

肥満症治療剤「BELVIQ®」 長期心血管疾患アウトカム試験における
2 型糖尿病の予防と寛解に関する新しいデータを欧州糖尿病学会で発表するとともに
The Lancet に掲載

エーザイ株式会社(本社:東京都、代表執行役 CEO:内藤晴夫)は、このたび、肥満症治療剤 lorcaserin hydrochloride (一般名、米国製品名「BELVIQ®」、以下「BELVIQ」)の長期心血管疾患アウトカム試験(CAMELLIA-TIMI61 試験)における、2 型糖尿病の予防と寛解に関する新しいデータについて、ドイツ・ベルリンで開催されている第 54 回欧州糖尿病学会(EASD)年次総会において発表するとともに、世界的に最も権威のある医学雑誌の一つである The Lancet に掲載されたことをお知らせします¹。今回の解析では、2 型糖尿病、境界型糖尿病(2 型糖尿病発症前で血糖パラメータが正常値を超えている)および正常血糖値の患者様における、「BELVIQ」による代謝機能に対する効果について評価しました。本試験に登録された患者様は、境界型糖尿病患者様 3,991 人(33%)、2 型糖尿病患者様 6,816 人(57%)、正常血糖値の患者様 1,193 人(10%)でした。

本解析の結果、境界型糖尿病の患者様において、「BELVIQ」投与群はプラセボ投与群と比較して、2 型糖尿病への移行のリスクを 19%抑制し(「BELVIQ」投与群 8.5% vs プラセボ投与群 10.3%、ハザード比:0.81、95%信頼区間(CI):[0.66, 0.99]、名目 p=0.038)、さらに正常血糖値への改善傾向を示しました(「BELVIQ」投与群 9.2% vs プラセボ投与群 7.6%、ハザード比:1.20、95%CI:[0.97, 1.49]、名目 p=0.093)。

また、投与前に 2 型糖尿病を発症していた患者様において、「BELVIQ」投与群はプラセボ投与群と比較して、正常血糖値への改善が確認されるとともに(「BELVIQ」投与群 7.1% vs プラセボ投与群 6.0%、ハザード比:1.21、95%CI: [1.00, 1.45]、名目 p=0.049)、ヘモグロビン A1c(HbA1c)の改善(投与前からのプラセボとの差:-0.3%)が確認されました。特に、投与前における HbA1c が 8%以上の 2 型糖尿病患者様では、1 年間の投与後において、プラセボ投与群と比較し、平均 0.5%の改善が確認されました。

さらに、2 型糖尿病の患者様の探索的評価において、「BELVIQ」投与群はプラセボ投与群と比較して、微小血管イベント(微小アルブミン尿症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害)の発生リスクを 21%軽減しました(「BELVIQ」投与群 10.1% vs プラセボ投与群 12.4%、ハザード比:0.79、95%CI: [0.69, 0.92]、名目 p=0.001)。

1 年間の投与による平均体重変化量の「BELVIQ」投与群とプラセボ投与群の差については、境界型糖尿病の患者様:-2.8kg (95%CI: [-3.2, -2.5]、名目 p<0.0001)、2 型糖尿病の患者様:-2.6kg (95%CI: [-2.9, -2.3]、名目 p<0.0001)、正常血糖値の患者様:-3.3kg (95%CI: [-4.0, -2.6]、名目 p<0.0001) であり、「BELVIQ」投与群はプラセボ投与群と比較して、実質的体重の減少が確認されました。また、5%以上の体重減少を達成した割合は、境界型糖尿病の患者様において「BELVIQ」投与群:40%、プラセボ投与群:18%(名目 p<0.0001)、2 型糖尿病の患者様において「BELVIQ」投与

群:37%、プラセボ投与群:17%(名目 $p<0.0001$)、正常血糖値の患者様において「BELVIQ」投与群:42%、プラセボ投与群:17%(名目 $p<0.0001$)であり、いずれの部分集団においても「BELVIQ」投与群はプラセボ投与群と比較して体重減少を示しました。同様に、全試験期間を通して体重減少が確認されました。

本年 8 月に報告した如く、本試験は、安全性評価を主要目的とする市販後臨床試験として、TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Study Group との提携のもと、米国を含む 8 カ国、400 施設以上で実施された、肥満症治療薬では最大規模の心血管疾患アウトカム試験です。本試験では、過体重および肥満の成人患者様で、心血管疾患をすでに有している、もしくは心血管疾患のリスク因子を伴う 2 型糖尿病を有する方、合計 12,000 人を対象に、「BELVIQ」10mg 錠またはプラセボ錠を 1 日 2 回、長期間投与しました。主要な安全性評価として、主要心血管イベント(MACE: Major Adverse Cardiovascular Events、心血管死、心筋梗塞、脳卒中)の発生頻度を評価した結果、「BELVIQ」の長期投与群は、プラセボ群と比較して MACE の発生頻度が増加しないことが確認され、主要評価項目を達成しました²。

本試験における「BELVIQ」の全体的な安全性プロファイルは、承認されている米国の添付文書の内容との一貫性が認められました。「BELVIQ」投与群とプラセボ投与群の間で重篤な有害事象の発生率に差は見られませんでした(「BELVIQ」投与群 31%、プラセボ投与群 32%)、試験中止に至る有害事象は、「BELVIQ」投与群:7.2%、プラセボ投与群:3.7%であり、「BELVIQ」投与群において、めまい、疲労、頭痛、下痢、悪心が最も多く報告されました。低血糖症の発生率について、「BELVIQ」投与群 6.6%、プラセボ投与群 5.8%であり(名目 $p=0.18$)、試験開始時点でインスリンまたはスルホニルウレア系の薬剤治療をしていた患者様が発症の多くを占めました(>85%)。深刻な合併症を伴う重度の低血糖症の発生率は BELVIQ 投与群:0.4%、プラセボ投与群:0.1%でした。

当社は、本試験で得られた「BELVIQ」の情報を通じて、引き続き、アンメット・メディカル・ニーズの充足と、患者様とご家族のベネフィット向上に貢献してまいります。

以 上

参考資料

1. Lorcaserin hydrochloride (一般名、米国製品名「BELVIQ」、1 日 1 回製剤米国製品名「BELVIQ XR[®]」)について

Lorcaserin は Arena Pharmaceuticals, Inc. (本社:米国カリフォルニア州、CEO:Amit D. Munshi、以下 アリーナ社)創製の新規化合物であり、選択的に脳内のセロトニン 2C 受容体を刺激することにより摂食を抑制し、満腹感を促進すると考えられています。本剤は、米国において、Body Mass Index (BMI) が 30 kg/m² 以上、あるいは少なくとも 1 つ以上の体重に関連する合併症を有する BMI が 27 kg/m² 以上の成人患者様の体重管理を目的とした食事療法と運動療法に対する補助療法として、2012 年 6 月に米国食品医薬品局 (FDA) より承認され、米国麻薬取締局によるスケジューリング指定を経て、2013 年 6 月に「BELVIQ」の製品名で発売されました。また、韓国においては、2015 年から代理店より販売されています。2016 年 7 月にメキシコにおいて、12 月にはブラジルにおいて、米国と同様、肥満症に係る適応の承認を取得しています。

さらに、2016 年 7 月には、米国において、1 日 2 回投与の「BELVIQ」錠剤に対して、患者様の服薬利便性の向上をめざして 1 日 1 回投与が可能となるよう設計された徐放性製剤「BELVIQ XR」の承認を取得しました。加えて、当社は、2017 年 1 月にアリーナ社より、「BELVIQ」の開発および販売に関するすべての権利を取得しました。

本剤の複数の臨床第Ⅲ相試験における主な有害事象は、糖尿病を合併しない肥満症では、頭痛、めまい、疲労、嘔吐、口内乾燥、便秘であり、糖尿病を有する肥満症では、低血糖症、頭痛、背部痛、咳嗽、疲労でした。米国における本剤の重要な安全性情報 (ISI) を含む詳細は「BELVIQ」ウェブサイトをご参照ください。
<http://www.belviq.com> (英語のみ)

2. 心血管疾患アウトカム試験 (CAMELLIA-TIMI61 試験) について

米国などで実施した CAMELLIA (Cardiovascular And Metabolic Effects of Lorcaserin In Overweight And Obese Patients)-TIMI61 試験は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、国際共同臨床第Ⅲb/Ⅳ相試験であり、肥満症治療に関して最も規模の大きい試験です。本試験の主要目的は、主要心血管イベント (MACE: Major Adverse Cardiovascular Events、心血管死、心筋梗塞、脳卒中) による安全性の評価でした。主要目的を達成した場合に、主要有効性評価として、MACE に入院を要する不安定狭心症もしくは心不全、または冠血行再建術を加えた MACE+ の評価を行うこととしていました。本試験の結果、「BELVIQ」投与群は、プラセボ投与群と比較して MACE の発生頻度が増加しないことが確認され、主要評価項目を達成しました。また、「BELVIQ」投与群における MACE+ の発生頻度は、プラセボ投与群と比較して統計学的優越性は示しませんでした。統計学的非劣性が確認されました。

さらに、副次評価目的として、境界型糖尿病 (2 型糖尿病発症前で血糖パラメータが正常値を超えている) を有している、もしくは糖尿病を有していない患者様における 2 型糖尿病への移行の遅延または防止の可能性および 2 型糖尿病を有する患者様における血糖コントロールの改善を評価しました。

本試験に登録された患者様は、境界型糖尿病患者様 3,991 人 (33%)、2 型糖尿病患者様 6,816 人 (57%)、正常血糖値の患者様 1,193 人 (10%) でした。なお、2 型糖尿病患者様については、ヘモグロビン A1c (HbA1c) が 10% 未満であり、低血糖症または高血糖症の入院治療を要せず、事前 3 か月間の安定した臨床経過および治療経過を踏まえて登録されました。2 型糖尿病に移行していない境界型糖尿病患者様は、HbA1c が 5.7% 以上 6.5% 未満または空腹血糖値 100-125mg/dL を基準としました。

今回の代謝機能に対する主要有効性評価は、投与前において境界型糖尿病の患者様が 2 型糖尿病に移行するまでの期間を指標としました。米国糖尿病学会のガイドラインに基づき³、糖尿病発症の主要な判断基準として、単回測定による随時血糖値 200mg/dL 以上で高血糖の症状を伴うこと、もしくは別の血糖パラメーター (HbA1c 6.5% 以上、空腹時血糖値 126mg/dL 以上、経口ブドウ糖負荷試験における 2 時間後血糖値 200mg/dL 以上など) を設定し、いくつかのパラメーターの同時測定または連続測定、もしくは血糖降下薬による治療開始によって確認しました。さらに、探索的評価項目として、投与前からの体重変化や代謝プロファイルについて評価しました。

3. TIMI Study Group について

TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) Study Group は、30 年以上にわたり心血管系の臨床試験をリードしてきた米国ニューイングランド州の Brigham and Women's Hospital (BWH) に拠点を置く学術研究機関です。

4. The Lancet について

1823 年の創刊で 190 年以上の歴史を有し、世界的に評価が高くかつ影響力がある総合医学雑誌です。

¹ Erin A. Bohula et al, "Effect of Lorcaserin on Prevention and Remission of Type 2 Diabetes in CAMELLIA-TIMI 61, a Randomized Trial in Overweight and Obese Patients", *The Lancet*, 2018

² Bohula, E. A., "Cardiovascular Safety of Lorcaserin in Overweight and Obese Patients", *The New England Journal of Medicine*, 2018

³ American Heart Association. Cardiovascular Disease and Diabetes. Accessed at:
<http://www.heart.org/en/health-topics/diabetes/why-diabetes-matters/cardiovascular-disease--diabetes>