

審査報告 (2)

平成 19 年 2 月 15 日

1. 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)

2. 審査内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 本薬の臨床的位置づけ及び投与対象患者について

機構は、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、C 型慢性肝炎においては、まず HCV の排除が可能な IFN 療法を考慮することが適当であると考へており、本薬による ALT 改善が肝硬変・肝細胞癌を抑制するというデータはなく、肝細胞の炎症抑制が示唆されたのみであることから、本薬の投与対象については「C 型慢性肝炎患者のうち IFN 治療が無効又は IFN 非適応な患者」とすることが適切であるとする。そのため、添付文書において本薬の適切な投与対象を明確にする必要があるとの機構の判断は、専門協議において支持された。専門協議を踏まえ、申請者に添付文書上で本薬の投与対象に係る情報提供を行うよう求め、下記のとおり効能・効果に関連する使用上の注意に記載するとの回答が得られたので、これを了承した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

C 型慢性肝疾患においては、まずウイルス排除療法を考慮することが望ましい。本薬にはウイルス排除作用はなく、現時点では C 型慢性肝疾患の長期予後に対する肝機能改善の影響は明らかではないため、ウイルス排除のためのインターフェロン治療無効例若しくはインターフェロン治療が適用できない患者に対して本薬の投与を考慮すること。

2) ALT 改善の臨床的意義について

第Ⅲ相臨床試験の主要評価項目は「ALT 変化率」であったが、現時点までに 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慢性肝炎の進展抑制に対し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、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ことから、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、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の機構の判断は、専門協議において支持された。

3) 用法・用量について

第Ⅲ相臨床試験では 600mg/日群と 900mg/日群との間の有効性に有意差は認められていない

ものの、最大用量として 900mg/日まで増量可能と考えるとの機構の判断について、専門委員より、900mg/日までの増量を可能とする意見と、600mg/日との間に有意差が認められていないこと等から 900mg/日の有効性については疑問とする意見の双方が出された。

機構は、第Ⅲ相臨床試験において 900mg/日投与が 600mg/日に対し明らかに優れるとの成績は得られていないため、標準用量としての使用は推奨できないと考えるが、長期投与臨床試験において、900mg/日への増量後に ALT が改善した症例が認められたこと、900mg/日に増量することにより特異的な有害事象の発現も認められないことから、600mg/日で十分な改善が得られない患者に対しては、900mg/日までの投与を可能とすることが適当と判断した。

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

機構は、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は必ずしも明確にはなっておらず、現在国内の臨床現場で肝庇護療法において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は不明と考える。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 低下が認められない場合は、本薬を継続投与する意義は小さく、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ることから、本薬の投与対象とはならないとの機構の判断は、専門協議において支持された。

また、ALT 正常患者については、専門委員より、ALT の正常範囲内でも ALT20IU/L 以下と 35IU/L の患者では組織レベルでは炎症及び線維化が異なることが報告されており、ALT が正常範囲内の患者には様々な状態の患者が包含されていると考えられるが、年に複数回の測定で ALT 値が施設の正常範囲内であることが確認された患者の場合には本薬の適用対象外とすることが適当との意見が出された。この意見をはじめ、本薬は HCV の排除を目的とした治療ではなく、肝の炎症の抑制を目的とするため、ALT 正常患者を本薬の投与対象とするべきではないとする機構の判断は、専門協議において支持された。

5) 代償性肝硬変患者及び非代償性肝硬変患者に対する適用について

機構は、臨床試験の対象患者のうち代償性肝硬変患者が極めて少数（第Ⅲ相臨床試験において 6 例、長期投与臨床試験において 3 例）であり、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が明確ではない点については問題があると考えられる。しかしながら、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等を考慮すると、製造販売後に代償性肝硬変患者を対象に安全性及び有効性のデータを収集することを前提として、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の機構の判断は、専門協議において支持された。

また、非代償性肝硬変患者については、臨床試験における有効性及び安全性は確認されておらず、肝機能も極めて低下しており本薬投与の必要性は低いと考える。したがって、効能・効

果に関連する使用上の注意に「非代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性は確立していない」旨を記載し、非代償性肝硬変患者に対する注意喚起を促す必要があるとの機構の判断は、専門協議において支持された。また、ビリルビンが上昇している非代償性肝硬変患者では危険性が否定できないので使用すべきではない、との意見も出された。

上記を踏まえ、機構は本申請における効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のように整備するように求め、申請者は整備する旨回答したのでこれを了承した。

【効能・効果】

C型慢性肝疾患における肝機能の改善

<効能・効果に関連する使用上の注意>

非代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

高度の黄疸のある患者に投与する場合は、症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。血清ビリルビン値の上昇等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 高用量投与時及び長期間投与時の安全性について

発現した事象のプロファイルについて、用量群間で特段の差異は認められないこと、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から、本薬を長期に投与することにより、既承認用量と比較して安全性上特段の問題はないとの機構の判断は、専門協議において概ね支持された。専門委員からは、下痢については用量依存的に増加する傾向にあるので（150mg/日群 4.5%（9/199例）、600mg/日 6.0%（12/200例）及び900mg/日 7.6%（15/197例））、注意喚起すべきであると意見が出され、また、600mg/日については安全性上特段の問題はないとする点は同意できるが、900mg/日については、臨床試験成績のみでは必ずしも十分ではない、とする意見も出された。

機構は、添付文書の臨床試験成績の項に高用量では下痢の発現頻度が高い傾向が認められた旨記載すること、また900mg/日投与時の安全性について製造販売後調査の中で検討するよう求め、申請者は対応したため、これを了承した。

3. 製造販売後調査等について

臨床試験で評価されたC型代償性肝硬変患者数は、第Ⅲ相臨床試験及び長期投与臨床試験において、6例及び3例と、非常に限られていたため、本薬の製造販売後、C型代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性の調査を実施することが必要との機構の判断は、専門委員より支持された。これを踏まえ、機構は、申請者にC型代償性肝硬変患者に対する調査の方策について、説明を求めた。

申請者は、血液検査や身体所見から末期肝硬変と診断することは容易ではあるが、慢性肝炎と肝硬変の境界は非常に難しいため、代償性肝硬変患者のみを対象とした調査ではなく、C型慢性肝疾患患者を包括した調査を行うこととする、と述べた。

機構は、C型慢性肝疾患患者全体を対象とした調査を実施し、代償性肝硬変患者における調査成績を評価する計画については了承し、製造販売後調査により一定数の代償性肝硬変患者の情報

を集積した上で、安全性及び有効性について検討する必要があると考える。また、900mg/日投与時の安全性についても当該調査の中で併せて検討する必要があると考える。代償性肝硬変患者に対する調査及び本薬 900mg/日投与時の調査について、申請者より実施する旨の回答が得られたので、これを了承した。

4. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量等を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

【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)