

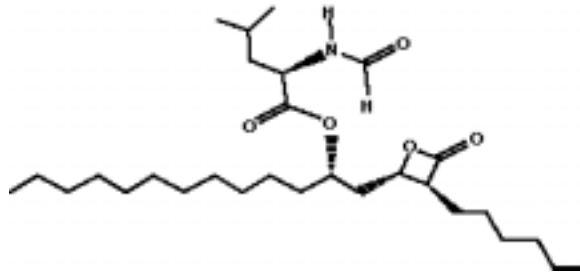


ゼニカル®

(オルリスタット)
カプセル錠

説明： ゼニカル(オルリスタット)は、食物脂肪の吸収を抑える働きのある、肥満治療用リパーゼ抑制剤です。

オルリスタットは、(S)-2-ホルミルアミノ-4-メチル-ペンタノイック酸(S)-1-[[[(2S, 3S)-3-ヘキシル-4-オクソ-2-オクセタニル]メチル]-ドデシル エスターというものであり、その実験式は $C_{29}H_{53}NO_5$ で、分子質量は495.7です。これは、ジオステレオメリックの単体分子で、4つのキラルセンターを含み、529nmのエタノール中で陰性旋光度をもちます。



オルリスタットは、白あるいはオフホワイト色の結晶粉末です。オルリスタットは非水溶性で、クロロホルムには溶解しやすく、またメタノールやエタノールにも大変溶けやすい物質です。オルリスタットは、生理学上でのpH範囲内では pK_a をもちません。

ゼニカルは経口薬で、ダークブルーの硬いゼラチン性カプセルで、水色で文字がプリントされています。1錠に120mgの活性成分、オルリスタットが含まれています。他にも、非活性成分であるミクロクリスタリンセルロース、グリコール塩酸ナトリウムスターチ、ラウリル硫酸ナトリウム、ポビドン、タルクなども含まれています。カプセルの外殻には、ゼラチン、2酸化チタン、FD&C 青色1号が使用されており、プリントには薬剤グレーズ NF、二酸化チタン、及びFD&C 青色1号アルミニウムレーキ顔料が使用されています。

臨床薬理学： 活動のメカニズム： オルリスタットはリパーゼの可逆抑制剤です。オルリスタットは、胃と膵臓のリパーゼに残った活性セリンと共有結合することにより、胃と小腸の管腔内でその治療活動を発揮します。こうすることにより非活性酵素は、トリグリセリドの形状の食物脂肪を吸収性の自由脂肪酸とモノグリセリドに加水分解できなくなります。未消化のトリグリセリドは吸収されないため、カロリー不足という結果になり、それが減量において良い結果になりうるのです。薬物の全身吸収は、この活動に関しては必要ありません。推奨量である120mgを1日3回服用することにより、オルリスタットは食物脂肪の吸収を約30%抑えてくれます。

薬物動理学： 吸収： オルリスタットに全身がさらされるのは、ごく僅かです。360mgの ^{14}C -オルリスタットを飲んだところ、プラズマ放射能は約8時間で最大値に達しました；原形(手の加えられていない)オルリスタットのプラズマ濃縮は検知の極限のところでした($< 5ng/mL$)。プラズマ例を観察した治療実験では、プラズマ内の原形オルリスタットの検出は特発的であり、濃縮度は低いとの報告がありました($< 10ng/mL$ もしくは $0.02 \mu M$)。また、蓄積の事実もなく、吸収量がわずかでも安定していました。

原形オルリスタットの完全生物有効性の平均値は、ラットと犬を使用した実験で得ました。実験では、オスのラットにそれぞれ1日150mgか1000mg/kgを口から与え、オスの犬には1日100mgか1000mg/kgを口から与えました。結果、ラットでは150mgの場合で0.12%、1000mgで0.59%、犬では100mgで0.7%、1000mgで1.9%でした。

配当： 試験管実験でオルリスタットは99%以上がプラズマ蛋白質に結合しました(脂肪蛋白質とアルブミンが主な結合蛋白質です)。オルリスタットは最小でエリスロサイトに分割されます。

代謝： 動物のデータを参照すると、オルリスタットの代謝は主に胃腸壁で行われる傾向があることがわかります。肥満患者を対象に行った人数のバランスがとれた、経口の ^{14}C -オルリスタット実験を参照すると、2つの代謝物、M1(4-メンバーラクトンリングヒドロライズド)とM3(M1

に N フォルミルロイシン成分が付着したもの) がプラズマ内の総放射能の約 42%を占めることがわかります。 M1 と M3 はオープンな ラクトンリングと極めて弱いリパーゼ抑制力を持ちます(オルリスタットより 1000 及び 2500 倍も弱い抑制力)。 この低い抑制力と治療目的の服用における低いプラズマ値を見たところ(平均で、服用後 2 から 4 時間たった時点での M1 と M3 の値がそれぞれ 26ng/mL と 108ng/mL) これらの代謝物は薬学的にみて役不足であると考えられます。 第一の代謝物 M1 が短い半減期(約 3 時間)をもっているが、第二の代謝物 M3 はゆっくりと消滅していきます(半減期は約 13.5 時間)。 肥満患者の間では、M1 の安定した状態のプラズマ値はオルリスタットの服用量に比例して増加していています(M3 ではなく)。

除去/排泄: ^{14}C オルリスタット 360mg を標準体重の人と肥満の人に口から飲ませたところ、吸収されなかった薬物が便にみられ、これが成分除去の主なルートであることがわかりました。使用された放射能の約 97%は便に排泄されました;うち 83%は成分変化のないオルリスタットでした。 総放射能の腎臓への累積排泄は投与量、 ^{14}C オルリスタット 360mg、の 2%以下でした。 便もしくは尿による完全な排泄に要した時間は、3 から 5 日でした。 オルリスタットの性質は、標準体重の人と肥満の人との間でも似たようなものでした。 少ないデータを基にして、吸収されたオルリスタットの半減期は、1 から 2 時間でした。 オルリスタット、M1、そして M3 の代謝物はまた胆汁にも排泄されることがあります。

特殊な人: この薬品は僅かしか吸収されないため、人々をグループ分けしての(例;老人、小児、人種別、腎不全もしくは肝不全の患者等) 実験は行われていません。

他の薬との相互作用: 薬同士の相互作用を調べる実験で、ゼニカルはアルコールやダイゴキシン、グリブライド、ニフェディピン(長時間作用錠剤)、避妊用ピル、フェニトイン、またはワルファリンの薬物動理及び/あるいは薬効性になんの影響も与えないことがわかりました。 ゼニカルはプラバスタチンの生物有効性を適度に増加させ、脂質を下げる効果も誘発させることも明らかになりました(臨床実験及び予防参照)。 アルコールは、オルリスタットの薬効性に影響を与えません。

その他の短期実験: 最高6週間にわたるいくつかの実験で、標準体重の人と肥満体の人を対象に、ゼニカルの治療用量が胃腸及び全身の生理過程に与える効果を調べました。 2 件の実験では、ゼニカルを数回服用した場合に、食後のコレシストキニンプラズマの濃縮度が下がったが、別の 2 件の実験では偽薬との明らかな違いは見られませんでした。 臨床的に意義のある変化は以下の部分には見られていません; 胆嚢の自動力、胆汁の生成や胆石形成、あるいは結腸細胞増殖率。 また、胃が空になる時間や胃酸度の減少というものも臨床的に意義あるものはみられませんでした。 加えて、プラズマトリグリセリド値やリパーゼ全体に及ぼす効果というものも、これらの実験でのゼニカル投与に関しては見られませんでした。 28 人の健康な男性を募って 3 週間にわたる実験をしたところ、ゼニカル(120mg を 1 日 3 回)はカルシウム、マグネシウム、燐、亜鉛、銅、及び鉄のバランスをひどく崩さないことがわかりました。

服用量との関連性: 胃腸内のリパーゼ抑制の証拠となる様、最大効果(E_{\max})を示す単純なモデルが、ゼニカルの 1 日分服用量と脂肪の排泄との関連性を表す曲線(カーブ)を定めるために使用されました。 1 日約 400mg までは、服用量との関連曲線(カーブ)は急角度でしたが、それ以上になると平らになりました。 120mg の 1 日 3 回服用を上回ると、効果の増加率(%)は極微になります。

臨床実験: 実測的な疫学研究は、肥満と内臓についた脂肪、心臓血管病の危険、第 2 種糖尿病(タイプ 2) ある種のガン、胆石、ある種の呼吸器障害、及び全体の死亡率増加の関係を明らかにしました。 これらの実験は、減量してそれを維持することは、体重増加に関連した病気を併発する恐れのある肥満患者を健康にすると提案しています。 肥満と関連したオルリスタットの疾病率と死亡率に対する長期的効果は確立されていません。

ゼニカルの減量効果、体重維持効果、および体重回復効果と多くの併発病疾病率(例、2 種糖尿病、脂質、血圧など)が、7 件の長期(1 から 2 年間に及ぶ)にわたる、複数管理の、偽薬併用した二重盲検で調査されました。 治療 1 年目は、減量とその維持が確認されました。 2 年目になると、いくつかの実験では引き続いての減量と維持がみられたが、他の実験ではオルリスタットの体重回復(再び増加する)効果がみられました。 これらの実験には、2800 人のゼニカル投与患者と 1400 人の偽薬投与患者が参加しました。 これらの患者の多くが肥満に関連した病気の危険をはらんでいる人達でした。 これら 7 件の実験では、ゼニカルと偽薬の治療はそれぞれダイエットを同時にを行うことを指摘しています。

減量及び減量体重維持期間は、バランスのとれたカロリー控えめの食事(摂取カロリーを 20%減らし、脂肪から摂るカロリーは全体の 30%に抑える)を摂ることを、全ての患者に勧めました。 加えて、全ての患者は栄養に関するカウンセリングの機会を与えられていました。

1年後の結果： 減量、体重維持、及びリスクファクター（危険要素）： 減量効果は治療開始後2週間でみられ、その後6から12ヶ月間にわたって効果は続きました。

5件の臨床実験から抜粋したデータで、治療中の患者を無作為に選び、それぞれ治療6ヶ月後と1年後の平均減量を調べたところ、ゼニカル投与患者はそれぞれ12.4lbs（6ヶ月時点）と13.4lbs（1年時点）、偽薬投与患者はそれぞれ6.2lbsと5.8lbsでした。偽薬投与実験の最初の4週間では、更に5から6lbsの減量が同じ患者の間で見られました。1年間の治療期間を終えた時点で、ゼニカル投与患者の57%（120mgを1日3回）及び偽薬投与患者の31%が、最低でも実験当初の体重の5%分もの減量に成功しました。

治療が必要な患者を対象に、5つの大きな研究所で行われた実験で、1年後の減量体重が5%以上10%以下に達した患者の割合は以下の表1のとおりです。

表1. 1年間の治療後に無作為に選ばれた患者の減量体重が5%以上、10%以上だった割合（%）

治療意思のある患者数†										
スタディ番号	5%の減量					10%の減量				
	ゼニカル	総数	偽薬	総数	p 値	ゼニカル	総数	偽薬	総数	p 値
14119B	35.5%	110	108	21.3%	0.021	16.4%	110	6.5%	108	0.022
14119C	54.8%	343	340	27.4%	<0.001	24.8%	343	8.2%	340	<0.001
14149	50.6%	241	236	26.3%	<0.001	22.8%	241	11.9%	236	0.02
14161‡	37.1%	210	212	16.0%	<0.001	19.5%	210	3.8%	212	<0.001
14185	42.6%	657	223	22.4%	<0.001	17.7%	657	9.9%	223	0.006

1年間カロリーを抑えた食事を使用

* 治療にはゼニカルプラス食事療法もしくは偽薬プラス食事療法を適用

† 最終観察は先送りされています

‡ 14161以外の全ての実験は、肥満治療を専門とするセンターで実行されました。実験番号14161は、最初に対処にあたった内科医によるものです。

ゼニカルと偽薬による1年間の治療後、肥満に関連した病気の危険要素の関連変化は患者全体、及び無作為化で異常がみられた患者に現れています。

患者全体： 5つの臨床実験データを抜粋したものに基づいた肥満に関連する代謝、心臓血管、及び体全体の危険要素における変化は、表2に示されています（無作為に選び、患者の危険要素は考慮に入れていない）。ゼニカルによる1年間の治療は、いくつかの危険要素を改善する結果を出しました。

表2. 1年間の治療*による危険要素の平均変化（無作為化で）患者全体で

危険要素	ゼニカル	偽薬†
	120mg†	
代謝:		
総コレステロール	-2.00%	5%
LDL-コレステロール	-4.00%	5%
HDL-コレステロール	9.30%	12.80%
LDL/HDL	-0.37	-0.2
トリグリセリド	1.34%	2.90%
空腹時グルコース, mmol/L	-0.04	0
空腹時インシュリン, pmol/L	-6.7	5.2
心臓血管:		
収縮時血圧, mmHg	1.01	0.58
拡張期血圧, mmHg	1.19	0.46
体全体:		
ウェスト周り, cm	6.45	4.04

2年目に使用された食事は、体重維持のためのもので、減量目的のものではありません。

* 治療にはゼニカルに加えて食事療法、あるいは偽薬に加えて食事療法を併用したものです。

† 最後の観察は先送りされています。

‡ 14161を除く全ての実験は、肥満治療の知識が豊富な機関で行われたものです。実験 14161は、最初に診断にあたった内科医によって行われました。

2年間の治療後における、肥満と関連した危険要素の関連変化は、患者全体でと異常な危険要素がある患者を無作為選出して調べました。

患者全体の結果：ゼニカル投与患者と偽薬投与患者の危険要素関連の変化は、総コレステロール、LDL コレステロール、LDL/HDL 率、トリグリセリド、空腹時のグルコース、空腹時のインシュリン、拡張期血圧、ウェストサイズ、ヒップサイズに関する結果は、1年間の治療で得られた結果と似たものでした。同患者の HDL コレステロールと収縮時血圧に関する変化は、1年の治療結果時よりも低いものでした（変化が少ない）。

無作為選出した異常な危険要素を持つ患者の結果：ゼニカル投与患者と偽薬投与患者の危険要素関連の変化は、LDL - と HDL - コレステロール、トリグリセリド、空腹時インシュリン、拡張期血圧、及びウェストサイズにおいては、1年の治療で得られたけっかと似たものでした。同患者の LDL/HDL 比率と収縮時血圧のみに関しての変化は、1年の治療結果時よりも低いものでした。

第2種糖尿病患者の実験（タイプ2糖尿）：スルフォニルレアで安定する第2種糖尿病患者（321人）を対象にした1年間の、偽薬統制した二重盲検がとり行われました。うち、無作為選出したゼニカル投与患者の30%が最低でも5%以上の減量に成功していました。偽薬投与患者のうち13%が同等の減量に成功していました（ $p < 0.001$ ）。表4は、1年以上にわたるゼニカル投与治療と偽薬投与治療を比較して、ヘモグロビン HbA1c 同様に、スルフォニルレア使用及び服用量の減量、空腹時のグルコースとインシュリン値における変化を見たものです。

表4．第2種糖尿病患者を1年間治療した後に無作為選出した中での体重とグリセミンの制御における平均変化

	ゼニカル 120mg* (総数=162)	偽薬* (総数=159)	統計的な 有効性
スルフォニルレアの服用を 中止した患者の割合(%)	11.7%	7.5%	†
スルフォニルレアの服用量 を減らした患者の割合(%)	31.5%	21.4%	
スルフォニルレア服用量 の平均減量	-22.80%	-9.10%	†
体重の変化(ポンド)	-8.9	-4.2	†
HbA1c	-0.18%	0.28%	†
空腹時のグルコース,mmol/L	-0.02	0.54	†
空腹時のインシュリン, pmol/L	-19.68	-18.02	ns

統計的な有効性は、治療の意思がある患者を基準にしたものであり、最後の観察は先送りされました。

* 治療は、ゼニカルと食事療法、もしくは偽薬と食事療法

† 統計的な有効性（ $p < 0.05$ ）は治療の意思がある患者を基準にしたものであり、最後の観察は先送りされました。

ns は有効性がなかったという意味です、 $p > 0.05$ 。

加えて、ゼニカル（総数 162 人）は偽薬（総数 159 人）と比べて、総コレステロール（ $-1.0\% \text{ VS } +9.0\%$ 、 $p < 0.05$ ）、LDL - コレステロール（ $-3.0\% \text{ VS } +10.0\%$ 、 $p < 0.05$ ）、LDL/HDL 比率（ $-0.26 \text{ VS } -0.02$ 、 $p < 0.05$ ）及びトリグリセリド（ $+2.54\% \text{ VS } +16.2\%$ 、 $p < 0.05$ ）らを大幅に低くすることに効果を発揮しました。HDL コレステロールに関しては、ゼニカルで $+6.49\%$ の増加、偽薬で $+8.6\%$ の増加が見られました（ $p > 0.005$ ）。収縮時血圧は、ゼニカル服用で $+0.61 \text{ mmHg}$ 、偽薬で $+4.33 \text{ mmHg}$ 増加しました（ $p > 0.05$ ）。拡張期血圧は、ゼニカル服用で -0.47 mmHg 、偽薬で -0.5 mmHg 降下しました（ $p > 0.05$ ）。

肥満患者のグルコース許容：経口でのグルコース許容テストを含む2年間にわたる実験が、肥満患者を対象に行われた。これらの患者は、以前に第2種糖尿病の診断されておらず、それに対する治療も行われていない人達で、無作為に選出されたため、彼らの実験当初の経口グルコース許容テスト（OGTT）結果は正常値、障害値、もしくは糖尿のいずれかでありました。

無作為に、OGTT 正常値から糖尿や障害値に進行した具合を 2 年間のゼニカル / 偽薬併用治療と比較調査しました(ゼニカル 251 人、偽薬 207 人)。ゼニカル投与患者の 0%が正常値から糖尿に、7.2%が正常値から障害値に進行し、偽薬投与患者の 1.9%が正常値から糖尿に、12.6%が正常値から障害値に進行しました。

OGTT 障害値を示した患者を無作為に選出した中で、1 年と 2 年の治療期間に正常値に回復する割合と糖尿に悪化していく割合を、ゼニカルと偽薬で比較しました。結果、1 年の治療では、偽薬投与者の 10.4%とゼニカル投与者の 2.6%が糖尿値を示しましたが、偽薬投与患者の 45.8%とゼニカル投与者の 73%は OGTT 正常値を示しました。2 年の治療後では、偽薬投与者の 7.5%とゼニカル投与者の 1.7%が OGTT で糖尿値を示しましたが、偽薬投与者の 50%とゼニカル投与者の 71.7%は正常値を示しました。

使用目的と使用方法：ゼニカルは、低カロリー食と合わせて使用するもので、減量と減量体重維持を含む肥満治療用に指定されています。ゼニカルはまた、減量後のリバウンド(体重回復)の危険を少なくもしてくれます。ゼニカルは、体重相対指数(BMI)が 30 (kg/m²) 以上であるか、27 (kg/m²) 以上で他の肥満危険要素(例、高血圧、糖尿病、異常脂血症など)がある人が対象です。

表 5 は、BMI を表にしたものです。BMI は体重(kg)を身長(m)を二乗したもので割って算出される数値です。例として、150cm で 59kg の人の場合、 $59(\text{kg}) \div 1.5(\text{m})^2 = 26.2$ で、BMI は約 26 となります。

表 5. BMI、kg / m²*

		体重(kg)																						
身長 (cm)		50	54	58	60	64	66	68	70	72	74	76	78	80	84	86	88	90	92	96	100	104	108	110
	147	23	25	27	27	30	31	31	32	33	34	35	36	37	39	40	41	42	43	44	46	48	50	51
	150	23	24	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	43	44	46	48	49
	152	22	23	25	26	28	29	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	42	43	45	47	48
	155	21	22	24	25	27	27	28	29	30	31	32	32	32	35	36	37	37	38	40	42	43	45	46
	158	20	22	23	24	26	26	27	28	29	30	30	31	32	34	34	35	36	37	38	40	42	43	44
	160	20	21	23	23	25	26	27	27	28	29	30	30	31	33	34	34	35	36	38	39	41	42	43
	162	19	21	22	23	24	25	26	27	27	28	29	30	30	32	33	34	34	35	37	38	40	41	42
	164	19	20	22	22	24	25	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	33	34	36	37	39	40	41
	166	18	20	21	22	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	31	32	33	33	35	36	38	39	40
	168	18	19	21	21	23	23	24	25	26	26	27	28	28	30	30	31	32	33	34	35	37	38	39
	170	17	19	20	21	22	23	24	24	25	26	26	27	28	29	30	30	31	32	33	35	36	37	38
	172	17	18	20	20	22	22	23	24	24	25	26	26	27	28	29	30	30	31	32	34	35	37	37
	174	17	18	19	20	21	22	22	23	24	24	25	26	26	28	28	29	30	30	32	33	34	36	36
	176	16	17	19	19	21	21	22	23	23	24	25	25	26	27	28	28	29	30	31	32	34	35	36
	180	15	17	18	19	20	20	21	22	22	23	23	24	25	26	27	27	28	28	30	31	32	33	34
	182	15	16	18	18	19	20	21	21	22	22	23	24	24	25	26	27	27	28	29	30	31	33	33

*計算式

禁忌：慢性吸収困難症候群あるいは胆汁分泌停止、及びゼニカルもしくはゼニカルに含まれる成分に超過敏症状をしめす方のゼニカルの使用は禁じられています。

注意： 全般： 肥満の原因(例；甲状腺機能不全)は、ゼニカル処方前に取り除いてください。

予防： 一般： 患者は食事にも気をつけるようにしてください(容量と服用参照)。高脂肪の食事をした時(脂肪中のカロリーが全体の 30%を超える食事)にゼニカルを服用すると、胃腸の症状がさらに多くなることがあります(副作用参照)。1 日の脂肪摂取量は、3 度の食事に均等に付けてください。もしも 1 食だけ高脂肪の食事をとりゼニカルを服用した場合、胃腸への作用が大きくなる可能性があります。

ゼニカルは脂溶性のビタミンやカロチンの吸収を低下させるため、服用者には適切な栄養摂取のためにも脂溶性ビタミンを含むマルチビタミンを飲むことを薦めます。また、標準体重の人に比べて肥満の人は、ビタミン D とカロチン値が低いことも理由の一つです。マルチビタミンは 1 日 1 回、ゼニカル服用前後最低 2 時間あけた時にお飲みください(例、就寝時)。

表 6 は、1 年と 2 年の治療期間中に 2 度以上続けて通院した際、ビタミン値が低かったゼニカル投与患者と偽薬投与患者の割合(%)を示したものです。これらの患者は、以前にビタミン剤などを飲んでいませんでした。

表 6. 2 度以上続けて通院した際の低ビタミン値の確率

(治療開始時のベースライン値は標準で、
 栄養補助食品を与えられていない患者 治療1年目と2年目)

	偽薬*	ゼニカル*
ビタミン A	1.0%	2.2%
ビタミン D	6.6%	12.0%
ビタミン E	1.0%	5.8%
カロチン	1.7%	6.1%

*治療には、ゼニカルと食事療法、もしくは偽薬と食事療法を併用しました。

ゼニカルを服用すると、尿の尿酸塩値が上昇する人もいます。過尿酸塩尿症やカルシウム尿酸塩腎石症などの経験がある人へゼニカルを処方する際には、十分な注意が必要です。

ゼニカルの減量誘発性は、糖尿病の代謝統制向上に関連している可能性があります。そのため、インシュリンや低グリセミン性の経口薬(例、スルフォニルレア、メトフォルミン)などの使用量を減らす必要があります(臨床実験参照)。

誤服用の可能性: 他のいかなる減量剤同様、ゼニカルの使用が適さない人による誤服用の恐れがあります(例、拒食症や過食症の人)。推奨処方ガイドラインには、使用目的と使用方法をご参照ください。

患者への情報: ゼニカル服用前、及び処方更新毎に必ず患者情報をお読みください。

薬物相互作用: **アルコール:** 標準体重の人達 30 人を対象に様々な服用回数での実験を行ったところ、ゼニカルとアルコール 40g(例;グラス約 3 杯のワイン)と一緒に飲んでもアルコールの薬物動態、オルリスタットの薬理学(便による脂肪排泄)或はオルリスタットの全身浸透などに変化はありませんでした。

シクロスポリン: ゼニカルとシクロスポリンの薬物相互作用に関する研究は行われていません。様々な食事例でシクロスポリンの吸収に変化が見られたとの報告が寄せられているため、シクロスポリン治療を受けている患者がゼニカルを食事療法と合わせて使用する際は、注意が必要です。

ダイゴキシン: 標準体重の人 12 人にゼニカル 120mg を 1 日 3 回、6 日間投与したところ、ゼニカルがダイゴキシン 1 回分の薬物動態に変化を与えることはありませんでした。

脂溶性ビタミンサプリメント及び相似剤: 薬物動態の相互作用実験でゼニカルと カロチン剤を併用した際、カロチンの吸収率が 30%減少しました。ゼニカルはまた、酢酸塩ビタミン E サプリメントの吸収を約 60%抑制します。ビタミン D サプリメント、ビタミン A、及び栄養分を抽出したビタミン K の吸収に与えるオルリスタットの影響は、現時点では判明していません。

グリブライド: 標準体重の人 12 人にオルリスタット 80mg を 1 日 3 回、5 日間投与したところ、オルリスタットがグリブライドの薬物動態あるいは薬理学(血中グルコースの低下)に変化を与えることはありませんでした。

ニフェディピン(長時間作用錠剤): 標準体重の人 17 人にゼニカル 120mg を 1 日 3 回、6 日間投与したところ、ゼニカルがニフェディピン(長時間作用錠剤)の生物有効性に変化を与えることはありませんでした。

避妊用ピル: 標準体重の女性 20 人を対象に、ゼニカル 120mg を 1 日 3 回、23 日間投与したところ、避妊用ピルの排卵抑制作用に変化はありませんでした。

フェニトイン: 20 人の標準体重の人達にゼニカル 120mg を 1 日 3 回、7 日間投与したところ、ゼニカルがフェニトイン 300mg 服用分の薬物動態を変化させることはありませんでした。

プラバスタチン: 標準体重で中度の高コレステロール血症患者 24 人を対象に行った並行実験で、ゼニカル 120mg を 1 日 3 回、10 日間投与したところ、ゼニカルの効果がプラバスタチンの脂質降下作用を増加させることがわかりました。ゼニカルの併用期間中に、約 30%程度の増加が濃縮プラバスタチンプラズマ内で見られました。

ワルファリン: 標準体重の人達 12 人を対象に、ゼニカル 120mg を 1 日 3 回、16 日間投与したところ、ワルファリンの薬物動態(R 及び S-エナンチオマー)及び薬効(プロトン時と血清因子 VII)のどちらにも変化はみられませんでした。ビタミン K の栄養価値を示す、カルボキシ基不足のオステオカルシンがゼニカルの服用によって変化することはなかったが、ビタミン K 値はゼニカル服用者の間で減少していく傾向にありました。ビタミン K の吸収がゼニカルの服用により低下するため、ワルファリンを長期にわたって使用している患者にゼニカルを処方するときは、凝固母数における変化を注意深く観察する必要があります。

受精に対する発癌性、突然変異、障害： ラットとマウスを使用したガン研究では、オルリスタットをそれぞれ1日1000mg/kg(ラット)および1日1500mg/kg(マウス)上限を投与しても、発癌の可能性は見られませんでした。これらの服容量はそれぞれ、人間の表面積(mg/m²)を基に計算した、人体への投与量の29倍と22倍にあたります。

オルリスタットには、Amesテスト(哺乳類用の突然変異評価分析方法《V79/HPRT》、ヒトのリンパ細胞末梢のClastogenesisを試験管内で評価分析、ラットの肝細胞の予定外DNA結合(UDS)評価分析、及び生体マウスの小核テスト)で検知されるような変異誘発体や遺伝毒性活動は、見つかりませんでした。

セグメント1の受精及び生殖実験で、1日400mg/kgをラットに与えたところ、オルリスタットが目立った副作用を引き起こしたという結果はでませんでした。この服容量は、人体の表面積(mg/m²)を基準にして計算した、ヒトの1日服用量の12倍にあたります。

妊娠： 奇形発生：妊娠カテゴリーB。ラットとうさぎを使用した奇形発生研究が、1日の服容量800mg/kg上限で行われました。結果、胎児の毒性或は奇形発生といった影響は全くみられませんでした。この服容量は、ラットとうさぎそれぞれ、人間の23倍と47倍にあたります(人体の表面積(mg/m²)を基準に算出)。

脳室拡張率が、ラットを使用した奇形実験で、中量から多量服用しているグループ内で増加しました。その際の服容量は、人間の1日服容量の6倍(中量)及び23倍(多量)にあたります(人体の表面積(mg/m²)を基準に算出)。他のラットを使用した、服容量が類似している奇形実験2件では、このような発見はされませんでした。

妊婦を対象にした適切かつ管理の行き届いたゼニカルに関する実験は、行われていません。動物の生殖研究データが、常に人間の生殖機能に与える影響を予測できるわけではないため、妊娠中のゼニカルの使用は薦めません。

授乳中： オルリスタットが母乳に抽出されるか否かは、未明なため、授乳中のゼニカルの使用は薦めません。

小児の使用： 小児患者でのゼニカルの効果と安全性は、調査されていません。

高齢者の使用： ゼニカルの臨床実験では、65歳以上の患者が十分いなかったため、若い患者との効果や安全性の違いを確定することができません。

副作用例： 一般的な症状(1年目と2年目のデータに基づいたもの 1日120mgを3回対偽薬)：

胃腸関連症状が、治療期間中、偽薬併用された二重盲検で、ゼニカル服用者の間で最も多く観察された副作用例です。これは、薬が活動している証拠です。(一般的な例とは、症例が5%以上の人に見られ、かつ偽薬投与者の最低2倍以上の割合で見られる場合のことを指します - ゼニカル120mgのグループ)

表7. 一般的な副作用例

副作用例	1年目		2年目	
	ゼニカル*患者% (総数1913人)	偽薬患者*% (総数1466人)	ゼニカル*患者% (総数613人)	偽薬*患者% (総数524人)
油斑	26.6	1.3	4.4	0.2
排泄時のガス	23.9	1.4	2.1	0.2
急な便意	22.1	6.7	2.8	1.7
脂肪/油分を含む便	20	2.9	5.5	0.6
油の排泄	11.9	0.8	2.3	0.2
排便回数増加	10.8	4.1	2.6	0.8
便失禁	7.7	0.9	1.8	0.2

*治療は、ゼニカルと食事療法、もしくは偽薬と食事療法を併用したものです。

これらの及びその他の一般的な副作用は、全体的に軽度なものであり、一過性のものでした。これらの症状は、大抵治療開始後3ヶ月内に現れ始めました。全般的に見ると、オルリスタット治療により現れた胃腸関連の副作用例の約50%は、1週間も続きませんでした。また、症例の殆どが4週間以上続くこともありませんでした。しかしながら、このような胃腸関連の症状は、一部

に患者には6ヶ月以上続くこともあります。

治療の中止： 統制された臨床実験で、ゼニカル使用患者の8.8%、及び偽薬使用者の5%が副作用の関係で治療を中止しました。ゼニカル患者の間で、治療を中止するに至った副作用例で一番多かったものは、胃腸関連でした。

統制された臨床実験での事例： 次の表では、7件の研究所等から寄せられた2重盲検の偽薬併用実験で、治療期間中にゼニカル120mgを1日3回服用した患者の間で2%以上の確率でみられた、前記以外の副作用例を挙げています。これらの作用例は全て、薬物研究との関係に関わらず、1年目も2年目も偽薬投与患者よりも多くみられたものです。

表8．治療期間中にみられたその他の副作用例
7件の偽薬統制臨床実験データより

体内システム/ 副作用例	1年目		2年目	
	ゼニカル*患者% (1913人)	偽薬*患者% (1466人)	ゼニカル*患者% (613人)	偽薬*患者% (524人)
胃腸システム				
腹痛/腹部の不快感	25.5	21.4	-	-
吐き気	8.1	7.3	3.6	2.7
伝染性の下痢	5.3	4.4	-	-
直腸の痛み/不快感	5.2	4	3.3	1.9
虫歯	4.3	3.1	2.9	2.3
歯肉病	4.1	2.9	2	1.5
嘔吐	3.8	3.5	-	-
呼吸器システム				
インフルエンザ	39.7	36.2	-	-
上部呼吸器感染	38.1	32.8	26.1	25.8
下部呼吸器感染	7.8	6.6	-	-
耳鼻咽喉の症状	2	1.6	-	-
筋骨格システム				
背中の痛み	13.9	12.1	-	-
下肢の痛み	-	-	10.8	10.3
関節炎	5.4	4.8	-	-
筋痛症	4.2	3.3	-	-
関節の不調	2.3	2.2	-	-
腱炎	-	-	2	1.9
中枢神経系				
頭痛	30.6	27.6	-	-
目眩	5.2	5	-	-
体全体				
疲労感	7.2	6.4	3.1	1.7
睡眠障害	3.9	3.3	-	-
肌				
発疹	4.3	4	-	-
乾燥肌	2.1	1.4	-	-
女性生殖機能				
生理不順	9.8	7.5	-	-
膣炎	3.8	3.6	2.6	1.9
泌尿器系				
尿路感染	7.5	7.3	5.9	4.8
精神異常				
心理的不安	4.7	2.9	2.8	2.1
うつ	-	-	3.4	2.5
聴覚&前庭障害				

耳炎	4.3	3.4	2.9	2.5
心臓血管障害				
足の浮腫	-	-	2.8	1.9

*治療は、ゼニカルと食事療法、もしくは偽薬と食事療法を併用しました。
 - 2%以上の確率でないもの、かつ偽薬よりも高確率でないと報告されたものです。

過度服用： 15日間ゼニカル 800mg を1回服用するものと、400mg を1日3回上限で複数回服用する実験が、標準体重及び関連症状のない肥満体の人達を対象に行われました。

ゼニカルをあき明らかに過剰摂取しなければならない場合、患者は24時間体制で観察されることを薦めます。人間及び動物実験によると、オルリスタットのリパーゼ抑制機能に起因する全般的な効果は、急激に反比例すると思われる。

服用量及び服用方法： ゼニカルは120mg錠1粒を1日3回、脂肪を含む食事と共に服用することが、推奨されています（食事中もしくは食後1時間内に服用）。

患者は、栄養のバランスがとれ、脂肪が占めるカロリーが全体の約30%のカロリー控えめな食事を摂取しましょう。脂肪、炭水化物、及びたんぱく質の日常摂取量は、3食均等になるように心がけましょう。都合により食事が摂れない、或は脂肪を含まない食事をした際は、ゼニカルを飲む必要はありません。

ゼニカルは数種の脂溶性ビタミンとカロチンの吸収を減少させるので、適切な栄養確保のためにも脂溶性ビタミンを含むマルチビタミン剤の摂取を薦めます。ビタミン剤を摂取する際は、ゼニカル服用の最低2時間前後にしてください。就寝時に飲むことを薦めます。

120mg錠を1日3回以上服用しても、更なる効果をあげることはありません。

便の脂肪を調べると、ゼニカルの効果は服用して24から48時間程で現れることがわかります。服用を中止した場合、便に含まれる脂肪は、48から72時間内で服用前の量に戻ります。

2年を超えたゼニカル使用の効果と安全性は、現時点では確定されていません。

提供方法： ゼニカルは、パウダーをペレット状に固めた、濃紺の硬ゼラチンカプセルです。

ゼニカル 120mg カプセル：濃紺、2部からなる、水色で“Roche”と“XENICAL 120”とプリントされた、No.1不透明の硬ゼラチンカプセル 90粒入りボトル(NDC 0004-0256-52)。

保存法； 25 で保管してください；保存温度は15 から30 の間に保ってください〔USP 統制室温参照〕。ボトルのふたは、かたく閉めてください。

使用期限の切れたゼニカルは使用しないでください。