

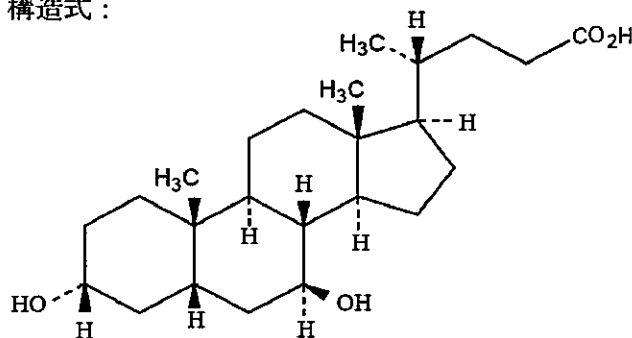
審査報告書

平成 19 年 2 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ウルソ錠 50mg、同 100mg
[一般名] ウルソデオキシコール酸
[申請者名] 三菱ウェルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 6 月 27 日
[剤型・含量] 1 錠中ウルソデオキシコール酸 50mg 及び 100mg を含有する錠剤
[申請区分] 1-(4)、(6) 新効能医薬品、新用量医薬品
[化学構造式] 分子式：C₂₄H₄₀O₄
分子量：392.57
構造式：



[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 19 年 2 月 15 日

[販売名] ウルソ錠 50mg、同 100mg
[一般名] ウルソデオキシコール酸
[申請者名] 三菱ウェルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 6 月 27 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）
[特記事項] なし

[審査結果]

提出された資料から、C 型慢性肝疾患における肝機能の改善に対する本薬 600mg 及び 900mg の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、C 型代償性肝硬変患者を含む C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、主要評価項目である ALT の変化率（中央値）は、600mg/日群及び 900mg/日群を統合した高用量群、600mg/日群及び 900mg/日群において、いずれも 150mg/日群に比べて有意に高い低下率を示した。

安全性については、第Ⅲ相臨床試験において、本薬の増量により有害事象の発現率の増加は認められず、また、本薬 600mg/日及び 900mg/日の投与を 1 年以上継続した長期投与臨床試験において、臨床的に特に問題となる副作用は認められなかった。

C 型慢性肝炎患者における治療の目標は、肝線維化の進展抑制及び肝細胞癌の発症抑制であり、本薬を始めとする肝庇護療法は本邦の医療現場で広く行われているものの、ALT の持続的な改善と C 型慢性肝炎患者における治療目標との関連を立証した試験成績は現時点までに報告されていないことから、本効能・効果における投与対象としては、C 型慢性肝炎に対する現在の標準療法であるインターフェロン治療に無効の患者、又は安全性等の問題からインターフェロン治療が困難な患者が適切と考える。

なお、臨床試験における C 型代償性肝硬変患者及び 900mg/日投与時の成績は限られていたことから、製造販売後調査を実施し、当該症例に対する安全性及び有効性の情報を集積し検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

C 型慢性肝疾患における肝機能の改善

（追加分のみ記載）

【用法・用量】

C 型慢性肝疾患における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 日 600mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg とする。

（追加分のみ記載）

審査報告 (I)

平成 19 年 2 月 5 日

I. 申請品目

[販売名]	ウルソ錠 50mg、同 100mg
[一般名]	ウルソデオキシコール酸
[申請者]	三菱ウェルファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 6 月 27 日（製造販売承認事項一部変更承認申請）
[剤型・含量]	1 錠中ウルソデオキシコール酸 50mg 及び 100mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	<ul style="list-style-type: none">・ 下記疾患における利胆 胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患・ 慢性肝疾患における肝機能の改善・ 下記疾患における消化不良 小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患・ 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解・ 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善・ <u>C 型慢性肝炎における肝機能の改善</u> (今回、下線部追加。)
[申請時用法・用量]	<ul style="list-style-type: none">・ ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 回 50mg を 1 日 3 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。・ 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 日 600mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。・ 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 日 600mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg とする。・ <u>C 型慢性肝炎における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人 1 日 600mg を 3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg とする。</u> (今回、下線部追加。)
[特記事項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

C 型慢性肝炎の治療においては、C 型慢性肝炎から肝硬変や肝癌への進行を抑制することが目標とされ、そのため、C 型肝炎ウイルス（以下、HCV : hepatitis C virus）を排除することが重要となる。抗ウイルス療法として、インターフェロン（以下、IFN : interferon）及びポリエチレングリコール化 IFN の単独又はリバビリンとの併用療法が広く行われているが、すべての C 型

慢性肝炎患者で HCV が排除できる訳ではない。また、IFN 製剤の副作用や高齢化による IFN 治療不応例も存在するため、臨床現場においては、このような C 型慢性肝炎患者では肝臓の炎症の指標であるアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT : alanine aminotransferase）を低値に抑えることを目標とする肝底護療法がとられている。

ウルソデオキシコール酸（以下、本薬）は日本薬局方収載品であり、1957 年 3 月に東京田辺製薬株式会社（現、三菱ウェルファーマ株式会社）が利胆剤として「ウルソ散」の承認を取得し、その後、1962 年に「ウルソサン錠 50mg（現在の販売名はウルソ錠 50mg）」、1964 年に「ウルソ顆粒（現在の販売名はウルソ顆粒 5%）」、1981 年に「ウルソ 100（現在の販売名はウルソ錠 100mg）」が上市されている。

本薬の慢性肝疾患に対する承認用量は 150mg/日であり、これまでの臨床研究の経緯より、1980 年代までは 150mg/日投与が主として用いられてきたが、1989 年に HCV が同定されると、1990 年代には本薬の C 型慢性肝炎に対する至適用量に関する臨床報告がなされ（臨床と研究 73: 1445-1449, 1996; Hepatology 20: 558-564, 1994）、その後、日本臨床薬理学会拡大学術委員会の「新規医薬品のわが国における開発状況に関する専門医の見解」（臨床薬理 30: 703-717, 1999）に報告されているように、本薬 600mg/日投与が広く要望されるようになったため、申請者は C 型慢性肝炎に対する本薬 600mg/日投与の有用性について検討し、本申請に至った。

なお、本薬は、1978 年にイタリアで発売され、現在では米国、英国、ドイツ、フランス等、世界 30 数カ国で販売されている。主要国における効能・効果は以下のとおりである。

- ・米国 : 原発性胆汁性肝硬変の治療
- ・ドイツ : 胆嚢のコレステロール胆石の溶解、胆汁逆流性胃炎の治療、原発性胆汁性肝硬変の対症療法
- ・フランス : コレステロール系胆石（手術禁忌の患者において症状が全くないか、ほとんどない胆嚢内結石で、レントゲン透過性があり、直径 15mm 以下で機能性胆嚢内にあるもの）、慢性胆汁うっ滞性肝障害（特に原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、膵線維症における肝障害）
- ・英国 : 原発性胆汁性肝硬変の治療、胆嚢が機能している患者における X 線透過性胆石の溶解

2. 品質に関する資料

今回、新たに審査すべき資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

(1) 効力を裏付ける試験

① *in vivo* 試験

- i) コンカナバリン A 誘発肝傷害マウスにおける作用（試験番号 04C0011 : 4.2.1.1-1、試験番号 04C0016 : 4.2.1.1-3 及び試験番号 04C0031 : 4.2.1.1-4）

雄性マウスに精製水（対照）、本薬 15、50 及び 150mg/kg を経口投与した 2 時間後に、コ

ンカナバリン A (以下、ConA : Concanavalin A) 20mg/kg を静脈内投与し、その 24 時間後、血漿中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、AST : aspartate aminotransferase) 値、血漿中 ALT 値及び肝臓の病理学的所見が比較された。なお、正常動物群として、ConA の代わりに生理食塩水が投与された。

正常動物群と比較して、対照群では血漿中 AST 値及び血漿中 ALT 値が上昇し (正常動物群《AST (特に言及しない限りデータは平均値±標準誤差で示した) : 48.0±2.8IU/L 及び ALT : 26.8±1.1IU/L》、対照群《AST : 4,502.5±769.1IU/L 及び ALT : 5,881.7±993.5》)、肝臓の病理学的所見では、肝細胞壊死と細胞浸潤が認められた。

本薬 15、50 及び 150mg/kg 投与群では、血漿中 AST 値及び血漿中 ALT 値が対照群に比べ抑制され (15mg/kg 投与群《AST : 2,800.8±552.3 及び ALT : 3,935.8±650.6》、50mg/kg 投与群《AST : 2,254.2±663.3 及び ALT : 3,061.8±866.8》及び 150mg/kg 投与群《AST : 583.3±162.8 及び ALT : 953.5±308.1》) (AST : $p < 0.05$ (対照群 vs. 50mg/kg 投与群)、 $p < 0.01$ (対照群 vs. 150mg/kg 投与群) ; ALT : $p < 0.05$ (対照群 vs. 50mg/kg 投与群)、 $p < 0.01$ (対照群 vs. 150mg/kg 投与群)、Dunnett の多重比較法)、肝臓の病理学的所見では、細胞浸潤は抑制されなかったが、肝細胞壊死は対照群に比べ軽減された。

また、ConA 静脈内投与 1、2、3、4、5、6、8 及び 24 時間後の血清中腫瘍壊死因子 α (以下、TNF- α : tumor necrosis factor- α)、血清中インターロイキン-6 (以下、IL-6 : interleukin-6) 及び血清中 Macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) 濃度は、ConA 静脈内投与により対照群において ConA 投与前と比較して上昇したが、本薬 150mg/kg 投与群では対照群と比べて、有意な抑制が認められた ($p < 0.01$ 、二元配置分散分析)。

さらに、ConA 静脈内投与 6 時間後の肝臓中ミエロペルオキシダーゼ* (以下、MPO : myeloperoxidase) 活性は対照群において正常動物群と比較し上昇が認められ、(正常動物群 : 7.78±0.28 U/g liver 及び対照群 : 53.12±3.28U/g liver)、本薬 50mg/kg 投与群では影響は認められなかったものの、150mg/kg 投与群では有意な抑制が認められた (50mg/kg 投与群 : 44.36±4.09U/g liver 及び 150mg/kg 投与群 : 32.40±2.81U/g liver) ($p < 0.01$ (対照群 vs. 150mg/kg 投与群)、Dunnett の多重比較法)。

ii) ケノデオキシコール酸誘発肝傷害ハムスターにおける作用 (試験番号 04C0027 : 4.2.1.1-2 及び試験番号 04A0023 : 4.2.1.1-7)

雄性ハムスターに 0.5%ケノデオキシコール酸 (以下、CDCA : chenodeoxycholic acid) 含有粉末食を 7 日間自由摂取させた。6、7 及び 8 日目に精製水 (対照)、本薬 50 及び 150mg/kg が 3 日間経口投与され、最終経口投与 18 時間 (絶食) 後、血清中 ALT 値、肝臓の病理学的所見及び肝臓中胆汁酸濃度が比較された。なお、正常動物群として、CDCA 含有粉末食の代わりに、正常食を自由摂取させた。

正常動物群に比較して、対照群で血清中 ALT 値は上昇し (正常動物群 : 61.4±8.7 及び対照群 : 679.3±77.5U/L)、肝臓の病理学的所見では、肝細胞空胞化 (水腫状膨化) が認められたが、細胞浸潤や肝細胞壊死は認められなかった。

本薬 50 及び 150mg/kg 投与群では血清中 ALT 値の上昇は対照群に比べて有意に抑制され

* 好中球浸潤の指標

(50mg/kg 投与群 : 333.6±50.4U/L 及び 150mg/kg 投与群 : 254.3±35.5U/L) (それぞれ $p < 0.01$ (対照群 vs. 50mg/kg 投与群及び対照群 vs. 150mg/kg 投与群)、Dunnnett の多重比較法)、肝細胞空胞化 (水腫状膨化) は本薬 150mg/kg 投与群では改善が認められた。

また、肝臓中各胆汁酸分析の結果を以下の表に示した。正常動物群に比べ、対照群では肝臓中総胆汁酸量及び細胞傷害性の強い疎水性胆汁酸である CDCA 量の増加が認められ ($p < 0.01$ 、student の t 検定)、本薬 150mg/kg 群では対照群に比べて有意な総胆汁酸量の低下及び CDCA 量の低下が認められた (総胆汁酸量 : $p < 0.05$ 、CDCA 量 : $p < 0.01$ 、student の t 検定)。

＜表 1 CDCA 誘発肝傷害ハムスターの肝臓中胆汁酸量に対する作用＞

群	UDCA	CA	CDCA	DCA	LCA	総胆汁酸
正常動物群	1.9±2.2 (1.2±1.3)	102.0±41.7 (68.2±3.2)	36.0±17.1 (23.8±3.6)	10.3±4.4 (6.8±1.3)	<2.0 (0.0)	150.2±62.9
対照群	4.0±0.9 (0.9±0.3)	20.9±13.8 (4.0±1.1)	364.9±141.5 (75.3±2.7)	5.6±3.2 (1.1±0.3)	89.4±32.4 (18.7±2.0)	484.7±189.7
本薬 150 mg/kg	27.4±12.8 (9.5±4.9)	12.8±3.8 (4.4±1.2)	196.4±65.3 (66.0±4.7)	3.3±2.2 (1.1±0.7)	56.0±15.7 (19.1±1.9)	296.0±88.0

n=9、平均値±標準偏差

UDCA : ウルソデオキシコール酸

CA : コール酸

CDCA : ケノデオキシコール酸

DCA : デオキシコール酸

LCA : リトコール酸

nmol/g liver
(%)

② *in vitro* 試験 (試験番号 04C0026 : 4.2.1.1-5、試験番号 05C0008 : 4.2.1.1-6、試験番号 04C0010:4.2.1.1-8 及び試験番号 04C0020 : 4.2.1.1-9)

マウス肝非実質細胞とリンパ球の共培養系に ConA (最終濃度 2µg/mL) を添加すると、24 時間後の培養液上清中に TNF-α 及び IL-6 の産生が認められた (TNF-α : 1154.1±42.4pg/mL 及び IL-6 : 863.1±48.1pg/mL)。最終濃度として本薬 50、100 及び 200µmol/L (それぞれ、19.6µg/mL、39.2µg/mL、78.4µg/mL に相当) 添加時には (ConA 添加 1 時間前)、ConA 添加 24 時間後の培養液上清中の TNF-α 及び IL-6 濃度は、本薬を添加しなかった対照群と比較して、本薬 100 及び 200µmol/L で有意な抑制が認められた (TNF-α (100µmol/L 群 : 76.1±2.2% 及び 200µmol/L 群 : 69.9±1.5%) 及び IL-6 (100µmol/L 群 : 72.5±3.1% 及び 200µmol/L 群 : 64.6±2.6%)) ($p < 0.01$ 、Dunnnett 多重比較法)。

また、ラット肝実質細胞に TNF-α (最終濃度 10ng/mL) を添加すると (対照群)、24 時間後に培養液上清中の Regulated on activation normal T-cell expressed and secreted† (以下、RANTES) タンパク質産生量及び RANTES mRNA 発現量に、TNF-α を添加しなかった群 (Normal 群) と比較して増加が認められた (RANTES タンパク質 (平均値±標準誤差) : Normal 群 22.3±5.3 pg/mL 及び対照群 7,999.3±493.8pg/mL、並びに RANTES mRNA† (平均値±標準誤差) : Normal 群 99.98±18.73% 及び対照群 43,477±6,474%)。本薬 50、100 及び 200µmol/L (最終濃度) 添加時には (TNF-α 添加 4 時間前)、本薬を添加しなかった対照群と比較して、本薬 100 及び 200µmol/L で有意な RANTES タンパク質濃度の抑制が認められ (100µmol/L 群 : 4,486.5±334.9pg/mL 及び 200µmol/L 群 : 2,989.5±401.7pg/mL) ($p < 0.01$: Dunnnett 多重比較法)。

† 主に T リンパ球を炎症局所へ浸潤・遊走させるケモカイン

‡ Normal 群の相対量の平均値を 100%とした際の百分率で表した

本薬 50、100 及び 200 μ mol/L では有意な mRNA 発現量の抑制が認められた (50 μ mol/L 群 : 26,934 \pm 3512%、100 μ mol/L 群 : 22,513 \pm 3,973% 及び 200 μ mol/L 群 : 13,914 \pm 3,074%) ($p < 0.05$ (50 μ mol/L 群)、 $p < 0.01$ (100 及び 200 μ mol/L 群)、Dunnett 多重比較法)。

ラット肝実質細胞に本薬、コール酸 (以下、CA : cholic acid)、CDCA 及びデオキシコール酸 (以下、DCA : deoxycholic acid) をそれぞれ 50、100 及び 200 μ mol/L に添加し、1 時間後に細胞をはがし取って調製した核抽出物について nuclear factor κ B[§] (以下、NF- κ B) DNA 結合活性が比較された^{**}。CA 及び本薬は 200 μ mol/L まで添加しても NF- κ B DNA 結合活性に影響が認められなかったが、CDCA 及び DCA では用量依存的で、200 μ mol/L で有意な NF- κ B DNA 結合活性化が認められた (200 μ mol/L (平均値 \pm 標準偏差) (CDCA : 260.0 \pm 45.0% 及び DCA : 208.1 \pm 32.2%)) ($p < 0.01$ (CDCA 及び DCA 群)、Dunnett 多重比較法)。

ラット肝実質細胞に本薬 (添加濃度 50、100、200 μ mol/L) を添加した 4 時間後に CDCA 及び DCA (最終濃度 200 μ mol/L) を添加し、1 時間後に細胞をはがし取って調製した核抽出物について NF- κ B DNA 結合活性が比較された。本薬は CDCA 及び DCA による NF- κ B 結合活性化を用量依存的に抑制し、本薬 100 及び 200 μ mol/L で有意となった (本薬 100 μ mol/L 群 (平均値 \pm 標準偏差) (CDCA : 159.3 \pm 14.9% 及び DCA : 168.2 \pm 7.9%) 及び本薬 200 μ mol/L 群 (CDCA : 135.7 \pm 5.7% 及び DCA : 123.4 \pm 11.4%)) ($p < 0.01$ 、Dunnett 多重比較法)。

(2) 安全性薬理試験

今回、新たに審査すべき資料は提出されていない。

<機構における審査の概略>

(1) C 型慢性肝炎に対する本薬の薬理作用について

申請者は、効力を裏付ける試験成績から本薬の薬効薬理について、以下のように考察している。本薬は *in vivo* で ConA 投与によるサイトカイン (TNF- α 及び IL-6) の上昇を抑制したが、*in vitro* でも TNF- α 及び IL-6 の産生抑制作用が認められたことから、本薬のサイトカイン産生抑制作用は肝非実質細胞及びリンパ球に対する直接作用である可能性が示唆された。また、*in vitro* において TNF- α 刺激による RANTES の発現上昇を抑制したこと、*in vivo* において ConA による MPO 活性の上昇も抑制したこと、疎水性胆汁酸による NF- κ B 活性化も抑制したことから、本薬は炎症性サイトカイン・ケモカイン産生抑制作用及び炎症細胞浸潤抑制作用を有し、これらが肝傷害軽減作用に寄与すると考えた。

機構は、ヒト C 型慢性肝炎における肝傷害に寄与すると考えられるサイトカインの産生パターンを考慮して本薬の肝傷害軽減作用について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。HCV 感染が起こると IFN α/β が抗ウイルスタンパクの産生を促すことにより HCV の増殖抑制が起こる。また、IFN α/β や IL-12 がナチュラルキラー細胞を活性化し、HCV 感染細胞を排除させる。これら非特異的免疫応答によっても HCV が排除できない場合は細胞傷害性 T 細胞 (以下、CTL) が活性化され、①パフォーリンとグランザイ

§ B リンパ球や様々な細胞に発現し、炎症・免疫反応や細胞増殖作用、抗アポトーシス作用などに関係しているといわれている

** 胆汁酸を添加していない対照群の NF- κ B DNA 結合活性値の平均値を 100% として百分率で表した

ムの放出、②CTL表面のFasリガンドと標的細胞表面のFasの結合、③TNF- α の分泌、によりHCV感染細胞が攻撃され排除される反面、②及び③により、非感染肝細胞も攻撃されるため、肝炎が慢性化する原因となる可能性がある。

C型慢性肝炎患者ではTNF- α の上昇が認められているが(J Gastroenterol Hepatol 17: 196-202, 2002; J Virol 75: 6209-6211, 2001)、TNF- α はMIP-2(ヒトのIL-8に相当)やRANTES等のケモカインを誘導させ、好中球やリンパ球などによる炎症惹起作用を有している(Lab Invest 80: 415-422, 2000; Hepatology 28: 108-115, 1998)。肝組織に浸潤した好中球は脱顆粒球現象を起こし、放出されたエラスターゼやコラゲナーゼなどのタンパク分解酵素、又好中球で産生される活性酸素種が肝細胞傷害性に寄与すると考えられる(肝胆膵 45: 733-741, 2002)。そのため、TNF- α がC型慢性肝炎における肝細胞傷害の重要な増悪因子になっていると考えられる。

以上のことから、本薬のTNF- α 産生抑制作用はC型慢性肝炎における肝細胞傷害抑制作用に寄与しているものと考えられる。

機構は、以下のように考えた。今回提出された試験で使用された肝傷害動物モデルはHCVを感染させたモデルではないが、本薬により、肝傷害の軽減が病理学的所見から認められていること、ALT低減作用が認められていること、HCV感染時に上昇が認められるTNF- α の抑制作用が認められること、好中球浸潤の指標であるMPO、T細胞を遊走・浸潤させるケモカインであるRANTES及び炎症反応に関連のあるNF- κ Bの抑制作用が認められたことから、C型慢性肝炎時にもこれらの作用が複合的に作用することで、本薬による肝傷害軽減作用が認められる可能性はあると考える。

2) 薬物動態試験及び毒性試験成績の概要

今回、新たに審査すべき資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 有効性及び安全性に係る試験成績の概要

<提出された臨床試験成績の概略>

本申請にあたり、第Ⅲ相臨床試験(MT711-01)及び長期投与臨床試験(MT711-02)の計2試験が評価資料として提出された。

(1) 第Ⅲ相臨床試験(試験番号 MT711-01 : 5.3.5.1-1 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

肝庇護療法が必要なC型慢性肝炎患者(観察期4週時における血清ALT値が61IU/L以上)を対象(目標症例数各群200例、計600例)に、本薬150mg/日、600mg/日及び900mg/日における有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内62施設で実施された。

用法・用量は、本薬150mg、600mg及び900mgを1日3回に分けて24週間経口投与することとされた。試験期間は観察期間8週間、治療期間は24週間とされた。

総投与症例596例(150mg/日群199例、600mg/日群200例、900mg/日群197例)が安全性解析対象とされた。また、対象外疾患であった症例1例、治療期間が4週間未満の症例4例、主要評価項目のデータが全く得られなかった症例7例(重複症例2例)の計10例を除く586

例（150mg/日群 195 例、600mg/日群 198 例、900mg/日群 193 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である「ALT の変化率（中央値）」は、150mg/日群-15.30%、600mg/日群-29.15%及び 900mg/日群-36.20%であり、600mg/日群及び 900mg/日群を統合した高用量群（以下、高用量群）-32.4%であった。150mg/日群と高用量群を比較した結果、有意差が認められ（ $p < 0.0001$ 、2 標本 Wilcoxon 検定、以下同様）、150mg/日群と比較して 600mg/日群及び 900mg/日群はそれぞれ有意差が認められた（600mg/日群： $p < 0.0001$ 及び 900mg/日群： $p < 0.0001$ ）が、600mg/日群と 900mg/日群との比較では有意差は認められなかった（ $p = 0.0628$ ）。

安全性について、有害事象は 150mg/日群 69.8%（139/199 例）、600mg/日群 65.0%（130/200 例）及び 900mg/日群 65.0%（128/197 例）に認められた。因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は 150mg/日群 18.1%（36/199 例）、600mg/日群 21.5%（43/200 例）及び 900mg/日群 17.8%（35/197 例）に認められた。いずれかの群における発現率が 2%以上であった有害事象は以下の表 2 に示した。

<表 2 いずれかの群における発現率が 2%以上であった有害事象>

	150mg/日群 (n=199)	600mg/日群 (n=200)	900mg/日群 (n=197)
鼻咽頭炎	25.6% (51)	25.0% (50)	26.4% (52)
下痢 NOS	4.5% (9)	6.0% (12)	7.6% (15)
頭痛	3.0% (6)	3.0% (6)	3.0% (6)
そう痒症	3.0% (6)	1.5% (3)	2.0% (4)
浮動性めまい	3.0% (6)	0.5% (1)	1.5% (3)
膀胱炎 NOS	3.0% (6)	0.0% (0)	2.0% (4)
背部痛	2.5% (5)	3.0% (6)	2.5% (5)
関節痛	2.5% (5)	1.0% (2)	1.0% (2)
胸部不快感	2.5% (5)	0.5% (1)	0.0% (0)
便秘	2.0% (4)	2.0% (4)	3.0% (6)
腹痛 NOS	2.0% (4)	1.5% (3)	1.0% (2)
不眠症	2.0% (4)	1.0% (2)	1.0% (2)
腹部膨満	1.5% (3)	2.0% (4)	1.5% (3)
上腹部痛	1.5% (3)	2.5% (5)	3.0% (6)
上気道の炎症	1.5% (3)	2.0% (4)	2.0% (4)
胃不快感	1.5% (3)	1.5% (3)	3.0% (6)
倦怠感	1.0% (2)	2.5% (5)	1.0% (2)
発疹 NOS	1.0% (2)	2.5% (5)	0.5% (1)
軟便	0.5% (1)	3.0% (6)	2.5% (5)
口内炎	0.5% (1)	0.5% (1)	3.6% (7)
咽頭炎	0.0% (0)	0.5% (1)	2.0% (4)
中耳炎 NOS	0.0% (0)	2.0% (4)	0.0% (0)

重篤な有害事象は、150mg/日群で 4.5%（9/199 例、11 件）、600mg/日群で 4.0%（8/200 例、8 件）、900mg/日群で 4.1%（8/197 例、8 件）に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。死亡は 600mg/日群及び 900mg/日群に各 1 例認められたが、いずれも治験薬投与終了後に死亡したものであり、治験薬との因果関係は否定された。なお、C 型慢性肝炎に起因する重篤な有害事象として肝の悪性新生物 NOS が 5 例（150mg/日群 2 例、600mg/日群 2

例及び900mg/日群1例)、肝硬変 NOS が2例(600mg/日群及び900mg/日群に各1例)認められた。

(2) 長期投与臨床試験(試験番号 MT711-02 : 5.3.5.2-1<20■■年■■月~20■■年■■月>)

第Ⅲ相臨床試験(MT711-01)の治療期を完了し、治療期20週目のALTが治療期開始時から15%以上改善しており、かつ安全性上問題となる有害事象が認められていない患者を対象に、本薬長期投与における有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内52施設で実施された。

用法・用量は、本薬600mg(必要に応じて900mg)を1日3回に分けて52週間以上(可能な限り104週間<第Ⅲ相臨床試験の治療期間24週を含む>)経口投与することとされた。

総投与症例280例(MT711-01試験における150mg/日群81例、600mg/日群98例及び900mg/日群101例)が安全性解析対象とされ、投薬期間が1年未満であった症例23例を除く257例がFASとされ、有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である「第Ⅲ相臨床試験の治療期間開始時(以下、治療期間開始時)から最終観察時のALT変化率(中央値)」は、全体で-43.4%、最終投与量600mg/日で-44.9%(161例)、最終投与量900mg/日で-37.0%(96例)であり、治療期間開始時に比べ有意な低下が認められた(いずれも $p<0.0001$ 、1標本t検定)。

安全性について、有害事象は94.6%(265/280例)に、副作用は32.1%(90/280例)に認められた。発現率が3%以上であった有害事象は以下の表3に示した。

<表3 発現率が3%以上であった有害事象>

鼻咽頭炎	58.2% (163)	軟便	4.3% (12)
背部痛	14.3% (40)	肝の悪性新生物	4.3% (12)
下痢	13.6% (38)	咳嗽	4.3% (12)
頭痛	9.3% (26)	高血圧	4.3% (12)
便秘	7.9% (22)	腹部膨満	3.9% (11)
上気道の炎症	7.1% (20)	膀胱炎	3.9% (11)
浮動性めまい	6.8% (19)	インフルエンザ	3.9% (11)
不眠症	6.4% (18)	挫傷	3.9% (11)
発疹	6.4% (18)	結腸ポリープ	3.6% (10)
関節痛	6.1% (17)	痔核	3.6% (10)
季節性アレルギー	5.0% (14)	胃腸炎	3.6% (10)
齲歯	5.0% (14)	悪心	3.2% (9)
湿疹	5.0% (14)	歯痛	3.2% (9)
上部腹痛	4.6% (13)	倦怠感	3.2% (9)
胃不快感	4.6% (13)	糖尿病	3.2% (9)
そう痒症	4.6% (13)	筋骨格硬直	3.2% (9)

(n=280)

重篤な有害事象は、15.7%(44/280例、48件)に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。死亡は3例(急性心筋梗塞、肝の悪性新生物、大脳動脈塞栓症各1例)に認められたが、いずれも治験薬投与終了後に死亡したものであり、治験薬との因果関係は「関連なし」又は「多分関連なし」とされている。なお、C型慢性肝炎に起因する有害事象として、本試験期間中に肝細胞癌12例、非代償性肝硬変2例が認められた。

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本薬の臨床的位置づけについて

現在、C型慢性肝炎の治療においては、原因となっているHCVを排除することを目的としたIFN単独療法又はIFN及びリバビリン併用療法（以下、IFN/R併用療法）が、欧米における標準的な根治療法との位置づけになっていると考えられることから（Hepatology 39: 1147-1171, 2004; Hepatology 36: S3-S20, 2002）、機構は、本薬による治療は肝臓の炎症の抑制を目的とした肝庇護療法であり、HCV排除作用を有していないため、C型慢性肝炎における治療の第一選択とはならないと考えている。機構は、本薬の臨床的位置づけをIFN療法と肝庇護療法との関係も含めて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。IFN療法は種々の副作用の発生頻度が高く、間質性肺炎、抑うつ、糖尿病等の重大な副作用が発生するおそれがあり、IFN/R併用療法では、さらに貧血、発熱、頭痛、食欲不振、脱毛及び関節痛等が高頻度に出現することが報告されている（レボトルカプセル200mg添付文書）。IFN単独療法及びIFN/R併用療法は、高齢者、ヘモグロビン濃度・好中球数・血小板数が低値の患者、心疾患又はその既往歴のある患者への投与などが慎重投与となっているため、IFN療法が適応とならない患者が少なからず存在すると考えられる。したがってIFN治療が無効又はIFN非適応例の患者が本薬の投与対象となると考える。

一方、本薬を含む肝庇護療法は、炎症の持続による線維化の進展を遅らせ予後を改善する可能性があるため、IFN無効患者やIFN非適応患者などでは、肝細胞癌の発症を抑制できることを期待して行われている。肝庇護療法には本薬のほか、グリチルリチン製剤である強力ネオミノファーゲンシー（販売名、以下、SNMC）、小柴胡湯等が使用されている。SNMCは早期に高い効果が現れるが、注射剤であるため頻回の来院が必要となり、患者にとって負担が大きい。小柴胡湯は、副作用として間質性肺炎の報告があるため、肝硬変患者及びIFNとの併用は禁忌であるなど、その使用法が限られている。これに対し、本薬は経口剤であり、安全性においても長年にわたる臨床使用経験において懸念されるものは認められないと評価されている。本薬と他剤との比較臨床試験は実施されていないが、第Ⅲ相臨床試験において、600mg/日及び900mg/日の高用量でも安全性に特に問題が認められなかったことから、本薬は肝庇護薬の中では臨床現場において使いやすい薬剤と考えられる。さらに、「B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」（厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業〈肝炎分野〉：2005）では、IFN無効患者・非適応患者に対する治療のガイドラインとして「① ALT値100IU/L以下の症例に対しては、第一選択は本薬600mg、② ALT値100IU/L以上の症例に対しては、第一選択はSNMC（40～100mL/日）+本薬600mg」と記載されている。

機構は、C型慢性肝炎の治療においては、HCVを排除することが可能なIFN治療がまず検討されるべきであり、IFN治療が無効あるいはIFN治療が実施できない場合には肝庇護療法が選択されると考えられることから、本薬の投与対象を「C型慢性肝炎患者のうちIFN治療が無効又はIFN非適応患者」とする申請者の考えは、適切であると考えられる。

また、機構は、肝庇護療法における本薬の臨床的位置づけについては、本申請時に提出された試験成績は他の肝庇護剤と比較したものではなく、小柴胡湯や SNMC 等他の肝庇護剤に対する優劣については不明であるため、肝庇護剤としての選択肢の1つとなると考える。

以上の臨床的位置づけを踏まえ、本薬の投与対象については、効能・効果等の記載を含めて明確にする必要があると考える（「(3) 本薬の投与対象について」の項参照）。

(2) 有効性について

① ALT 改善の臨床的意義について

C 型慢性肝炎は炎症の持続により肝臓の線維化が進展して肝硬変へ至り、さらに肝細胞癌を発症するため、治療の目標は肝硬変への進展阻止及び肝細胞癌発症抑制である。第Ⅲ相臨床試験の主要評価項目は「ALT の変化率」であるが、現時点までに ALT の低下と肝硬変への進展阻止及び肝細胞癌発症抑制の関連性について確認された臨床試験成績は報告されておらず、ALT を低下させることの臨床的意義、さらに ALT をどの程度低下させれば有効であるのかについて、科学的根拠は確立されていない。一方、C 型慢性肝炎患者では長期間の経過の後に肝細胞癌を発症するため、限られた期間の臨床試験において発癌抑制効果を確認することが困難であることも事実である。機構は、臨床現場における本薬の長い使用実績及び位置づけを踏まえたうえで、ALT の低下が肝細胞傷害の低減を示唆し、それにより肝線維化進展の抑制が期待され、結果的に肝細胞癌の発症抑制が期待されるとする一連の論理的推論に基づき、「(1) 本薬の臨床的位置づけについて」の項にも記載したように、HCV 排除が困難な場合には ALT を低下させることを治療目標とすることは、現時点においては容認されうると考える。しかし、ALT を改善することの長期的影響については、肝の線維化及び肝発癌に関する情報を集積し、何らかの結論が得られた場合は適切に臨床現場に提供していくことが必要であると考ええる。

② 高用量投与の有効性について

機構は、第Ⅲ相臨床試験において、主要評価項目である「ALT の変化率」について、600mg/日群及び 900mg/日群ではそれぞれ 150mg/日群に対して有意差が示されたことから、慢性肝疾患に対する既承認用法・用量に比べて 600mg/日及び 900mg/日投与による ALT 低下作用は高いと考える。

一方、600mg/日群と 900mg/日群間には統計学的に有意差が認められていないにもかかわらず、申請者は ALT 変化率（中央値）について、評価時に 900mg/日群の方が変化率の大きいことを根拠として、900mg へ増量することで更なる効果が期待できるとし、申請用法・用量を「標準用量は 600mg/日、最大投与量として 900mg/日まで増量可能」としていることから、機構は 900mg/日に増量したときに有効性が上昇すると考えた根拠について、長期投与臨床試験成績を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。長期投与臨床試験において、有効性不十分のため 38.1%（98/257 例）が開始用量の 600mg/日から 900mg/日に増量されており、第Ⅲ相試験から長期投与臨床試験移行後比較的早期に増量する症例が多く認められた。増量前後での ALT の推移を調査すると、ALT 値（中央値及び平均値）と ALT 変化率（中央値及び平均値）は増量後に改善傾向を示し、その後も持続していた。したがって、600mg で効果不十分と判断され

る症例に対し 900mg へ増量することは妥当であると考え。

機構は、第Ⅲ相臨床試験において、主要評価項目及び多くの副次評価項目において 600mg/日群と 900mg/日群との間に有意差が認められないこと、長期投与臨床試験では対照群がおかれていないため 900mg/日への変更後の改善例は自然経過による改善の可能性も否定できないこと、900mg/日への増量を必要とせず 600mg/日のまま維持されていた症例も多く認められる (61.9% (159/257 例)) ことから、900mg/日の有効性が 600mg/日に勝るとの明確な根拠は示されていないと考える。しかしながら、900mg/日への増量後に ALT が改善した症例が認められること (67.4% (62/92 例)、増量直前の ALT 値 (平均値±標準偏差) : 91.4±41.1IU/L → 本薬増量以降の各症例における平均 ALT 値 : 78.9±29.5IU/L)、第Ⅲ相臨床試験において 600mg/日投与群と 900mg/日投与群の安全性に差異が認められていないことを考慮すると、600mg で効果が不十分な場合には 900mg まで増量し、増量後に有効性の改善が確認できた場合には 900mg/日を継続投与することは可能と考え、「標準用量は 600mg/日、最大投与量として 900mg/日まで増量可能」とする用法・用量設定を了承した。

③ 肝硬変への進展阻止及び肝細胞癌発症抑制について

機構は、第Ⅲ相臨床試験において 600mg/日群及び 900mg/日群では 150mg/日群と比較して ALT の改善効果が高いことが認められているが、この ALT の改善効果と本疾患の治療における真のエンドポイントと考えられる肝硬変への進展阻止及び肝細胞癌発症抑制との関連について、試験成績から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相臨床試験において、本薬治療における真のエンドポイントと考えられる肝硬変への進展阻止 (肝線維化の進展阻止) 又は肝細胞癌発症抑制に関して評価できる指標は、①線維化マーカー、②血小板数 (肝線維化進展度と相関する)、③肝発癌率が考えられる。第Ⅲ相臨床試験及び長期投与臨床試験結果において、これらの指標について検討した。

C 型慢性肝炎では線維化の程度に応じて発癌リスクが大きく異なり、線維化の進展は肝細胞癌発症の重要なリスクであると考えられる。線維化進展率には慢性持続的炎症、すなわち ALT の高値持続が大きく関与すると考えられることから、肝線維化進展について ALT によるサブグループ解析を検討した。第Ⅲ相臨床試験において、ALT の平均値^{††}が 60IU/L 以下の症例 (以下、ALT 低値群) と 60IU/L を超える症例 (以下、ALT 高値群) を比較すると、ALT 低値群では肝線維化マーカーとして測定した IV 型コラーゲン及びヒアルロン酸の増加が抑制されていた (IV 型コラーゲン及びヒアルロン酸、それぞれ $p=0.0117$ 及び $p=0.0202$ 、2 標本 Wilcoxon 検定)。また、ALT 低値群では ALT 高値群に比べて血小板減少が抑制されていた ($p=0.0301$ 、2 標本 Wilcoxon 検定)。次に、長期投与臨床試験において 104 週間 (2 年間) の投与を終了した症例について、ALT 低値群及び高値群、並びに ALT 変化率^{‡‡}-35%未満 (以下、ALT 改善群) 及び ALT 変化率-35%以上 (以下、ALT 非改善群) のサブグループ

†† 第Ⅲ相臨床試験において、本薬の投与期間が 155 日以上症例における治療期 4~24 週の ALT のすべての平均値、長期投与臨床試験においては、本薬の投与期間が 715 日以上症例における治療期 28~104 週の ALT のすべての平均値

‡‡ 長期投与臨床試験において、本薬の投与期間が 715 日以上症例における治療期開始時から最終観察時の ALT 変化率

別に検討したところ、IV型コラーゲンはいずれのサブグループでも試験前後で有意な変動は認められなかった。ヒアルロン酸は、ALT 低値群及び ALT 改善群では、それぞれ ALT 高値群及び ALT 非改善群と比較して試験前後の差が小さく、特に治療期 104 週後で比較した結果、ALT 改善群と非改善群の間に試験前後の差に有意差が認められた ($p=0.0226$ 、2 標本 Wilcoxon 検定)。なお、血小板数では前後差に有意差はみられなかったが ($p=0.0690$ 、2 標本 Wilcoxon 検定)、ALT 低値群では ALT 高値群に比べて血小板数の減少の程度は小さかった。

また、肝細胞癌は、第Ⅲ相臨床試験で 7 例 (ALT 低値群 0.9% (2/222 例) 及び ALT 高値群 1.3% (5/374 例)) 及び長期投与臨床試験で 11 例 (ALT 低値群 2.1% (3/143 例) 及び ALT 高値群 5.8% (8/137 例)) に認められた。第Ⅲ相臨床試験のオッズ比は 1.49 (95%信頼区間 [0.29, 7.75]) で、長期投与臨床試験のオッズ比は 2.89 (95%信頼区間 [0.75, 11.14]) であり、95%信頼区間は 1 を含むため、第Ⅲ相臨床試験及び長期投与臨床試験において ALT の平均値と肝細胞癌発症の関連性は認められないと判断した。

以上のことより、本薬による ALT の改善・持続低下は肝線維化進展を阻止することから、その結果として肝細胞癌発症抑制が期待でき、本薬の真のエンドポイントとの関連を示すことができたものと考ええる。

機構は、第Ⅲ相臨床試験及び長期投与臨床試験は肝発癌抑制効果の検証を目的とした試験ではなく、投与期間も限られているため、本薬投与と肝発癌抑制効果との関連について何らかの結論を得ることは困難と考える。肝の線維化進展と関連するとされているヒアルロン酸に、治療期 104 週後には ALT 改善群と非改善群間に有意差が認められたことについて、本薬投与により ALT が改善した症例においては肝線維化に対する影響が認められている可能性もあると考えるが、認められたヒアルロン酸の増加抑制が肝硬変への進展抑制にどの程度寄与しているかは不明である。以上より、肝の線維化と関連するとされるマーカーについて一部に差は認められているものの、本薬治療による肝の線維化抑制及び肝発癌抑制に対する効果について明らかになってはいないと考える。

④ 本薬投与により ALT の改善が得られなかった患者及び ALT が正常な患者への本薬の適用について

申請者は、ALT を 60IU/L 未満に維持することにより肝線維化進展が抑制され、発癌リスクが低下すると述べていることから、機構は、肝線維化進展抑制効果が得られる ALT 値とはどの程度であり、また、その値までの低下が得られなかった患者又は ALT が正常値の患者への本薬の適用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。IFN 投与後、効果判定が可能な 1 年以上経過した症例 (3,858 例) を対象に、アンケート方式により肝細胞癌発症の有無を調査した結果、IFN の肝細胞癌発症抑制効果は明らかで、特に ALT が低値を持続した例ほど肝細胞癌の発症率は低く、また ALT が正常であれば、HCV 排除の有無にかかわらず肝細胞癌発症率はともに低率で差が認められなかったことが報告されている (肝臓 39: 674-676, 1998)。また、「コンセンサス 2004 肝疾患 治療」(アークメディア: 2004 年) においても、「肝庇護療法は HCV を排除しないものの肝炎を沈静化し肝細胞の再生を促すことにより肝線維化を抑える治療法

であり、治療の指標として ALT 値が有用であることはいうまでもなく、ALT の目標は 60IU/L 以下であり可能であれば 40IU/L とする」との同様の治療指針が示されている。これらの報告より、肝硬変への進展（肝線維化の進展阻止）又は肝細胞癌発症抑制には ALT をより低下させることが重要であり、それらを達成するために目標とする ALT は 60IU/L 以下であり、可能であれば 40IU/L 以下が望ましいと考えられる。第Ⅲ相臨床試験では、平均 ALT が 60IU/L 以下の症例と 60IU/L を超える症例を比較した結果、平均 ALT が 60IU/L 以下の症例では 60IU/L を超える症例よりもⅣ型コラーゲン及びヒアルロン酸ともに増加が抑制されていた（それぞれ $p=0.0117$ 、 $p=0.0202$ 、2 標本 Wilcoxon 検定）。このことより、本薬投与により ALT を 60IU/L 未満に維持することで発癌リスクを低下させることができると考える。また、ALT の低下が得られない患者や ALT が正常の患者には、肝庇護剤である本薬の積極的な投与を行わずに経過観察することが妥当と考える。正常上限を若干上回る症例について、ALT が低値で持続された例ほど肝細胞癌発症率は低いとの報告があり（肝臓 39: 674-676, 1998）、また正常上限を若干上回る症例では異常値の継続あるいはさらに高い異常値が出現する可能性が高いことから、本薬の投与による治療適応があると考える。

機構は、申請者の「ALT を 60IU/L 未満に維持することで発癌リスクを低下させる」との考察について、科学的な根拠が不足しており、現時点で ALT をどの程度に維持すれば肝細胞癌の発症が抑制されるかどうかは必ずしも明確にはなっておらず、本薬投与によっても、現在国内の臨床現場で肝庇護療法における目標値とされていると考えられる 40IU/L 又は 60IU/L まで ALT が低下しない患者に対して本薬を継続投与することの意義も不明である。しかし、ALT は肝細胞傷害の指標にはなることから、低値に維持した方が肝線維化を抑制する観点から望ましいことは理解でき、目標値には達しなくともある程度の ALT 低下が認められた場合には、本薬の継続投与を否定するものではないと考える。一方、ALT の低下が認められない場合は、本薬を継続投与する意義は薄いと考える。また、ALT が正常の患者は、肝細胞の変性・壊死は強くないと考えられ、炎症の抑制を目的とする本薬の投与対象とはならないと考える。ALT の改善が得られない患者、治療目標に達しない患者に対する投与継続の可否及び ALT が正常の患者に対する適応の有無については専門協議の議論を踏まえて最終的に結論したい。

⑤ 試験に組み入れられた患者の適格性及び試験成績の評価について

第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた患者のうち、IFN の治療経験のない症例は 53.8% (315/586 例)、IFN/R の治療経験がない症例は 85.0% (498/586 例) であり、IFN 未治療の患者が 50%以上であった。機構は、本薬の投与対象患者は IFN 治療無効又は IFN 非適応例と考えており、本薬の肝機能改善効果は、当該患者を対象に検討されるべきであると考えため（「(1) 本薬の臨床的位置づけ」の項参照）、本薬の臨床的位置づけを踏まえ、第Ⅲ相臨床試験に組み入れられた患者の適格性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を含む肝庇護療法は、IFN 治療を行ったが効果が十分ではなかった場合のほか、何らかの理由で IFN 治療が行えない場合にも選択される。第Ⅲ相臨床試験の症例の 50%近くが IFN 治療歴のない患者であったことについては、C 型慢性肝炎の治療として、臨床現場で IFN 治療ではなく本薬を含む肝庇護療法が選択される患者が

多数存在するためと考えられる。「B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」(厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業〈肝炎分野〉:2005)において、肝炎ネットワーク構築全国ブロックからの報告である「肝炎ウイルス検診要精検者の二次医療機関への受診状況に関する全国調査」では、何らかの治療を受けた患者のうちIFN治療を受けた割合は13.3%(237/1,786例)と報告されている。また、「統一調査(3)(4)肝専門医のC型肝炎患者の治療実態と治療に対する意識調査」(厚生労働科学研究費補助金〈新興・再興感染症研究事業〉:平成13年度 分担研究報告書)において、新興・再興感染症研究班の班員の施設を対象とした意識調査では、IFN治療の頻度が9.4%であるのに対し、本薬単独療法が31.1%であった。これらの報告からも、第Ⅲ相臨床試験においてIFN治療歴のない症例が多数組み込まれたことは、臨床現場での治療実態と大きく乖離していないと考える。第Ⅲ相臨床試験は、IFN治療無効又はIFN非適応を選択基準に設定して実施された臨床試験ではないため、IFNの治療経験がない症例が半数近く対象に含まれていたが、上記国内の公表された調査報告から、臨床現場での治療実態を反映したものと考えられる。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相臨床試験実施当時(20■年■月~20■年■月)において、HCV排除のためのIFN療法は実施されていたものの、当時のIFN治療成績は十分でなく、副作用が高頻度で発現すること、また頻回の通院が必要であったことから、IFN療法が根治療法であったとしても積極的に選択されていなかった可能性が考えられる。その後、持続型IFN製剤の開発により、IFNの長期投与時(48週間)の成績が得られ、IFNの治療成績及び利便性は大幅に向上していることから、第Ⅲ相臨床試験が行われた頃に比べ現時点の医療現場では、IFN未治療の患者において肝庇護療法よりもIFN治療が選択される可能性が高まっており、第Ⅲ相臨床試験における対象患者は厳密な意味での「IFN治療困難例」に限られていなかった可能性がある。

機構は、当該患者において得られた成績が、本薬が投与されるべき患者に対する試験成績として評価することが可能であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相臨床試験成績についてIFN治療歴の有無によるサブグループ解析を行ったところ、ALT変化率(中央値)は下表のとおりであり、IFN治療歴の「無」、「有」の比較に関し、150mg/日投与群、600mg/日投与群及び900mg/日投与群のいずれにおいても有意差は認められなかった。また、有害事象の発現頻度についても、IFN治療歴の有無による差は認められていない。

<表4 IFN治療歴別の最終観察時のALT変化率(MI711-01、FAS)>

投与群	IFN治療歴	最終観察時のALT(GPT)変化率(%)						Wilcoxon検定	
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	Z値	p値
150mg/日	無	119	-8.60	51.58	-80.7	-17.80	375.9	0.7298	0.4655
	有	76	-7.41	40.41	-73.4	-13.65	166.1		
600mg/日	無	100	-25.79	30.51	-88.3	-30.90	95.2	0.6772	0.4983
	有	98	-21.86	31.42	-84.8	-28.75	93.1		
900mg/日	無	96	-33.05	27.19	-79.1	-39.35	34.9	-1.6534	0.0983
	有	97	2.89	184.49	-81.4	-31.20	1696.9		

したがって、IFN治療では種々の副作用の発現頻度が高く、IFN治療の適応とならない患者が多く存在することを考慮すると、IFN治療歴の有無にかかわらず本薬は有効な治療薬で

あると考えられる。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相臨床試験のサブグループ解析結果において、IFN 前治療の有無で有効性に差は認められていないこと、また IFN 製剤では慎重投与とされており、本薬が適用とされる可能性が高い高齢者（65 歳以上）においても若年者との間に有効性に大きな差は認められていないこと（600mg/日群及び 900mg/日群の ALT 変化率〈中央値〉は、それぞれ 65 歳未満で-28.60%及び-37.25%、65 歳以上で-30.90%及び-31.40%）から、第Ⅲ相臨床試験成績を本薬が投与されるべき患者（「(1) 本薬の臨床的位置づけについて」の項参照）に対する試験成績として評価することは可能と考える。

⑥ 代償性肝硬変患者に対する有効性について

機構は、第Ⅲ相臨床試験は C 型慢性肝炎患者を対象として実施されたが、除外基準には「非代償性肝硬変」が設定されており、対象として代償性肝硬変患者も含まれていたことから、代償性肝硬変患者に対する本薬の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相臨床試験の対象患者のうち肝生検が施行され新犬山分類において F4 と診断された患者は 150mg/日群 1 例、600mg/日群 2 例及び 900mg/日群 3 例の計 6 名、長期投与臨床試験では 3 例と少数であり、十分な検討は出来なかった。一方、臨床検査値から代償性肝硬変患者を鑑別することを試み、「ヒアルロン酸 200ng/mL 以上」、「IV型コラーゲン 250ng/mL 以上かつヒアルロン酸 130ng/mL 以上」又は「血小板数 10 万/ μ L 以下」を代償性肝硬変と想定した上で、検査値毎に代償性肝硬変患者とそれ以外の患者の有効性を比較したところ、いずれの検査値について層別したときにも両患者群の有効性に差は認められず、有害事象の発現頻度にも差は認められなかった。したがって、本薬は代償性肝硬変患者に対しても有効であると考えられる。

機構は、第Ⅲ相臨床試験では、対象患者のうち代償性肝硬変患者が極めて少数であり、代償性肝硬変に対する有効性及び安全性を検討するには十分とはいえないこと、また代償性肝硬変に至った患者においてさらに ALT を低下させることの意義は明確ではない点については、問題があると考え。一方、少数例ではあるが安全性に大きな問題は認められなかったこと、臨床検査値に基づき線維化が進展していると考えられる患者とそれ以外の患者のサブグループ解析において、有効性及び安全性に差は認められなかったこと、代償性肝硬変は慢性肝炎の延長線上の疾患であること、また、病態は異なるものの原発性胆汁性肝硬変症患者における肝機能の改善目的で 600mg～900mg/日の用量で使用実績があることを考慮すると、ALT の異常が認められる代償性肝硬変も本薬の投与対象に含むことは可能と考える。これらのことから、製造販売後に代償性肝硬変患者を対象に有効性及び安全性のデータを収集することを前提として、代償性肝硬変患者も本薬の投与対象に含めて差し支えないと考えるが、代償性肝硬変患者に対する投与の可否については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 本薬の投与対象について

申請効能は、「C 型慢性肝炎における肝機能の改善」とされているが、申請者は、「C 型慢

性肝炎の治療目的は肝硬変・肝細胞癌への進展を抑制することにある。」と述べ、さらに「副作用や高齢化に伴う IFN 治療不適応例も存在することから、これらの患者に対しては ALT を低値に抑えることで病態進展を抑制させる肝底護療法が必須となる。」と説明していることより、肝硬変・肝細胞癌への進展抑制効果が確立していない本薬の投与対象としては、IFN 治療無効又は IFN 治療が何らかの理由で出来ない患者に限定する必要があると考え、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相臨床試験において C 型慢性肝炎患者に本薬 600mg/日及び 900mg/日投与時に ALT (中央値) がそれぞれ-29.15 及び-36.20%低下しており、この ALT 低下効果について IFN 治療歴の有無による差は認められていない。このことから、本薬の肝機能異常改善作用は、IFN 療法の適否に関わらずすべての C 型慢性肝炎患者に対し認められていることから、C 型慢性肝炎患者全体を本薬の投与対象疾患とすることが妥当であると考え。また、副作用については、下痢や便秘、軟便等の消化器症状がみられる程度で、IFN 療法と比較して安全性は高いことから、本薬の効能・効果を「C 型慢性肝炎における肝機能の改善」とすることは妥当であると考えたと回答した。

機構は、IFN 治療歴の有無により本薬の有効性及び安全性に大きな差はないとする申請者の説明は了解するものの(「⑤ 試験に組み入れられた患者の適格性及び試験成績の評価について」の項参照)、C 型慢性肝炎の本来の治療目標は肝硬変・肝細胞癌への進展を抑制することであり、肝機能を改善させることの有用性が明確になっていない現段階では、C 型慢性肝炎においては、まず HCV の排除が可能な IFN 治療を考慮することが適当と考えており、IFN 療法が無効であった場合、又は副作用の発現等安全性の問題等により IFN 治療が適さない患者について本薬の投与対象とすることが適当と考える。したがって、機構は、「C 型慢性肝炎においてはまず HCV 排除療法を考慮することが望ましいこと、本薬には HCV 排除作用はなく、肝機能改善の臨床的有用性は明らかにされていないため、IFN 療法無効又は IFN 療法が非適用の患者が本薬の投与対象となる」旨を効能・効果又は使用上の注意等に記載することにより、本薬の適切な投与対象を明確にする必要があると考えている。本薬の投与対象及び対象範囲に係る効能・効果等の記載については、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

(4) 安全性について

① 高用量投与時の安全性について

第Ⅲ相臨床試験における有害事象は、150mg/日群、600mg/日群及び 900mg/日群においてそれぞれ 69.8% (139/199 例)、65.0% (130/200 例) 及び 65.0% (128/197 例) に発現しており、重篤な有害事象は、150mg/日群で 4.5% (9/199 例)、600mg/日群で 4.0% (8/200 例) 及び 900mg/日群で 4.1% (8/197 例) に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定されている。発現した事象のプロファイルについても、用量群間で特段の差異は認められないことから、機構は、「慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能・効果に対する既承認用量である 150mg/日と本薬 600mg/日及び 900mg/日の安全性は、大きく異ならないと判断した。

② 長期投与時の有害事象の発現率について

本薬は長期に投与されることが予想されることから、機構は、第Ⅲ相臨床試験と長期投与臨床試験の有害事象を比較し、投与期間を延長することにより、有害事象の発現リスクが高くなることはないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の長期投与による有害事象の発現リスクについて以下のように検討した。

i) 第Ⅲ相臨床試験の有害事象発現率と長期投与臨床試験に移行した症例における投与期間別の有害事象発現率を検討した。

第Ⅲ相臨床試験の全投与量群における有害事象発現率は 66.6% (397/596 例) であった。長期投与臨床試験の発現時期別の有害事象発現率は、24 週 (168 日) 以内では 67.1% (188/280 例)、24 週から 48 週 (169 日以上 336 日以下) では 69.3% (194/280 例)、48 週から 72 週 (337 日以上 504 日以下) では 63.0% (167/265 例)、72 週から 96 週 (505 日以上 672 日以下) では 62.6% (142/227 例)、96 週超 (673 日以上、最長 742 日) では 29.9% (50/167 例) とほぼ同じか減少していた。

ii) 長期投与臨床試験では、投与期間が一定でなく、各症例において同一症状が複数回発現する場合もあることから、人年法アプローチを基に、1 人年あたりの平均発現頻度を算出した結果、第Ⅲ相臨床試験の 1 人年あたりの平均発現頻度は 3.126/人年、長期投与臨床試験では 3.021/人年であり、長期投与臨床試験において有害事象発現頻度の増加は認められなかった。したがって、本薬の長期投与により有害事象の発生リスクは増加しないと考える。

iii) 長期投与臨床試験における有害事象の発現率は 94.6% (265/280 例) であった。発現頻度が高かった有害事象 (5%以上) は鼻咽頭炎、背部痛、下痢、頭痛、便秘、上気道の炎症、浮動性めまい、不眠症、発疹、関節痛、湿疹、季節性アレルギー、齲歯であった。副作用の発現率は 32.1% (90/280 例) であり、発現頻度の高かった副作用は胃腸障害と皮膚及び皮下組織障害にあたる症状であった。胃腸障害で認められた症状は下痢 6.8% (19 例)、便秘 4.3% (12 例)、軟便 3.6% (10 例)、消化不良 2.1% (6 例) であり、皮膚及び皮下組織障害では発疹 2.5% (7 例)、そう痒症 2.1% (6 例) であった。これらの副作用は既に本薬の副作用として報告されており、本試験で特異的に認められた事象はなかった。また、投与期間が長期間に及ぶことにより増加傾向を示す有害事象及び副作用は特に認められなかった。死亡例 3 例を含む重篤な有害事象が 47 例に認められたが、いずれも試験薬との関連性は「関連なし」又は「多分関連なし」と判定された。

以上、C 型慢性肝炎に対し本薬 600mg/日及び 900mg/日の長期投与の安全性が確認されたと考える。

機構は、以下のように考えた。本薬は既に慢性肝疾患患者に広く使用されており、安全性上のプロファイルはよく知られている。600mg/日及び 900mg/日を長期投与した場合においても特に問題となるような副作用の発現は認められていないこと、本薬を長期に投与することにより、有害事象の発現率が高くなる傾向は認められないことから、申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、第Ⅲ相臨床試験（試験番号 MT711-01：5.3.5.1-1）及び長期投与臨床試験（試験番号 MT711-02：5.3.5.2-1）において、治験依頼者（申請者）は、一部の治験実施施設において、あらかじめ本院と分院で当該治験を実施することを確認しておきながら、分院とは適切に治験の契約を締結していなかった。これについて申請者は、当該治験実施施設の本院と分院を1施設とする考えに基づき本院の施設の長とのみ治験実施の契約を行ったものであるとし、責任体制は明確になっていることから治験の依頼に関して不適合な施設とは判断しなかったと説明している。機構は、分院に対しても個別に契約を締結すべきであったと考えるが、治験管理体制を確認した結果、治験の実施に関して大きな問題は無いものと判断した。なお、当該治験実施施設における分院の取扱いについては、現在は是正されている。

上記事項のほか、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行なうことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料第Ⅲ相臨床試験（試験番号 MT711-01：5.3.5.1-1）及び長期投与臨床試験（試験番号 MT711-02：5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が行われた。その結果、治験依頼者（申請者）においては、被験薬について、薬事法第 80 条の 2 第 6 項に規定する有効性及び安全性に関する事項を知ったときに直ちにその旨を治験責任医師及び実施医療機関の長に通知していなかった事例、当該事項について、モニターは、改訂された説明文書を用いて治験の参加の継続について改めて文書で同意を得る必要性を認識していたにもかかわらず、治験終了後まで当該事項を確認していなかった事例、モニターが原資料と症例報告書との不整合を確認していなかった事例が認められた。また、実施医療機関においては、治験審査委員会が、治験依頼者からの重篤で予測できない副作用等の通知に関し、治験を実施することの適否に係る審議を適切に行っていなかった事例、原資料と症例報告書の記載が矛盾していた事例、治験責任医師においては、被験者の意思に影響を与える情報の入手に伴い、既に治験に参加していた被験者に対し文書で再同意を取得してなかった事例が認められた。しかし、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

以上の審査の結果、本薬の有効性について、C 型慢性肝炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、主要評価項目である ALT の変化率（中央値）が、600mg/日群及び 900mg/日群を統合した高用量群、600mg/日群及び 900mg/日群において、いずれも 150mg/日群に比べて有意に高い低下率を示したことから、本薬の既承認効能・効果である「慢性肝疾患における肝機能の改善」における本薬の用量である 150mg/日から 600mg/日又は 900mg/日へ増量することにより、C 型慢性肝炎患者においては ALT 低下作用が増大することが確認された。なお、本薬の 104 週間投与終了例において、ALT 60IU/L 以下を持続した症例又は ALT 変化率が-35%未満の改善を示した症例では、それ以外の症例と比較して肝の線維化に関連するとされるヒアルロン酸の増加が抑制されていたが、その差が肝線維化の進展に対し寄与する程度は明らかとなっていない。また、肝発癌

率は ALT が 60IU/L 以下の症例は 2.1% (3/143 例)、60IU/L を超える症例で 5.8% (8/137 例) であった。

安全性については、第Ⅲ相臨床試験において、本薬の増量により有害事象の発現率の上昇は認められず、また、1年以上本薬 600mg/日及び 900mg/日の投与を継続した長期投与臨床試験において、特に問題となる副作用は認められなかった。

C型慢性肝炎患者における治療の目標は、肝線維化の進展抑制及び肝細胞癌の発症抑制であり、ALTの持続的な改善とこれら治療目標との関連を立証した試験成績は現時点までに存在しないことから、ALTの持続的な改善の臨床的意義は必ずしも明確ではないが、ALTの低下により少なくとも肝細胞の傷害の抑制が示唆されること、本邦におけるC型慢性肝炎における治療方針として、IFNによるHCV排除が困難な場合には本薬を含む肝庇護療法が肝機能の改善を目的として広く行われていること、本薬には肝疾患における肝機能改善剤としての長い臨床使用実績があり安全性の高い薬剤であることが認められていること、また600mg/日及び900mg/日の投与での長期投与臨床試験成績、並びに既に600mg/日及び900mg/日が用いられている「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」及び「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」において長期投与に伴う特段の問題は指摘されていないことを踏まえると、「慢性肝疾患における肝機能の改善」における本薬の用量である150mg/日よりALT低下作用に優れる高用量(600mg/日及び900mg/日)の投与を承認しても差し支えないと考える。ただし、C型慢性肝炎の治療において、上述のようにALTの持続的な改善の臨床的意義は必ずしも明確ではないことから、本効能における投与対象としては、現在の標準療法であるIFN治療に無効の患者、又は安全性等の問題からIFN治療が困難な患者とすべきと考えること、並びに代償性肝硬変患者に対する投与の可否については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。