

## 再審査報告書

平成 22 年 5 月 14 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ウルソ錠 50mg ウルソ錠 100mg
有効成分名	ウルソデオキシコール酸
申請者名	田辺三菱製薬株式会社
承認の 効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ・ 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</li> <li>・ 慢性肝疾患における肝機能の改善</li> <li>・ 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</li> <li>2. 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解</li> <li>3. <u>原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善</u></li> <li>4. <u>C型慢性肝疾患における肝機能の改善</u></li> </ol>
承認の 用法・用量	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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。</li> <li>2. 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。</li> <li>3. <u>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></li> <li>4. <u>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。</u></li> </ol>
承認年月日	3. <u>1999年6月16日</u>
承認事項 一部変更 年月日	4. 2007年3月2日 『C型慢性肝疾患における肝機能の改善』の効能・効果、用法・用量の追加
再審査期間	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. <u>10年</u></li> <li>4. 該当なし</li> </ol>

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般

申請者は、長期使用に関する特定使用成績調査を1件実施した。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施していない。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目的	原発性胆汁性肝硬変（以下、「PBC」という。）患者における安全性、有効性を検討する目的で、3～5年の長期使用例について調査を行った。				
調査方式	中央登録方式による前向き調査	調査期間	2000年7月～2008年6月	標準的観察期間	5年間
調査予定症例数	設定なし*	回数 (全調査期間)	1,537例		
登録症例数	1,610例		安全性解析対象症例数：1,462例** 有効性解析対象症例数：1,327例		

\* 契約施設における登録基準を満たす全てのPBC患者を対象とした。

\*\* 全年次調査票を対象とした場合の対象症例数。1年次調査票のみを対象とした場合の対象症例数は1,466例

## 2. 特定使用成績調査

### 2-1. 安全性

#### 2-1-1. 1年次調査結果

『PBC』対象の使用成績調査は実施していないため、長期使用に関する特定使用成績調査の1年次調査票の情報を集計解析した。特定使用成績調査において1年以上の調査票が収集された1,537例のうち、契約違反、登録違反等の71例を除外した1,466例を1年次調査症例とした。

1年次調査症例の副作用発現症例率は5.7%（83/1,466例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、1年次調査症例における副作用発現症例率は、承認時の臨床試験での発現症例率10.9%（10/92例）を上回ることにはなかった。

1年次調査症例の主な副作用は、器官別大分類（以下、「SOC」という。）別では、「胃腸障害」2.2%（32例）、「臨床検査」1.2%（17例）等であった。基本語（以下、「PT」という。）別の主な副作用は、「下痢」9件、「そう痒症」8件、「発疹」5件、「高コレステロール血症」、「消化不良」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）増加」、及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）増加」が各4件であり、承認時の臨床試験での副作用の種類と大きな違いはなかった。なお、感染症発現症例はなかった。

#### 2-1-2. 全調査期間の結果

調査票収集症例1,537例のうち、計75例（契約違反7例、登録違反25例、全例登録の確認が得られていない施設の症例28例、未投与4例、有害事象発現の有無が不明11例）を除外して1,462例を安全性解析対象症例とした。

全調査期間を通じた副作用発現症例率は累計で10.1%（148/1,462例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現症例率は承認時の臨床試験における発現症例率10.9%（10/92例）を上回ることにはなかった。

本調査において発現したSOC別の主な副作用は、「胃腸障害」3.4%（49例）、「臨床検査」2.7%（39例）、「皮膚及び皮下組織障害」1.5%（22例）等であり、PT別の主な副作用は、「下痢」11件、「そう痒症」10件、「血小板数減少」8件等であった。

本剤投与期間別の副作用発現症例率は、1年以内が5.7%（84/1,461例<sup>1</sup>）、1年超～2年以内が3.3%（42/1,287例）、2年超～3年以内が1.8%（21/1,171例）、3年超～4年以内が1.8%（18/998例）、4年超が2.3%（18/789例）であり、経年的に増加する傾向は認められなかった。副作用の種類別では、投与開始後の1年以内と比較して、1年以降に発現件数が増加傾向を示した副作用はなく、また、本剤の長期使用により特異的に発現した副作用もなかった。

全調査期間を通じた重篤な副作用発現症例率は累計で1.2%（18例）であった。主な重篤な副作用は、SOC別では「胃腸障害」0.3%（5例）、「臨床検査」0.3%（4例）等であり、PT別では「胃癌」2件の他は全て1件ずつであった。

<sup>1</sup> 全調査期間の集計で安全性解析対象とした1,462例中1例は本剤の投与期間が不明確であったため、副作用発現症例率の算出において、本剤投与期間別（1年以内～4年超）では調査症例数から除外し、累計では採用した。

本剤投与期間別の重篤な副作用発現症例率は、1年以内が0.5%（7/1,461例）、1年超～2年以内が0.2%（3/1,287例）、2年超～3年以内が0.3%（3/1,171例）、3年超～4年以内が0.3%（3/998例）、4年超が0.5%（4/789例）であり、経年的に増加する傾向は認められなかった。重篤な副作用の種類別では、1年以内と比較して、1年以降に発現件数が増加傾向を示した重篤な副作用はなく、また、本剤の長期使用により特異的に発現した重篤な副作用もなかった。

安全性解析対象除外症例75例のうち、副作用は6例に発現した。副作用の種類は、「黄疸」、「AST増加」、「ALT増加」、「低コレステロール血症」、「下痢」、「血便排泄」、「白血球数減少」、及び「高コレステロール血症」の各1件であり、いずれも重篤ではなく、「低コレステロール血症」（非代償性肝硬変の進展に伴い総コレステロールの低下を認め、回復することなく原疾患の悪化により死亡）以外は回復又は軽快した。

副作用発現に影響を及ぼす要因の検討に関しては、1年次調査症例1,466例を解析対象とした。安全性に影響を及ぼすと考えられる要因として、性、年齢、受診区分、臨床区分、抗PDH（pyruvate dehydrogenase）抗体、組織学的病期（Scheuer分類stage）、罹病期間、既往歴、アレルギー体質、総ビリルビン値区分1（5 mg/dL未満、5 mg/dL以上）、総ビリルビン値区分2（1.2 mg/dL以下、1.2 mg/dL超）、合併症、調査開始前の本剤服用、併用薬、併用療法、1日投与量（最大）、1日投与回数（最多）、1回投与量（最大）、実投与期間（累積）、及び総投与量（累積）について検討した。その結果、統計学的な有意差の認められた要因は、「アレルギー体質」、「合併症」、及び「併用薬」であった。

「アレルギー体質」、「合併症」、及び「併用薬」のいずれの要因別でも、「有」が「無」より副作用発現症例率が高かった。

「アレルギー体質」の内訳では、「その他のアレルギー有」が「無」より副作用発現症例率が高く、「その他のアレルギー」のうち例数が最も多かった「花粉」等にアレルギーを有する患者で認められた副作用は、いずれも「使用上の注意」から予測できる非重篤なもので、特異的な発現傾向は認められなかった。

「合併症」の内訳では、「その他の合併症有」が「無」より副作用発現症例率が高かった。「その他の合併症」のうち「鉄欠乏性貧血」、「胆石症」、「食道の疾患」でいずれも「有」が「無」より副作用発現症例率が高かったが、いずれの合併症においても副作用の種類に特異的な傾向は認められなかった。

「併用薬」の内訳では、「中枢神経系用薬」、「感覚器用薬」、「消化器用薬」、「外皮用薬」、「その他の代謝性医薬品」、「アレルギー用薬」、「漢方製剤」、「抗生物質製剤」、及び「化学療法剤」でいずれも「有」が「無」より副作用発現症例率が高かったが、いずれの併用薬においても副作用の種類に特異的な傾向は認められなかった。

以上より、多くの症例では投与継続又は休薬等の処置後に軽快し、また、未回復例においても本剤の投与継続が可能であり、更に、認められた副作用のプロファイルには大きな違いが認められないことから、これらの背景因子の有無が安全性に重大な影響を及ぼす可能性は低く、現時点で特段の対応は必要ないものと申請者は考察した。

## 2-2. 有効性

安全性解析対象症例から計135例（有効性評価に不適123例、有効性データなし12例）を除いた1,327例を有効性解析対象症例とした。

### 2-2-1. 肝機能検査値の推移

肝機能検査値の推移について、投与開始前値に対する変化率を指標として検討した。アルカリホスファターゼ（以下、「Al-P」という。）、 $\gamma$ -グアノシン5'-三リン酸（以下、「 $\gamma$ -GTP」という。）、AST、及びALTは投与開始から3ないし6ヵ月後にかけて改善し、その状態が5年後まで持続した。総ビリルビン（以下、「T-Bil」という。）は投与開始から6ヵ月後にかけて数%程度減少したが、その後は10%程度増加する傾向が認められた。しかし、実測値を投与開始前のT-Bil値で層別した場合、「1.2 mg/dL超」ではT-Bilは投与開始から5年後にかけて投与開始前値よりも低値で推移し、「1.2 mg/dL以下」では投与開始前値から大きな変動なく推移した（図1）。

### 2-2-2. 改善度の推移と有効率

「肝機能検査値項目別改善度」、「肝機能検査所見改善度」、及び「全般改善度」を指標として有効率を検討した（表 1）。「著明改善+改善」の症例を有効症例とし、その比率を有効率とした。

「肝機能検査値項目別改善度」の有効率は、Al-P が 40.9%~62.4%、 $\gamma$ -GTP が 84.3%~91.9%、AST が 59.4%~76.3%、ALT が 64.5%~84.7%で推移した。いずれの項目でも有効率は投与開始から 3 ヶ月ないしは 2.5 年後にかけて漸増し、その後 5 年後までは有効率に大きな変動はなかった。T-Bil の有効率は 28.4%~44.6%の間で変動する傾向が認められた。「肝機能検査所見改善度」の有効率は 62.7%~80.9%、「全般改善度」の有効率は 61.7%~79.1%で推移した。いずれも投与開始から 2.5 年後にかけて漸増し、その後 5 年後までは有効率に大きな変動はなかった。

投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、最終評価時点での肝機能検査値項目別改善度、肝機能検査所見改善度、及び全般改善度を指標とした有効率は本調査と承認時の臨床試験のうちの長期投与試験とで大きな違いはなかった（表 2）。

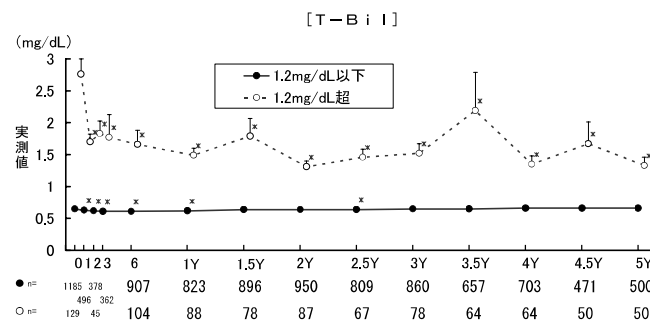


図 1 総ビリルビン値の推移（実測値）

\* :  $p < 0.05$ （投与前との比較：1 標本 Wilcoxon 検定）

注 1：評価時点ごとに、当該時点で採用となった症例の実測値を示した。

注 2：各評価時点の検定は当該時点のデータと対応する投与前値と比較した。

注 3：Mean  $\pm$  SE

表 1 改善度の判定方法の概要

改善度	判定方法
肝機能検査値項目別改善度	各評価時点に、T-Bil、Al-P、 $\gamma$ -GTP、AST、ALT の 5 項目について、本剤投与開始前値に対する変化率から、「著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能、異常なし」の 6 段階 7 区分で評価した。
肝機能検査所見改善度	各評価時点に、上記 5 項目の肝機能検査値の経過を総合的に勘案して、「著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価した。
全般改善度	各評価時点に、肝機能検査所見改善度を重視し、自覚症状と他覚所見の推移を加味して、「著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価した。

表 2 改善度（最終評価）

改善度	検査項目	特定使用成績調査			承認時の臨床試験（長期投与試験*：参考）		
		総症例数	有効症例数	有効率（%）	総症例数	有効症例数	有効率（%）
肝機能検査値項目別改善度	Al-P	1,314	681	59.6	29	18	62.1
	$\gamma$ -GTP	1,323	1,118	88.0	32	29	90.6
	AST	1,327	680	69.5	26	17	65.4
	ALT	1,327	699	79.3	25	21	84.0
	T-Bil	1,312	78	32.6	4	1	—
肝機能検査所見改善度		1,327	979	74.6	33	27	81.8
全般改善度		1,327	946	72.3	33	27	81.8

\*：48 週以上の症例を対象とし、有効性の評価は特定使用成績調査と同一、—：総症例数が 10 例に満たないため算出せず。

### 2-2-3. 生存状況

本調査では、本剤を投与した各症例の生存状況について、標準的な観察期間を 3 年間とし、可能な限り 5 年間調査した。5 年次までの調査で有効性解析対象となった 1,327 例のうち死亡したのは 39 例で、死因が PBC 関連であったのは 33.3%（13/39 例）であった。肝移植を実施したのは 5 例であった。

生存時間の推定については Kaplan-Meier 法を用い、「中止・脱落例」については「中止・脱落とされた日」、「肝移植例」については「肝移植した日」、「観察継続中の症例」については「最終観察日」を「打ち切り日」として生存時間を解析した。

5年次までの調査結果を基にした3及び5年生存率の推定値は表3のとおりであった。本調査におけるウルソデオキシコール酸使用例での3及び5年生存率は、「厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班 平成二年度研究報告」（以下、「研究班の調査」という。）によるウルソデオキシコール酸非使用例の3及び5年生存率に比べて高かった。ただし、本調査は2000年代、研究班の調査は1980年代の成績を基に集計解析したものであり、2000年代は1980年代に比べて食道静脈瘤硬化療法がより発展した環境である等、PBC患者の予後に対する医療技術レベルが異なるため、両調査の結果の比較のみによりPBC患者の生存率に対する本剤の影響について結論することは困難であると申請者は考察した。

表3 生存率

	全死亡 (%)	PBC 関連死+肝移植 (%)
3年生存率	97.8±0.4	99.1±0.3
5年生存率	96.2±0.6	98.3±0.4

「肝機能検査所見改善度」に関して、有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性に影響を及ぼす要因と同様の項目について検討した結果、統計学的な有意差が認められた項目は、「性」、「組織学的病期 (Scheuer 分類 stage)」、「1日投与量 (最大)」、「合併症 (食道静脈瘤)」、及び「総ビリルビン値区分2」であった。

Scheuer 分類の stage 別の有効率はIV期が最も低く、合併症としての食道静脈瘤「有」が「無」に比べて、T-Bil が「1.2 mg/dL 超」が「1.2 mg/dL 以下」に比し有効率が低かった。有効率の低かった集団は、いずれも PBC の病期が高度に進展しているため、有効率が低くなったと申請者は考察した。また、「男性」が「女性」に比して有効率が低かったが明確な原因は不明であった。「1日投与量 (最大)」は、「300 mg 以下」で最も低かった。本剤の PBC に関する承認された常用量は 600 mg/日であり、その半量以下である 300 mg 以下の用量では有効性が十分に発現されなかったと申請者は考察した。

「生存率」に影響を及ぼす背景因子についても検討したところ、統計学的な有意差が認められた項目は、死亡例を「死因が PBC 関連である症例又は肝移植」とした場合は、「臨床区分」、「組織学的病期 (Scheuer 分類 stage)」、「合併症 (食道静脈瘤)」、「合併症 (腹水)」、「総ビリルビン値区分1」、「総ビリルビン値区分2」、及び「併用薬」であった。有意差の認められたいずれの要因も、病状や病態がより悪化していると推察されるグループで生存率が低かったが、これは病状や病態がより悪化していることによる影響である可能性が高く、本剤を長期投与した影響ではないと申請者は考察した。

### 2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者）については、特別調査として収集した症例より抽出し、安全性及び有効性について検討した。なお、小児患者への使用症例は収集されなかった。

- ・ **高齢者 (65 歳以上)** : 1 年次調査症例中の高齢者における副作用発現症例率は 5.3% (24/455 例) であり、非高齢者の副作用発現症例率 5.8% (59/1,011 例) と有意差は認められなかった。また、最終評価時点での「肝機能検査所見改善度」の有効率は高齢者 72.0% (296/411 例) と非高齢者 75.8% (683/901 例) で有意差は認められなかった。
- ・ **妊産婦** : 1 年次調査症例のうち、妊娠ありとされた症例が 4 例含まれていた。4 例中 2 例は正常分娩を示し、新生児にも異常は認められなかった。残りの 2 例は中絶手術を実施した症例であった。当該中絶手術は 2 例とも本剤の副作用によるものではなかった。
- ・ **腎機能障害を有する患者** : 1 年次調査症例中の腎機能障害を有する患者の副作用発現症例率は 8.1% (3/37 例) であり、「無」の副作用発現症例率 5.6% (80/1,429 例) と有意差は認められなかった。また、最終評価時点での「肝機能検査所見改善度」の有効率は「有」62.9% と (22/35 例) 「無」74.9% (957/1,277 例) で有意差は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者に対する本剤投与に関して、安全性・有効性上の問題となる所見は認められず、現時点で特段の対応は不要と申請者は考察した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の長期投与に関して、安全性及び有効性に特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

### 3. 副作用及び感染症

再審査期間中に申請者が厚生労働省/機構へ報告を行った副作用は合計 124 例 161 件であった。なお、感染症報告はなかった。

SOC 別の主なものは、「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」が 26 例と最も多く、次いで「肝胆道系障害」21 例、「臨床検査」16 例の順であった。PT 別の主な副作用は、「間質性肺疾患」20 例、「肝機能異常」8 例、「肝障害」、「薬疹」、及び「血小板数減少」が各 5 例であった。

再審査期間以前を含め、再審査期間終了日までに集積した副作用のうち、重篤な副作用は入手日が再審査期間以前のものが 13 例 14 件、再審査期間中のものが 91 例 120 件で、計 104 例 134 件であり、感染症はなかった。

重篤な副作用を発現して転帰が死亡であった症例は 7 例であった。発現した重篤な副作用の内訳は、「間質性肺疾患」2 例、「急性呼吸窮迫症候群」、「肝機能異常」、「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「突然死」、及び「白血球数減少」が各 1 例であった。「間質性肺疾患」を除いて、いずれの副作用も 1 例のみの集積であり、本剤との関連性は明確ではないため、申請者は、今後の発現状況に留意することとした。

再審査期間終了日までに集積した重篤な副作用 104 例 134 件のうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は「間質性肺炎」（間質性肺疾患 24 例 24 件〔転帰死亡の 2 例 2 件を含む〕）及び「アレルギー性胞隔炎」1 例 1 件であった。

「間質性肺炎」については、2000 年 8 月に添付文書の「重大な副作用」の項に追記した。その後、2008 年 3 月までは、重篤な「間質性肺疾患」又は「アレルギー性胞隔炎」の報告は年間 1～5 例で推移し、2008 年 3 月以降の報告はなかった。

転帰が死亡の「間質性肺疾患」が 2 例報告されたが、1 例は複数の併用薬による可能性があり、他の 1 例は情報不足により評価困難な症例であることから、本剤との関連性を強く示唆する症例の集積は少ないため、申請者は、現時点では新たな措置は講じず、今後も情報収集に努めることとした。

再審査期間終了日までに集積した重篤な副作用 104 例 134 件のうち、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 51 例 58 件であった。

SOC 別の主なものは、「血液及びリンパ系障害」9 例、「胃腸障害」8 例、「肝胆道系障害」7 例、「臨床検査」6 例の順であった。PT 別の主なものは、「血小板数減少」4 例、「胃癌」3 例、「胃石」2 例、及び「剥脱性皮膚炎」3 例であった。いずれの副作用も本剤との関連性を強く示唆する症例の集積は少ないため、申請者は、今後の発現状況に留意することとし、現時点では「使用上の注意」への反映は行わないこととした。

再審査期間以前を含め、再審査期間終了日までに集積した副作用のうち、再審査期間終了時の「使用上の注意」から予測できない副作用は、入手日が再審査期間以前のものが 21 例 22 件、再審査期間中のものが 266 例 325 件で、計 287 例 347 件であり、感染症はなかった。

このうち、5 例以上集積した副作用は、「胃炎」、「口唇炎」、「口渇」、「血小板数減少」、「好酸球数増加」、「貧血」、「高血圧」、「咳嗽」、「動悸」、「浮腫」、「高コレステロール血症」、「高尿酸血症」、「糖尿病」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、及び「血中乳酸脱水素酵素増加」であった。いずれの副作用も本剤との関連性を強く示唆する症例の集積は少ないため、申請者は、今後の発現状況に留意することとし、現時点では「使用上の注意」への反映は行わないこととした。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

#### 4. 相互作用

再審査期間中に本剤と併用薬との相互作用に関する症例報告は認められなかった。

#### 5. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省/機構に報告した研究報告は安全性に関する3件及び有効性に関する2件であった。なお、品質に関する研究報告はなかった。

安全性に関する研究報告について、1報目は、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 試験において、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) による小核誘発性及び細胞周期への影響が認められたとする報告、2報目は、Bhas 42 細胞を用いた発がんプロモーターアッセイにて、UDCA が陽性の結果を示したとする報告、3報目は、健康成人男性にて UDCA 顆粒とニトレンジピンの併用投与により、ニトレンジピンの  $C_{max}$  及び AUC が有意に低下し、両者の相互作用の可能性を示唆した報告である。1報目については、影響が認められた UDCA の濃度領域が臨床における血中薬物濃度と比較して極めて高い濃度であったこと、2報目については、本アッセイは最近新たに開発された試験系であり、試験結果の再現性、プロモーター物質に対する検出力について更に適切に評価する必要があること、3報目については、現在まで、ウルソ錠を含め、同様の併用によるニトレンジピン錠の効果低減に関する臨床報告はなく、いずれも現時点で新たな対応は不要と申請者は考察した。

有効性に関する2報について、1報目は、短腸症候群（術後残存小腸が 90 cm 以下）の小児患者を対象とした臨床試験において、UDCA の効果が認められなかったとする報告である。術後残存小腸の機能的代償が十分でなかったこと及び胆汁酸の腸管内代謝異常があったことによる可能性があること、脂肪吸収障害改善及び高胆汁酸血症はいずれも5例中1例には効果が認められたことから、本剤の効果が明確に否定されたものではないと申請者は考察した。2報目は、UDCA の再評価に関連するものである。UDCA は 1991 年 2 月に高脂血症に関する再評価指定を受けた。1996 年 3 月に再評価結果が通知され、それにより、効能・効果が『高トリグリセリド血症』に改められ、同時に同効能については次回再評価までに更に資料を整備しておくこととされた。これを受けて、申請者は、高トリグリセリド (TG) 血症に対する本剤の効果等を検証する目的で UDCA とデキストラン硫酸ナトリウム (DS) との二重盲検比較試験を実施した。その結果、概括安全度は両群で差は認められなかったものの、血清 TG 改善度（主要評価項目）、血清 TG 変化率（副次評価項目）、全般改善度、有用度では UDCA 群が DS 群に有意に劣った。以前の試験で有効性が示唆された投与前血清 TG 400 mg/dL 以上と 400 mg/dL 未満で層別して血清 TG 変化率を検討した結果、TG 400 mg/dL 以上の層では UDCA 群の血清 TG 変化率は DS 群と同程度 (UDCA 群:-13.6%、DS 群:-12.7%) であり、UDCA 群が DS 群に劣る成績ではなかった。本試験結果を受けた試験総括医師の意見は「多数の抗高脂血症薬が存在する現状では、TG 前値 400 mg/dL 未満に対する有効性を含めて、本剤の存在意義を見出すことは困難である」とのことであった。申請者は、本成績を受けて、効能・効果の一つであった『高トリグリセリド血症』を 2001 年 1 月に自主的に削除した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

#### 6. 重大な措置、海外からの情報

ウルソデオキシコール酸製剤は、アメリカ、イギリス、イタリア、カナダ、ドイツ、フランスをはじめ 30 数カ国\*で販売されている (\* Martindale [Web 版 2009 年 6 月 1 日現在] でリストされている製品のうち、販売されていない国を除く)。

再審査期間中に本剤の使用に関して、国内外において安全性に関する重大な措置がとられたことはなかった。なお、有効性については、「5.研究報告」の項で詳述したとおり、効能・効果の一つであった『高トリグリセリド血症』を 2001 年 1 月 29 日付けで申請者は自主的に削除した。

### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。