-one

分子式：C₂₅H₃₉NO₃

分子量：401.58

融点：74.7℃

性状：セチリスタットは白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

【包装】

100錠 (10錠×10)

500錠 (バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1) セチリスタットの薬物動態試験成績① (社内資料)
- 2) セチリスタットの薬物動態試験成績② (社内資料)
- 3) セチリスタットのCYPに及ぼす影響 (社内資料)
- 4) セチリスタットの薬物動態試験成績③ (社内資料)
- 5) セチリスタットとピオグリタゾン、カンデサルタン、アトルバスタチン、グリメピリド及びアムロジピンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 6) セチリスタットとメトホルミンとの薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 7) セチリスタットと経口避妊薬 (レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオールを含む) との薬物相互作用試験成績 (社内資料)
- 8) セチリスタットの臨床試験成績 (社内資料)
- 9) セチリスタットの腸リパーゼ阻害作用の検討 (社内資料)
- 10) セチリスタットの脂肪吸収抑制作用の検討 (社内資料)
- 11) セチリスタットの肥満軽減作用の検討 (社内資料)
- 12) セチリスタットのコレステロール低下作用の検討 (社内資料)
- 13) セチリスタットの抗糖尿病作用の検討 (社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号