

審議結果報告書

令和 5 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 オファコルカプセル50mg
〔一 般 名〕 コール酸
〔申 請 者 名〕 株式会社レクメド
〔申請年月日〕 令和4年7月13日

〔審 議 結 果〕

令和5年3月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

〔承 認 条 件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

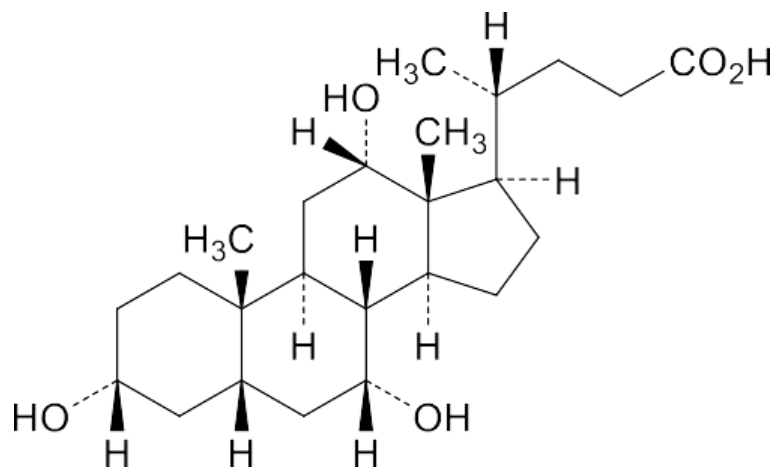
令和5年2月17日

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] オファコルカプセル 50 mg
[一 般 名] コール酸
[申 請 者] 株式会社レクメド
[申請年月日] 令和4年7月13日
[剤形・含量] 1 カプセル中にコール酸 50 mg を含有する硬カプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{24}H_{40}O_5$

分子量: 408.58

化学名:

(日 本 名) $3\alpha,7\alpha,12\text{-トリヒドロキシ-}5\beta\text{-コラン-24-酸}$

(英 名) $3\alpha,7\alpha,12\alpha\text{-Trihydroxy-}5\beta\text{-Cholan-24-oic Acid}$

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (R2 薬) 第 481 号、令和2年8月17日付け薬生薬審発 0817 第5号)

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の先天性胆汁酸代謝異常症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

先天性胆汁酸代謝異常症

[用法及び用量]

通常、コール酸として1日量5～15 mg/kgを1回又は数回に分けて食事中に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減すること。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

令和 4 年 12 月 20 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] オファコルカプセル 50 mg
[一 般 名] コール酸
[申 請 者] 株式会社レクメド
[申請年月日] 令和 4 年 7 月 13 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にコール酸 50 mg を含有する硬カプセル剤

[申請時の効能・効果]
先天性胆汁酸代謝異常症

[申請時の用法・用量]
通常、成人及び小児において、1 日量 5～15 mg/kg を 1～数回に分けて食事とともに経口投与する。最小用量は 50 mg とし、用量は 50 mg ずつ調整し、年齢、症状により適宜増減すること。原則として、1 日の最大投与量は 500 mg とする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概...	22
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	29
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	42
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	43

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、仏国の CTRS 社により開発されたコール酸を有効成分とするカプセル剤である。

先天性胆汁酸代謝異常症は、肝臓内でのコレステロールから胆汁酸までの生合成経路 (classical pathway 及び acidic pathway) に関与する酵素のうちいずれか一つの遺伝性欠損を病因とし、中間代謝物である異常胆汁酸又は胆汁アルコールの肝細胞内蓄積により肝機能障害を生じる疾患である。いずれの酵素の欠損症も遺伝形式は常染色体潜性遺伝であり、ステロイド骨格の反応とコレステロール側鎖の反応の触媒を担うそれぞれの酵素の欠損症に分類される (Liver Disease in Children. Cambridge University Press; 2007. p736-66、胆汁酸 小児胆汁酸代謝と胆汁うっ滞症 初版. 創英社; 2018. p96-7)。ステロイド骨格の反応の触媒を担う酵素の欠損症患者では、一次胆汁酸合成が著しく損なわれ、進行性の胆汁うっ滞を認め、肝機能検査値の異常及び脂溶性ビタミンの吸収不良を伴い、肝硬変や肝不全に至る。また、コレステロール側鎖の反応の触媒を担う酵素の欠損症患者では、脂溶性ビタミンの吸収不良による神経系の障害等を呈するが、一次胆汁酸合成の障害の程度が比較的軽度であることが多く、肝障害は軽度のこともある。現在までに、先天性胆汁酸代謝異常症として国内外で 12 種類の欠損症が報告されており (Semin Liver Dis 2007; 27: 282-94、胆汁酸 小児胆汁酸代謝と胆汁うっ滞症 初版. 創英社; 2018. p96-7)、本邦では、 3β -HSD 欠損症 3 例、 Δ^4 -3-oxoR 欠損症 3 例、CYP7B1 欠損症 1 例の計 7 例が報告されている (胆汁酸 小児胆汁酸代謝と胆汁うっ滞症 初版. 創英社; 2018. p96-7)。

コール酸はヒトの胆汁中に最も多く含まれる一次胆汁酸である。先天性胆汁酸代謝異常症患者ではコール酸が不足しており、コール酸を経口投与により補充することで、肝臓における CYP7A1 活性を負に制御し異常胆汁酸等の産生を抑制し、胆汁流を刺激することにより異常胆汁酸等の肝クリアランスを促進し、さらに、脂溶性ビタミンを含む脂肪の吸収を促進することにより効果を示すと考えられる。

先天性胆汁酸代謝異常症に対する治療として、一次胆汁酸であるコール酸及び CDCA の使用実績は蓄積されており、臨床研究も多数報告されている。欧米においては、過去の研究報告データの網羅的収集及びその評価結果等に基づき、コール酸製剤が先天性胆汁酸代謝異常症に関する適応で承認を取得しており、先天性胆汁酸代謝異常症に対する標準的治療法とされている (Gastroenterology 2009; 137: 1310-20、Liver Disease in Children. Cambridge University Press; 2007. p736-66、Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2008; 5: 456-68、Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 190)。一方、本邦において先天性胆汁酸代謝異常症の適応を有する薬剤は存在しない。

以上の背景等を踏まえ、本剤の先天性胆汁酸代謝異常症に対する適応について、一般社団法人日本小児栄養消化器肝臓学会及び一般社団法人日本先天代謝異常学会から開発要望書が提出され、第 35 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性が高いと判断された。その結果、開発企業が公募され、申請者が本剤の開発を行うこととなった。

今般、申請者は、臨床試験成績等により先天性胆汁酸代謝異常症患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

本剤は、欧州において 2013 年に CTRS 社が先天性胆汁酸代謝異常症の 3β -HSD 欠損症及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症に対して承認を取得しており、2022 年 12 月現在、欧州を含む 5 つの国又は地域で承認されている。米国においては、2015 年に本剤とは異なるコール酸製剤が「単一酵素欠損による胆汁酸代謝異常症、及び肝疾患の兆候、脂肪便、または脂溶性ビタミンの減少による合併症を有する患者のうち Zellweger スペクトラムを含むペルオキシソーム病に対する補助療法」の適応で承認を取得している。

なお、本剤は先天性胆汁酸代謝異常症を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定 (指定番号: (R2 薬) 第 481 号、令和 2 年 8 月 17 日付薬生薬審発 0817 第 5 号) されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のコール酸は、[REDACTED] [REDACTED] により [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] されている。

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、融点、解離係数について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、¹H-及び¹³C-NMR、NOESY、IR 並びに粉末 X 線回折により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、乾燥減量、融点、酸度、灰分、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC））、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）＋ ファイバードラム	60 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、60 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 カプセル中に原薬 50 mg を含有する硬カプセル剤である。製剤には、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、ふるい分け・秤量、予混合、混合、カプセル充填、包装工程により製造される。重要工程として、[REDACTED] 工程が設定されている。その他、[REDACTED] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、崩壊試験、平均質量、質量均一性、製剤均一性（質量偏差試験）、純度試験（類縁物質（HPLC））、溶出性（HPLC）、微生物限度、定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、長期保存試験の結果は安定であったが、中間的試験及び加速試験の結果、数点の規格外* が認められた。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 4 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	12 カ月 ^{a)}
中間的試験	実生産 4 ロット	30℃	65%RH		
			75%RH		
加速試験	実生産 4 ロット	40℃	75%RH		6 カ月 ^{b)}

a) うち 2 ロットは 36 カ月及び 24 カ月まで実施

b) うち 1 ロットは 3 カ月まで実施

申請者は、製剤の有効期間について、製剤 1 ロットの 24 カ月の成績が得られた時点で設定する予定である旨を説明している。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬の品質は適切に管理されていると判断した。製剤については、現時点では長期保存試験成績等が未提出であることから、製剤の品質に関する最終的な機構の判断については審査報告 (2) に記載する。

なお、本品目においては、 されており、機構において を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、公表文献に基づき、CYP7A1 制御機構に対する作用、胆汁流量及び胆汁酸の分泌に対する作用、疾患モデル動物を用いた新生仔の生存に対する作用等が検討された。安全性薬理試験として、公表文献に基づき心血管系等に対する影響が検討された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する公表文献は提出されなかった。以下に、主な公表文献の内容を記述する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 CYP7A1 制御機構に対する作用

3.1.1.1 CYP7A1 活性抑制作用 (CTD4.2.1.1-11 : 参考資料 (Hepatology 1990; 12: 1209-15))

雌性ブタ (7~8 週齢) から単離した肝細胞を 24 時間培養し、コール酸 (100 µmol/L) の存在下又は非存在下で 48 時間培養した後に調製したホモジネートを用いて、[4-¹⁴C]cholesterol (105 µmol/L) から変換された[4-¹⁴C]7α-hydroxycholesterol 量を指標として CYP7A1 の酵素活性を検討した。その結果、CYP7A1 の酵素活性の非添加時に対するコール酸添加時の割合 (平均値±標準誤差) は 20±14%であった。

3.1.1.2 CYP7A1 活性抑制作用 (CTD4.2.1.1-16 : 参考資料 (Hepatology 1994; 19: 941-7))

雄性 SD ラット (各群 4~5 例) にコール酸 (1%) を 14 日間混餌投与、又は対照群として標準飼料を給餌し、各群で摂餌量が同様になるよう調整した。投与 14 日後における肝ミクロソーム中の CYP7A1 の酵素活性を HPLC、肝臓における CYP7A1 の mRNA 発現をノーザンブロット法、及び肝細胞における

CYP7A1 の転写活性を nuclear run-on assay により検討した結果、CYP7A1 の酵素活性、mRNA 発現及び転写活性の標準飼料群に対するコール酸投与群の割合（平均値±標準誤差）は、それぞれ 38±14%、28±3%及び 56±3%であった。

3.1.1.3 CYP7A1 制御機構における FXR 及び SHP の関与 (CTD4.2.1.1-13 : 参考資料 (J Clin Invest 2002; 110: 1191-200))

雄性野生型マウス及び CYP8B1 ノックアウト (*Cyp8b1*^{-/-}) マウスの主な胆嚢中胆汁酸組成を GC/MS により検討した結果、野生型マウスではコール酸及び β-ムリコール酸¹⁾ を合算して約 85%である一方、CYP8B1 ノックアウトマウスではムリコール酸が大半を占め、コール酸は検出されなかった。

野生型マウス及び CYP8B1 ノックアウトマウス（各群 6 例）の肝臓における CYP7A1、SHP 及び FXR の mRNA 発現をノーザンブロット法により検討した結果、CYP8B1 ノックアウトマウスにおいては野生型と比較し、CYP7A1 及び FXR の mRNA 発現は増加し、SHP の mRNA 発現は減少した。

雄性野生型マウス及び CYP8B1 ノックアウトマウス（各群 4～5 例）にコール酸（0.1%、0.25%）を 4 日間混餌投与し、対照群として野生型マウス及び CYP8B1 ノックアウトマウスに標準飼料を給餌した。肝臓における CYP7A1 及び SHP の mRNA 発現をリアルタイム PCR 法、胆嚢中胆汁酸組成を GS/MS により検討した。その結果、CYP8B1 ノックアウトマウス及び野生型マウスのいずれにおいても、標準飼料群と比較して、コール酸投与群において用量依存的に肝臓の CYP7A1 の mRNA 発現が減少し、SHP の mRNA 発現が増加した。主な胆嚢中胆汁酸組成について、コール酸 0.1%を投与した野生型マウスではコール酸 78%、ムリコール酸 15%であり、コール酸を 0.25%投与した野生型マウスではコール酸 73%、ムリコール酸 5%であった。コール酸を投与した CYP8B1 ノックアウトマウスの胆嚢中胆汁酸組成は同量のコール酸を投与した野生型マウスとそれぞれ類似していた。

雄性野生型マウス及び FXR ノックアウトマウス (*FXR*^{-/-}) の肝臓から単離した肝細胞にコール酸のタウリン抱合体である TCA（0～50 μmol/L）又は FXR リガンドである GW4064（0～1 μmol/L）を添加し、16 時間後、リアルタイム RT-PCR 法により SHP の mRNA 発現を検討した。その結果、野生型マウス由来肝細胞において、TCA 又は GW4064 の添加により SHP の mRNA 発現がいずれも濃度依存的に増加したが、FXR ノックアウトマウス由来肝細胞においてはいずれの添加によっても SHP の mRNA 発現に変化は認められなかった。

3.1.1.4 CYP7A1 制御機構における FXR 及び SHP の関与 (CTD4.2.1.1-22 : 参考資料 (Dev Cell 2002; 2: 721-31))

野生型マウス及び SHP ノックアウトマウス (*Shp*^{-/-})（8～12 週齢、各群 5～7 例）にコール酸（1%）を 7 日間混餌投与し、対照群として野生型マウス及び SHP ノックアウトマウスに標準飼料を給餌した。肝臓における CYP7A（cholesterol 7α-hydroxylase）の mRNA 発現をノーザンブロット法及びリアルタイム PCR 法、SHP、CYP8B 及び CYP7B（oxysterol 7α-hydroxylase）の mRNA 発現をノーザンブロット法により検討した。その結果、SHP の mRNA 発現はコール酸投与群では標準飼料群と比較して野生型マウスでは増加し、SHP ノックアウトマウスでは変化は認められなかった。野生型マウス及び SHP ノックアウトマウスのいずれにおいても、コール酸投与群では標準飼料群と比較して CYP7A、CYP8B 及び CYP7B については mRNA 発現の低下が認められた。なお、CYP7A の mRNA 発現は、標準飼料群の SHP ノック

¹⁾ げっ歯類では、CDCA から α-ムリコール酸、さらに β-ムリコール酸が合成されて一次胆汁酸となり、二次胆汁酸として β-ムリコール酸から ω-ムリコール酸が生成される。

アウトマウスでは野生型マウスと比較して高く、コール酸の投与により野生型マウスではその発現が検出限界未満に低下し、SHP ノックアウトマウスでは発現が低下したものの、検出は可能であった。

野生型マウス及び SHP ノックアウトマウス (8~12 週齢、各群 5 例) に FXR リガンドである GW4064 (30 mg/kg) を 2 回に分け 1 日で経口投与した。ノーザンブロット法により肝臓の CYP7A の mRNA 発現を検討した結果、野生型マウスにおいて、GW4064 投与群では、対照群と比較して CYP7A の mRNA 発現の低下が認められた一方、SHP ノックアウトマウスにおいては GW4064 投与群と対照群で差は認められなかった。

3.1.2 胆汁流量及び胆汁酸分泌に対する作用

3.1.2.1 胆汁流量及び胆汁酸の分泌増加作用 (CTD4.2.1.1-2 : 参考資料 (Scand J Clin Lab Invest 1986; 46: 167-75))

雄性 SD ラット (投与前 : 23 例、コール酸投与 : 各群 6 例) の胆管にカニューレを留置し末端を結紮して、72 時間後に^{24-¹⁴C}標識したコール酸 (15 mmol/L、30 mmol/L) を 2 mL/h の速度で各濃度 12 時間ずつ十二指腸内投与し、投与前 18 時間及びコール酸投与中は 12 時間ごとに胆汁を採取した。胆汁流量及び胆汁中への胆汁酸分泌量を検討した結果、投与前、コール酸 15 mmol/L 及びコール酸 30 mmol/L 投与時の胆汁流量 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 23.1±0.5、45.0±1.9 及び 63.5±3.5 µL/min/kg、胆汁への胆汁酸分泌量 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 0.31±0.02、1.54±0.05 及び 7.78±0.20 µmol/min/kg であった。

3.1.2.2 胆汁流量及び胆汁酸分泌増加作用における肝細胞トランスポーター発現の影響 (CTD4.2.1.1-6 : 参考資料 (Gastroenterology 2001; 121: 170-83))

雄性 Swiss マウス (各群 5 例) にコール酸 (1.0%) を 7 日間混餌投与、又は対照群として標準飼料を給餌し、その後、胆管を結紮して胆嚢にカニューレを挿入した 5 分後から 1 時間までの胆汁を採取した。胆汁流量、胆汁中への胆汁酸、リン脂質及びコレステロールの分泌量並びに HPLC により胆汁中胆汁酸組成を検討した。その結果、標準飼料群及びコール酸投与群における胆汁流量 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 2.5±1 µL/min/g liver 及び 5.6±1.2 µL/min/g liver であり、胆汁中への胆汁酸、リン脂質及びコレステロールの分泌量は、表 3 のとおりであった。胆汁中の主な胆汁酸組成は、標準飼料群では TCA 45%及びタウロ β-ムリコール酸 30%、コール酸投与群では TCA 98%及びタウロ β-ムリコール酸 2%であった。

表 3 胆汁中への胆汁酸、リン脂質及びコレステロールの分泌量

	胆汁酸	リン脂質	コレステロール
標準飼料群	112±59	17±1	1.67±0.3
コール酸投与群	539±196	53±14	19.4±4.3

平均値±標準偏差、単位 : nmol/min/g liver

雄性 Swiss マウス (各群 5 例) にコール酸 (0.5%、1.0%) を 7 日間混餌投与、又は対照群として標準飼料を給餌し、肝ホモジネートにおける肝細胞基底外側のトランスポーター (NTCP、OATP1) 並びに毛細胆管側のトランスポーター及びポンプ (BSEP、MRP2) の mRNA 発現及びタンパク質発現について、それぞれ RT-PCR 法及びウエスタンブロット法により検討した。その結果、mRNA 発現は、コール酸投与群において標準飼料群と比較して、NTCP に大きな変化はなく、OATP1 は低値であり、BSEP 及び MRP2 は高値であった。タンパク質発現は、コール酸投与群において標準飼料群と比較して、NTCP 及び OATP1 は低値であり、BSEP 及び MRP2 は高値であった。

3.1.3 疾患モデル動物における検討

3.1.3.1 3 β -HSD 欠損症モデルマウスにおける検討 (CTD4.2.1.1-20: 参考資料 (Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 11526-33))

HSD3B7²⁾ ノックアウトマウス (*Hsd3b7*^{-/-}) 又は野生型マウスの胆嚢中胆汁酸に含まれる主な胆汁酸の種類を GC/MS により検討した結果、野生型マウスでは主にコール酸、 β -ムリコール酸及び ω -ムリコール酸が認められた一方、HSD3B7 ノックアウトマウスではこれらに加えて 3 β -ヒドロキシ化胆汁酸 (3 β ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 β -cholanoic acid 及び 3 β ,6 α -dihydroxy-5 β -cholanoic acid) が認められた。また、胆汁酸プールサイズ及び糞中胆汁酸排泄量を HPLC により検討した結果、HSD3B7 ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して、胆汁酸プールサイズが減少し、糞中胆汁酸排泄量が増加した。肝臓における mRNA 発現をリアルタイム RT-PCR 法により検討した結果、CYP7A1、CYP8B1、 Δ^4 -3-oxoR 及び racemase は野生型マウスと比較して高値であり、SHP は低値であった。

HSD3B7 ノックアウトマウスの母動物に、コール酸 (0.1%、0.5%) を妊娠 12 日目から出生後 4 週まで混餌投与し、同時に脂溶性及び水溶性ビタミンを飲水投与した。また、対照群として HSD3B7 ノックアウトマウスの母動物に標準飼料を給餌し、脂溶性及び水溶性ビタミンを添加しない飲水にて飼育した。上記母動物からの雌雄新生仔 HSD3B7 ノックアウトマウス (コール酸 0.1% 及びビタミン投与群 179 例、コール酸 0.5% 及びビタミン投与群 91 例、コール酸及びビタミン非投与群 123 例) 及び雌雄新生仔野生型マウス (89 例) の出生後 4 週 (出生後 21 日に離乳) までの生存及び外観変化を検討した。その結果、新生仔野生型マウスは出生後 4 週までほとんどの個体が生存した一方、新生仔 HSD3B7 ノックアウトマウスのコール酸及びビタミン非投与群では出生後 4 週までに約 90% の個体が死亡した。新生仔 HSD3B7 ノックアウトマウスのコール酸 0.1% 及びビタミン投与群においては生存率がコール酸及びビタミン非投与群の約 2 倍となり、コール酸 0.5% 及びビタミン投与群においては生存率が新生仔野生型マウスにより近づいた。また、コール酸及びビタミン投与群では、新生仔 HSD3B7 ノックアウトマウスで認められる油性被毛及び鱗状皮膚が改善した。

3.1.3.2 CYP7A1 ノックアウトマウスにおける検討 (CTD4.2.1.1-9: 参考資料 (J Biol Chem 1996; 26; 271: 18017-23))

CYP7 (cholesterol 7 α -hydroxylase) ノックアウトマウス (*Cyp7*^{-/-}) 同士又は野生型マウス同士を交配し、いずれの母動物も標準飼料で飼育し、上記母動物からの新生仔 CYP7 ノックアウトマウス (91 例) 及び新生仔野生型マウス (50 例) の出生後 29 日までの生存を検討した結果、新生仔野生型マウスのほとんどが観察期間を通して生存した一方、新生仔 CYP7 ノックアウトマウスでは、約 40% は出生後 4 日までに、さらに約 45% は出生後 11~17 日に死亡した。出生後 18 日以降の観察期間中の生存率は新生仔野生型マウスと同程度であった。

CYP7 ノックアウトマウス同士を交配し、母動物に授乳期間中コール酸 (1%) を混餌投与又は脂溶性及び水溶性ビタミンを飲水投与し、上記母動物からの新生仔 CYP7 ノックアウトマウス (コール酸投与群 64 例、ビタミン投与群 48 例) の出生後 29 日までの生存を検討した結果、母動物に標準飼料を与えた新生仔 CYP7 ノックアウトマウスの生存曲線と比較し、ビタミン投与群において観察期間前半の死亡率が減少し、コール酸投与群では観察期間後半の死亡率が減少した。

²⁾ ヒト 3 β -HSD 遺伝子の相同遺伝子

CYP7 ノックアウトマウス同士を交配し、母動物に妊娠 12 日目から授乳期間中又は授乳期間中のみにコール酸（1%）を混餌投与並びに脂溶性及び水溶性ビタミンを飲水投与し、上記母動物からの新生仔 CYP7 ノックアウトマウス（コール酸及びビタミンを妊娠 12 日目から投与した母動物からの新生仔群 62 例、コール酸及びビタミンを授乳期間中のみ投与した母動物からの新生仔群 58 例）の出生後 29 日までの生存を検討した。その結果、コール酸及びビタミンを妊娠 12 日目から投与した母動物からの新生仔群では、野生型マウスと同程度の生存が認められた。一方で、コール酸及びビタミンを授乳期間中のみ投与した母動物からの新生仔群では出生後 14 日までに 60%が死亡したが、出生後 15 日以降は死亡は認められなかった。

3.2 安全性薬理試験

コール酸の心血管系等に及ぼす影響は、公表文献に基づき表 4 のとおり評価した。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
心 血 管 系	Wistar ラット 摘出心房（各 群 12 例）	陰性変時作用、 心筋収縮力等	0～12.5 mmol/L	<i>in vitro</i>	濃度依存的に陰性変時作用が認められた。	参考 4 2 1 3-2 (Clin Exp Pharmacol Physiol South Africa 1978; 5: 9-16)
	麻酔 Wistar ラ ット（各群雄 5 例）	心拍数、心電図 等	5～60 mg/kg	静脈内	心拍数について、用量依存的に低下が認められた。心電図について、コール酸 30 mg/kg 以下の投与群では洞性徐脈が認められ、35～55 mg/kg 投与群では 2 度又は 3 度の房室ブロックが認められた。コール酸 55 mg/kg 投与時に 3/5 例及び 60 mg/kg 投与時に 5/5 例が死亡し、致死量では電気活動の停止が認められた。	参考 4 2 1 3-3 (Clin Exp Pharmacol Physiol South Africa 1978; 5: 1-8)
	① 麻酔 Wistar ラット（雄） ② ラット摘出 血管（雄）	① 心拍数、心電 図 ② 血管	① 3×10^{-2} g/kg ② 8×10^{-4} g/mL	① 静脈内 ② <i>in vitro</i>	① コール酸投与後にイソプレナリン、アドレナリン又はノルアドレナリンを投与した結果、コール酸は各薬剤単独投与時に認められた心拍数上昇、S 波浅化及び QRS 延長作用を抑制した。コール酸投与後にアセチルコリンを投与した結果、コール酸はアセチルコリン単独投与時に認められた心拍数低下、S 波深化及び QRS 延長作用を抑制した。 ② コール酸投与後にイソプレナリン、アドレナリン、ノルアドレナリン、アセチルコリン又はピロカルピンを投与した結果、コール酸はイソプレナリンの血管拡張作用を抑制しなかったが、アドレナリン及びノルアドレナリンの血管収縮作用を増大させ、アセチルコリン及びピロカルピンの血管拡張作用を抑制した。	参考 4 2 1 3-4 (Acta Physiol Pol Poland 1984; 35: 491-9)

表 4 安全性薬理試験成績の概略（続き）

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
心血管系	ネコ摘出右室乳頭筋（10例）	陽性変力作用	0.003～300 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	コール酸 0.003～0.3 $\mu\text{mol/L}$ 添加により陽性変力作用が認められた。3 $\mu\text{mol/L}$ 以上の添加により、心内膜内皮の形態学的損傷が認められた。	参考 4.2.1.3-1 (J Cardiovasc Pharmacol Ther USA 1992; 20 (Suppl 12) : S179-82)
自律神経系	Wistar ラット摘出腸（雄）	自律神経系作用薬の作用変化	8×10^{-5} g/mL	<i>in vitro</i>	イソプレナリン、アドレナリン及びノルアドレナリン誘発小腸弛緩作用を抑制し、アセチルコリン誘発小腸収縮作用を増大させた。	参考 4.2.1.3-7 (Acta Physiol Pol Poland 1984; 35: 500-8)
血小板	SD ラット（雄、コール酸投与 19 例）	血小板機能	1%	経口投与	ADP/エビネフリン混合物（4 $\mu\text{mol/L}$ ）に対する血小板の最大凝集率が低下し、血小板凝集速度の低下が認められた。	参考 4.2.1.3-5 (Thromb Res USA 1995; 80-4: 357-62)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、コール酸の薬理作用について、以下のように説明している。コレステロールから一次胆汁酸の主要な生合成経路である classical pathway 及び acidic pathway に関与する酵素のうちいずれか一つの遺伝性欠損を病因とする先天性胆汁酸代謝異常症では、毒性の強い中間代謝物である異常胆汁酸又は胆汁アルコールの肝細胞内蓄積により肝機能障害を生じ、一次胆汁酸の欠乏等に起因して、胆汁うっ滞や脂溶性ビタミンの吸収不良が認められる。先天性胆汁酸代謝異常症患者では、胆汁酸、特にその大半を占めるコール酸が不足することにより、主に胆汁酸合成の律速酵素であり classical pathway における最初の反応に関与する CYP7A1 に対する負のフィードバック制御が機能せず胆汁酸生合成が亢進しており、異常な中間代謝物がさらに増加するという悪循環が生じている（Liver Disease in Children. Cambridge University Press; 2007. p736-66）。

コール酸はヒトの胆汁中に含まれる主要な一次胆汁酸であり、肝細胞においてコレステロールから生合成される。本剤は、先天性胆汁酸代謝異常症患者に対して、酵素の欠損に起因して合成されないコール酸を外部から補充するものであり、コール酸は内因性物質としてその生理機能等について多数の研究報告がなされていることから、効力を裏付ける試験について新たな試験を実施することなく公表文献に基づきコール酸の薬理作用について検討した。

コール酸の先天性胆汁酸代謝異常症に対する薬理作用としては、CYP7A1 の抑制による異常胆汁酸等の合成抑制作用、胆汁流量及び胆汁中への胆汁酸等の分泌増加に伴う胆汁うっ滞の改善作用、並びに脂質及び脂溶性ビタミンの吸収促進作用が寄与していると考えられる。以下に各作用の概略を述べる。

まず、CYP7A1 の抑制による異常胆汁酸等の合成抑制作用について、コール酸は特にその生合成経路の律速酵素である CYP7A1 の活性及び発現を負のフィードバックにより抑制する（CTD4.2.1.1-11、CTD4.2.1.1-16 等）ことが報告されており、その機序として公表文献からは以下の点が報告されている。

- コール酸を含む疎水性胆汁酸は、核内胆汁酸受容体 FXR のリガンドとして機能し（Science 1999; 284: 1362-65、Science 1999; 284: 1365-68）、コール酸により FXR が活性化されると転写抑制因子 SHP の発現が誘導される（CTD4.2.1.1-13）。
- SHP は CYP7A1 の転写因子である LRH-1 と複合体を形成することで、LRH-1 の CYP7A1 プロモーター領域への結合を抑制する（Mol Cell 2000; 6: 517-26、Mol Cell 2000; 6: 507-15）。

- ・ コール酸は FXR 及び SHP に依存しない CYP7A1 活性抑制作用を有する可能性もある (CTD4.2.1.1-22)。

胆汁流量及び胆汁中への胆汁酸等の分泌の増加 (CTD4.2.1.1-2、CTD4.2.1.1-6) に伴う胆汁うっ滞の改善作用に関しては、コール酸による基底外側の胆汁酸トランスポーターである NTCP 等の発現抑制及び毛細胆管側の胆汁酸トランスポーターである BSEP 等の発現誘導が関与すると考えられる (CTD4.2.1.1-6)。また、脂質及び脂溶性ビタミンの吸収促進作用については、コール酸は両親媒性分子であり、界面活性作用により腸管内でミセルを形成することにより、腸内での脂肪及び脂溶性ビタミンの吸収を促進する (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill; 2005, p1006-7) と考えられる。3 β -HSD 欠損症及び CYP7A1 欠損症の疾患モデルマウス (ノックアウトマウス) での検討において、母動物へのコール酸の投与により新生仔ノックアウトマウスの生存率が改善されたことから (CTD4.2.1.1-9、CTD4.2.1.1-20)、コール酸の先天性胆汁酸代謝異常症に対する効果が示唆される。

機構は、先天性胆汁酸代謝異常症の各欠損症に対して期待されるコール酸の薬理作用の違いについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。先天性胆汁酸代謝異常症は、大きく classical pathway に関与する酵素の遺伝子欠損症と acidic pathway に関与する酵素の遺伝子欠損症にわけられるが、そのうち、classical pathway に関与する酵素の欠損症については、CYP7A1 欠損症を除き、上述した作用機序がいずれも関与し薬理作用を発揮すると考える。CYP7A1 欠損症については、CYP7A1 が classical pathway の最初の反応に関与する酵素であり、classical pathway が進行しないことから異常胆汁酸等の蓄積は生じず、CYP7A1 自体が欠損していることから CYP7A1 に対する負のフィードバック制御については作用機序として寄与しない。また、これまでの CYP7A1 欠損症の報告例では胆汁うっ滞所見は乏しいとされており、コール酸の胆汁流量及び胆汁中への胆汁酸等の分泌の増加作用が疾患の改善に寄与するかは不明である。一方で、脂質及び脂溶性ビタミンの吸収促進作用は関与すると考えられ、実際に CYP7A1 ノックアウトマウスの検討において、母動物へのコール酸の投与により脂質や脂溶性ビタミンの吸収不全が原因と考えられる新生仔ノックアウトマウスの死亡が抑制されたことから (CTD4.2.1.1-20)、CYP7A1 欠損症に対してコール酸による一定の効果は期待できるものとする。また、CYP7A1 欠損症では CYP7A1 の基質であるコレステロールが蓄積するが、コール酸はコレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を抑制するという報告もある (Eur J Biochem 1971; 18: 15-9)。

acidic pathway に関与する酵素の欠損症には CYP7B1 欠損症と CYP27A1 欠損症があるが、CYP27A1 については classical pathway にも関与する酵素である。CYP7B1 欠損症について、CYP7B1 は acidic pathway のみに関与する酵素であることから、コール酸投与により classical pathway に関与する酵素である CYP7A1 の負のフィードバックは生じると考えられるが、当該作用により acidic pathway において生成する異常胆汁酸の生成抑制は期待できない。一方で、acidic pathway における最初の反応では、コレステロールが CYP27A1 により 27-hydroxycholesterol に代謝されるが、コール酸により CYP27A1 が抑制される傾向を示す報告があることから (Toxicol Sci 2014; 141: 538-46、Biochem J 1995; 305: 505-11)、コール酸は CYP7B1 欠損症においても中間代謝物の生成を抑制する可能性がある。加えて、胆汁流量及び胆汁中への胆汁酸等の分泌増加に伴う胆汁うっ滞の改善作用、並びに脂質及び脂溶性ビタミンの吸収促進作用も関与すると考えられることから、CYP7B1 欠損症に対しても一定の効果は期待できるものとする。なお、acidic pathway は、特に出生前及び出生直後の発育時に誘導され (Liver Disease in Children. Cambridge University Press; 2007. p736-66)、胎児では成人と異なり acidic pathway が主たる一次胆汁酸の合成経路で

あるとの報告（Clin Chim Acta 2015; 446 :76-81）があり、生後間もない時期では acidic pathway に依存していることから、特に生後間もない患者では CYP7B1 遺伝子の欠損による影響が致命的と想定されることも考慮すると、CYP7B1 欠損症に対しては早期からコール酸を投与することにより効果が期待されるものと考ええる。

なお、一次胆汁酸の主要な生合成に関与する酵素には、生成した一次胆汁酸のアミノ酸抱合に関する酵素である BAAT 及び BACL もあるが、BAAT 欠損症及び BACL 欠損症では非抱合型コール酸の生合成までは代謝が正常に行われる。したがって、BAAT 欠損症及び BACL 欠損症に対してはコール酸による効果は期待できないことから、本剤の投与対象とはならないものと考ええる。

以上の検討から、一次胆汁酸の主要な生合成経路である classical pathway 及び acidic pathway に関与する酵素のいずれの欠損症においても、薬理作用に寄与する作用機序に違いはあるものの、コール酸により一定の効果は期待できるものと考ええる。

機構は、以下のように考える。今般提出された効力を裏付ける試験を踏まえると、コール酸は CYP7A1 の抑制による異常胆汁酸等の合成抑制、胆汁流量及び胆汁中への胆汁酸等の分泌増加に伴う胆汁うっ滞の改善作用、並びに脂質及び脂溶性ビタミンの吸収促進作用を有しており、欠損する酵素により各作用の寄与の程度は異なる可能性があるものの、コール酸は先天性胆汁酸代謝異常症のうち、一次胆汁酸のアミノ酸抱合に関する酵素（BAAT 及び BACL）の欠損症を除くいずれの欠損症に対しても一定の効果は期待できるものと考ええる。ヒトにおける有効性については、「7.R.2 有効性について」の項で引き続き議論する。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、コール酸の生理機能に対する安全性を検討した公表文献から、心血管系等に対する影響について、以下のように説明している。コール酸の生理機能に対する安全性について公表文献に基づき検討した結果、表 4 に示すとおり、心血管系、自律神経系及び血小板に関する所見が認められた。コール酸の呼吸系及び中枢神経系に対する影響について報告した公表文献は確認されなかった。公表文献において検討されたコール酸の濃度又は投与量から推定される血清中コール酸濃度の多くは臨床検査における血中の総胆汁酸の基準値や国内試験における血清中コール酸濃度とは大きな乖離があり、また、本剤はコール酸を補充する目的で使用され、過量な投与がなされないよう臨床使用時には血清又は尿中胆汁酸濃度等が定期的にモニタリングされることを踏まえると、コール酸投与による心血管系等に対するリスクは通常の生理的条件下におけるリスクを超えるものではなく、臨床使用時に心血管系等に対し影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

非臨床薬物動態試験として、公表文献に基づき、マウス、ラット及びサルにコール酸を単回又は反復投与したときの薬物動態が検討された。以下に、主な公表文献の内容を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD4.2.2.2-2：参考資料（J Lipid Res 2001; 42: 1923-9））

心臓にカテーテルを施した雄性ラット（6例）にコール酸の²H-標識体 5 mg を心臓カテーテルから投与、又は雄性マウス（6例）にコール酸の²H-標識体 210 µg を静脈内投与したとき、コール酸の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 コール酸の²H-標識体を投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	例数	プールサイズ (µmol/100 g)	FTR (1/日)	合成速度 (µmol/100 g/日)
ラット	6	10.6±1.2	0.88±0.10	9.3±0.1
マウス	6	16.8±2.1	0.44±0.03	7.3±1.6

平均値±標準偏差

4.2 分布

4.2.1 組織分布（CTD4.2.2.3-1：参考資料（Steroids 1980; 36: 709-15）、CTD4.2.2.3-2：参考資料（Gastroenterology 1975; 69: 1315-20））

無処置（対照群）又は胆管結紮³⁾した妊娠ラット（妊娠 21 日目、各群 6 例）における血漿中胆汁酸濃度及びその胎児における胆汁酸プールサイズは表 6 のとおりであった。

表 6 無処置又は胆管結紮した妊娠ラットにおける血漿中胆汁酸濃度及びその胎児における胆汁酸プールサイズ

測定対象	母体 (mol/L)	胎児 (mg/100 g)		
	血漿中総胆汁酸 ¹⁾	コール酸	CDCA	総胆汁酸 ¹⁾
対照群	2.15±0.83 (6 例)	1.17±0.18 (4 例)	0.41±0.09 (4 例)	1.97±0.34 (4 例)
胆管結紮群	64.63±6.08 (6 例)	0.52±0.08 (3 例)	0.14±0.03 (3 例)	0.76±0.12 (3 例)

平均値±標準誤差（例数）

1) コール酸、LCA、3β,12α-dihydroxy-5β-cholan-24-oic acid、3β,12β-dihydroxy-5β-cholan-24-oic acid、DCA、CDCA、UDCA、Hyodeoxycholic acid、β-Muricholic acid、Keto-bile acids

サル胎児（6例）にコール酸の¹⁴C-標識体 14.9～36.7 µg を 6 時間かけて持続静脈内投与したとき、母体の胆汁における放射標識された胆汁酸塩量に基づいて算出されたコール酸の胎盤移行量（平均値（範囲））はコール酸の総注入量の 30（18, 40）%であった。

4.3 代謝

代謝に関する試験は、新たに実施されていない。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄（CTD4.2.2.5-1：参考資料（Acta Physiol Scand 1955; 34: 1-10））

雄性ラットにコール酸の¹⁴C-標識体 1～3 mg を腹腔内投与したとき、放射標識されたコール酸は、投与後 10 日までにそのほとんどが糞中に排泄され、尿中からは検出されなかった。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 フェノバルビタール（CTD4.2.2.6-4：参考資料（Lipids 1974; 9: 844-9）、CTD4.2.2.6-6：参考資料（J Clin Invest 1973; 52: 161-72））

雄性ラット（各群 3 例）に生理食塩液（対照群）又はフェノバルビタール 100 mg/kg を 1 日 1 回 10 日間腹腔内投与後、コール酸の¹⁴C-標識体 0.1 mg を腹腔内投与したときのコール酸のプールサイズ（平均

³⁾ 妊娠 9 日目に胆管結紮された。

値±標準偏差、以下同様)、半減排泄時間及び一日あたりの排泄量は、対照群でそれぞれ 23.60 ± 7.66 mg、 2.30 ± 0.26 日及び 7.24 ± 1.66 mg/日、フェノバルビタール群でそれぞれ 6.08 ± 2.09 mg、 2.10 ± 0.23 日及び 2.12 ± 0.46 mg/日であった。

雌雄サルを腸肝循環が正常又は胆汁瘻（100% bile diversion⁴⁾）の状態の2群（各群3例）に分け、十二指腸内にフェノバルビタール 5 mg/kg を1日3回等用量に分けて1～2週間投与し、各動物におけるフェノバルビタール投与前の状態と比較した。フェノバルビタール投与による各動物での1日あたりの胆汁酸合成量は表7のとおりであった。また、腸肝循環が正常な動物2例で、胆汁酸プールサイズが測定され、フェノバルビタール投与前でそれぞれ 0.639 及び 0.640 mmol、フェノバルビタール投与後でそれぞれ 0.720 及び 1.130 mmol であった。

表7 フェノバルビタール投与時の1日あたりの胆汁酸合成量 (mmol/24 h)

試験系	動物	フェノバルビタール投与前	フェノバルビタール投与後
腸肝循環が正常な動物	個体 A	0.548 ± 0.022 (6 回)	0.628 ± 0.025 (11 回)
	個体 B	0.512 ± 0.029 (3 回)	0.739 ± 0.033 (5 回)
	個体 D	0.680 ± 0.018 (19 回)	0.835 ± 0.017 (18 回)
胆汁瘻状態の動物	個体 A	1.66 ± 0.13 (5 回)	2.28 ± 0.06 (7 回)
	個体 B	2.03 ± 0.35 (4 回)	2.60 ± 0.08 (4 回)
	個体 C	1.95 ± 0.16 (5 回)	2.46 ± 0.06 (5 回)

平均値±標準誤差（各個体の試験回数）

4.5.2 シクロスポリン（CTD4.2.2.6-1：参考資料（Toxicol Appl Pharmacol 1994; 124: 302-9））

雄性ラット（各群8～10例）にクレモフォル油 1 mg/kg（対照群）又はシクロスポリン 0.1、1 若しくは 10 mg/kg を1日1回4日間腹腔内投与したときの血清中胆汁酸濃度は表8のとおりであった。

表8 ラットにシクロスポリンを反復腹腔内投与したときの血清中胆汁酸濃度 (μmol/L)

測定対象	対照群 (10 例)	シクロスポリン群		
		0.1 mg/kg (8 例)	1 mg/kg (8 例)	10 mg/kg (8 例)
総胆汁酸	7.7 ± 1.0	11.7 ± 1.8	36.9 ± 5.7	72.8 ± 3.6
コール酸	2.2 ± 0.5	5.2 ± 0.5	20.5 ± 2.9	38.3 ± 3.4
TCA	1.8 ± 0.6	2.7 ± 1.0	8.1 ± 2.9	26.3 ± 1.7
GCA	0.4 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1
DCA	0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.5 ± 0.2
TDCA	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.0	0.4 ± 0.2	0.7 ± 0.2
GDCA	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.2

平均値±標準誤差

ラット肝細胞を用いて、シクロスポリン（0～100 μmol/L）を30秒インキュベーションした後に、コール酸、GCA 又は DCA（10～100 μmol/L）を添加し、各胆汁酸の肝細胞取込みへの影響を検討した結果、各胆汁酸の K_m 及び V_{max} は表9のとおりであった。

表9 ラット肝細胞にシクロスポリンを処置したときの各胆汁酸の K_m 及び V_{max}

測定対象	パラメータ	シクロスポリン (μmol/L)				
		0	1	3	10	100
コール酸	K_m	40.3 ± 2.3	61.5 ± 3.3	84.6 ± 17.4	244.3 ± 34.8	484.3 ± 56.5
	V_{max}	1.03 ± 0.05	0.98 ± 0.03	0.93 ± 0.15	1.19 ± 0.14	1.43 ± 0.15
GCA	K_m	43.9 ± 2.2	56.7 ± 11.1	71.9 ± 2.0	118.3 ± 3.9	138.8 ± 21.1
	V_{max}	2.34 ± 0.18	2.15 ± 0.28	2.05 ± 0.08	1.76 ± 0.09	1.75 ± 0.25
DCA	K_m	145.1 ± 15.9	118.5 ± 20.9	136.0 ± 9.3	155.2 ± 14.1	121.3 ± 3.2
	V_{max}	8.93 ± 1.05	7.09 ± 1.06	5.95 ± 0.30	4.39 ± 0.42	2.99 ± 0.07

平均値±標準誤差（各群3-4標本）、単位： K_m は μmol/L、 V_{max} は nmol/min/mg protein

4) 腸内へ分泌される、及び腸から再吸収される胆汁酸塩が認められず、結果として肝臓へ戻る胆汁酸塩が全くない状態。その結果、肝臓に戻る胆汁酸が存在せず、胆汁酸による CYP7A1 の負の制御が外れ、胆汁酸の合成速度が最大の状態であると考えられる（J Clin Invest 1970; 49: 232-42）。

4.5.3 コレスチラミン（CTD4.2.2.2-2：参考資料（J Lipid Res 2001; 42: 1923-9））

心臓にカテーテルを施したラット（各群 6 例）に通常食（対照群）又は 1%（w/w）コレスチラミン含有食を 1 週間自由摂取させ、摂取開始 5 日後にコール酸の ^3H -標識体 5 mg を心臓カテーテルから投与したとき、コール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度は表 10 のとおりであった。

表 10 ラットにコレスチラミンを自由摂取させたときのコール酸の各パラメータ

	例数	プールサイズ ($\mu\text{mol}/100\text{ g}$)	FTR (1/日)	合成速度 ($\mu\text{mol}/100\text{ g}/\text{日}$)
通常食群	6	10.7 ± 1.2	0.88 ± 0.11	9.3 ± 0.1
コレスチラミン含有食群	6	8.4 ± 1.9	1.89 ± 0.29	15.7 ± 3.4

平均値 $\pm$ 標準偏差

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 コール酸の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。コール酸は主要な内因性胆汁酸の一つであり、肝臓で合成されるが、胆汁酸の主要な生合成経路には、コレステロールが胆汁酸合成律速酵素である CYP7A1 等による種々の代謝を受けて生合成される classical pathway と、CYP7A1 による代謝を受けずに CYP7B1 等により生合成される acidic pathway があるとされ、コール酸は classical pathway を介して生合成される。classical pathway においては、その過程で CYP8B1 による代謝を受けた場合にはコール酸が、CYP8B1 による代謝を受けない場合には CDCA が生合成される（Semin Liver Dis 2007; 27: 282-94 等）。コール酸は肝臓で合成された後、チオエステル化され、BAAT や BACL 等によりアミノ酸（グリシン及びタウリン）抱合される（J Hepatol 2017; 66: 581-8 等）。肝細胞内のコール酸は、BSEP 等によって毛細胆管内に輸送され、胆汁中に分泌される（Bile Acids: Toxicology and Bioactivity. RSC Publishing; 2008. p14-47）。

食事により胆汁中から分泌されたコール酸は小腸の主に回腸部で吸収されると考えられる（Am J Physiol 1962; 202: 155-7）。コール酸は小腸管腔内から腸上皮細胞内に受動輸送、及び回腸末端部に存在する ASBT を介してアミノ酸抱合型も含めて能動的に輸送された後、腸上皮細胞内から門脈側へ輸送される。門脈血中に移行したコール酸は肝臓に効率的に取り込まれ、その輸送担体として NTCP 及び OATP1B3 等が同定されており（Pharmaceuticals 2021; 14: 654-70）、肝細胞基底膜に輸送されるが、一部は MRP3 を介して血液中に移行すると考えられている。以上より、コール酸の大部分は腸肝循環に関与する組織内（肝臓、腸、胆嚢）に存在し、末梢血中に存在する量は少ないと考えられている（Gastroenterology 1975; 69: 1315-20、Bile Acids: Toxicology and Bioactivity. RSC Publishing; 2008. p14-47）。

コール酸の代謝について、肝臓においてアミノ酸抱合されたコール酸（TCA）は、胆汁中から腸管内へ分泌された後、その一部は腸内細菌が有する脱抱合酵素によりアミノ酸が脱抱合され、次いで脱水酸化酵素により二次胆汁酸である DCA が生成される（Bile Acids: Toxicology and Bioactivity. RSC Publishing; 2008. p1-13）。また、コール酸の排泄について、腸肝循環の過程において腸管で吸収されなかった胆汁酸は糞中に排泄されると考えられ、ラットを用いた報告では、コール酸の ^{14}C -標識体を腹腔内投与したときのデータから、そのほとんどが糞便中に排泄されると考えられる（Acta Physiol Scand 1955; 34: 1-10）。

これらの報告に加え、以下の結果がコール酸の体内動態として公表文献として報告されており、これらの情報に基づき、本剤の有効成分であるコール酸を経口投与したときの薬物動態は説明可能であると考えられる。

- 胎盤移行について、サルを用いた報告では、サル胎児にコール酸の ^{14}C -標識体を静脈内投与したときに母体の胆汁中に放射能が認められ、ラットを用いた報告では、妊娠ラットの胆管結紮により胎児のコール酸プールサイズに影響を及ぼす結果が報告されている（「4.2.1 組織分布」の項を参照）。

- ・ 乳汁移行について、外国人授乳婦 8 例を対象に、出産後初週における乳汁及び血清中コール酸濃度はそれぞれ 0.89 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.93 $\mu\text{mol/L}$ であり、内因性のコール酸は乳汁中に移行すると考えられる（「6.2.1.4 乳汁中における胆汁酸組成に関する検討」の項を参照）。

機構は、提出された公表文献に基づき、コール酸を経口投与したときの薬物動態に関する説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、公表文献に基づく評価が行われた。以下に、主な公表文献情報を記述する。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性に関する文献情報は表 11 のとおりであった。マウスにコール酸を単回静脈内投与した時の LD₅₀ は 350 mg/kg であった。50 mg/kg を超えるコール酸の単回静脈内投与は麻酔下ラットに致死的であった。30 mg/kg のコール酸を単回静脈内投与されたウサギは忍容性を示したが、60 mg/kg を単回静脈内投与されたウサギは投与直後に死亡した。

表 11 単回投与毒性に関する文献情報

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	コール酸プールサイズ比 ^{a)}	主な所見	添付資料 CTD
マウス	静脈内	単回	200～500	2.9～7.2	LD ₅₀ : 350 mg/kg 溶血作用が認められた (<i>in vitro</i> 評価)。	参考 4.2.3.1-3 (Helv Physiol Acta 1944; 2: 249-68)
ラット /Wistar	静脈内	単回	5～60	0.03～0.40	麻酔下ラットにおいて、平均動脈圧の低下を伴う陰性変時作用が用量依存的に認められた。50 mg/kg を超える投与量は致死的であった。	参考 4.2.3.1-2 (Clin Exp Pharmacol Physiol 1978; 5: 1-8)
ウサギ ^{b)}	静脈内	単回	30～60	未算出	30 mg/kg : 変化なし。 40 mg/kg : 啼鳴 50 mg/kg : 痙攣 (回復性あり) 60 mg/kg : 投与直後死亡	参考 4.2.3.1-1 (Z Gesamte Exp Med 1926; 52: 779-90)

a) コール酸プールサイズに対する投与量比を示す。公表文献 (Lipids 1974; 9: 844-9、Dig Dis 1977; 22: 318-26、J Lipid Res 2001; 42: 1923-9) より、マウス及びラットにおけるコール酸プールサイズをそれぞれ 69 及び 150 mg/kg と推定した。

b) コール酸ナトリウムが単回静脈内投与された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性に関する文献情報は表 12 のとおりであった。反復投与毒性に関する検討（マウス、ラット、スナネズミ）では、体重低値、下痢、血清トランスアミナーゼ及び総胆汁酸の高値、肝臓及び胆嚢における病理組織学的変化（肝細胞壊死及び小葉間胆管拡張、胆嚢におけるコレステロール結石形成及び粘膜過形成等）等が認められた。いずれの試験も、正常動物にコール酸が投与されており、各動物のコール酸プールサイズに対して約 0.17～22 倍のコール酸の反復投与によって、前述の毒性所見が認められた。

表 12 反復投与毒性に関する文献情報

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg)	コール酸プール サイズ比 ^{b)}	主な所見	添付資料 CTD
マウス /Swiss	混餌	7 日間	750、1500	11、22	血清 AST、ALT、AP 及び胆汁酸の高値、胆汁酸量の高値、並びに病理組織学的変化（播種性肝細胞壊死、肝細胞腫大、有糸分裂像増加及び小葉間胆管拡張）が認められた。	参考 4.2.3.2-5 (Gastroenterology 2001; 121: 170-83)
マウス /Swiss	混餌	2～8 カ月間	750、1500	11、22	胆嚢におけるコレステロール結石形成及び粘膜過形成、肝臓重量増加、並びに肝臓における脂肪変性等が認められた。	参考 4.2.3.2-2 (Biol Gastroenterol (Paris) 1970; 2: 147-60)
マウス /C57L/J	混餌 ^{c)}	1 年間	750	11	コレステロールとの混餌投与により、胆汁中コレステロール増加及び胆石形成促進が認められた。	参考 4.2.3.2-8 (Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 1999; 276: G751-60)
ラット /Wistar	混餌	2 週間	250、500	1.7、3.3	血清トランスアミナーゼ及び総胆汁酸の高値が認められた。肝小葉構造にほとんど変化は認められなかった。	参考 4.2.3.2-4 (Toxicol Lett 1992; 61: 291-304)
ラット /Sprague- Dawley	混餌	26 日 間	75	0.5	体重低値が認められた。心臓、肝臓、十二指腸、回腸及び結腸に病理組織学的変化は認められなかった。	参考 4.2.3.2-3 (Proc Soc Exp Biol 1969; 130: 175-7)
ラット /Holzman	混餌 ^{d)}	28 日 間	50、1000	0.33、6.7	1000 mg/kg 投与群において下痢を伴う死亡が認められた。	参考 4.2.3.2-9 (Proc Soc Exp Biol 1965; 120: 48-51)
ラット /Wistar	混餌 ^{e)}	5 週間	500	3.3	成長及び体脂肪沈着を抑制し、下痢を誘発した。	参考 4.2.3.2-6 (J Nutr 1960; 70: 497- 501)
ラット /Wistar	混餌 ^{f)}	1 年間	25	0.17	体重低値、脾臓腫大、肝臓における病理組織学的変化（脂肪変性、門脈腔内リンパ組織球性浸潤及び類洞内皮細胞肥大）等が認められた。	参考 4.2.3.2-7 (Tumori 1967; 53: 43-54)
スナ ネズミ	混餌 ^{e)}	4 カ月 間	833	未算出	コレステロールとの混餌投与により、腹水、胆嚢拡張、胆石形成、脾臓腫大、肝臓重量高値、血清コレステロール高値、肝臓における脂肪変性及び線維化、細網内皮系における脂質及びコレステロール結晶の蓄積等が認められた。	参考 4.2.3.2-1 (Acta Path Microbiol Scand Section A 1971; 79: 476- 86)

- a) 餌中コール酸濃度、体重及び 1 日摂餌量から算出した。体重及び 1 日摂餌量についてそれぞれの参考文献中に情報がない場合、各動物種の体重又は摂餌量に関する背景情報を参考に各動物の体重及び 1 日摂餌量を仮定した。
- b) コール酸プールサイズに対する投与量比を示す。公表文献（Lipids 1974; 9: 844-9、Dig Dis 1977; 22: 318-26、J Lipid Res 2001; 42: 1923-9）より、マウス及びラットにおけるコール酸プールサイズをそれぞれ 69 及び 150 mg/kg と推定した。
- c) コレステロール及びコール酸を反復混餌投与した。
- d) コール酸ナトリウムを反復混餌投与した。
- e) 必須脂肪酸を含まない低脂肪餌にコール酸を添加して混餌投与した。
- f) 低タンパク食にコール酸を添加して混餌投与した。

5.3 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する文献情報は表 13 のとおりであった。遺伝毒性に関する検討では、一部の公表文献においてコール酸による復帰変異コロニー数の増加が認められた。ネズミチフス菌 TA98 株では、50 µg/mL で復帰変異コロニー数の増加が認められ、ネズミチフス菌 TA100 株では、40 µg/mL で復帰変異コロニー数の増加が認められた。復帰変異コロニー数の増加を示したコール酸濃度は、一次胆汁酸代謝が正常な成人の空腹時血清中コール酸濃度（約 0.5 µmol/L（約 204 ng/mL））の約 200 又は 250 倍であった。

表 13 遺伝毒性に関する文献情報

試験の種類		試験系	濃度	主な所見	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100	15～75 µg/mL	復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	参考 4 2 3 3.1-4 (Mutat Res 1991; 262: 267-74)
		ネズミチフス菌 TA98、TA100	15～75 µg/mL	復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	参考 4 2 3 3.1-6 (Mutat Res 1987; 190: 191-6)
		ネズミチフス菌 TA98、TA100	15～75 µg/mL	TA98 株では、50 µg/mL で復帰変異コロニー数の増加が認められた（検討したコール酸濃度：25～75 µg/mL）。TA100 株では、40 µg/mL で復帰変異コロニー数の増加が認められた（検討したコール酸濃度：15～50 µg/mL）。なお、TA100 株を用いたプレート変異原性試験において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった（検討したコール酸濃度：20～500 µg/2 mL top agar）。	参考 4 2 3 3.1-1 (Mutat Res 1985; 158: 45-51)
		ネズミチフス菌 TA1535、 TA1536、 TA1537、 TA1538、TA98、 TA100	5000 µg/mL	復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	参考 4 2 3 3.1-5 (J Natl Cancer Inst 1977; 59: 1557-9)
	小核試験	ヒト食道腺癌 細胞株 OE33	50～ 1000 µmol/L	小核数の増加は認められなかった。	参考 4 2 3 3.1-2 (Carcinogenes is 2007; 28: 136-42)
	細胞毒性	雄性 Wistar CF ラット肝細胞	10～1000 µmol/L	ニュートラルレッドの取込みの低下は認められなかった。	参考 4 2 3 3.1-3 (Biochim Biophys Acta 2000; 1500: 153-60)

5.4 がん原性試験

がん原性に関する文献情報は表 14 のとおりであった。ラットを用いたがん原性に関する検討では、コール酸が発がんプロモーターとして作用する可能性が示唆された。いずれの試験も、正常ラットにコール酸が投与されており、コール酸プールサイズに対して約 0.7～1.3 倍のコール酸の反復投与によって、発がんプロモーター作用を示唆する変化が認められた。

表 14 がん原性に関する文献情報

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg)	コール酸 プール サイズ比 ^{b)}	主な所見	添付資料 CTD
DEN ^{c)} 誘発性病変に対する作用	ラット /F344	混餌	8週間	150	1.0	DEN のみ投与された対照群と比較して、肝臓における α -グルタミルトランスベプチダーゼ陽性細胞巢の数及び面積の増加が認められた。	参考 4.2.3.4.2-4 (Gann 1984; 75: 871-5)
AOM ^{d)} 誘発性病変に対する作用	ラット /F344	混餌	18 又は 8 週間	200	1.3	18 週間試験 (AOM 投与なし) では、対照群と比較してコール酸単独投与群の結腸に異常腺窩巢の増加は認められなかった。 8 週間試験では、AOM のみ投与された対照群と比較して AOM 及びコール酸投与群では結腸に異常腺窩巢の増加が認められた。	参考 4.2.3.4.2-3 (Cancer Lett 1997; 115: 97-103)
AOM ^{d)} 誘発性病変に対する作用	ラット /Sprague-Dawley	混餌	20 週間	100	0.67	AOM のみ投与された対照群と比較して、AOM 及びコール酸投与群では結腸における平均異常腺窩巢 multiplicity、平均中型 ACF 数及び平均大型 ACF 数、結腸腫瘍発生率の増加等が認められた。	参考 4.2.3.4.2-1 (Can J Physiol Pharmacol 1998; 76: 1095-102)
MNU ^{e)} 誘発性病変に対する作用	ラット /F344	混餌	27 週間	100	0.67	MNU のみ投与された対照群と比較して、MNU 及びコール酸投与群では結腸腫瘍の発生率及び平均発生数等の増加が認められた。	参考 4.2.3.4.2-2 (Cancer Res 1989; 49: 6039-43)

a) 餌中コール酸濃度、体重及び 1 日摂餌量から算出した。体重及び 1 日摂餌量についてそれぞれの参考文献中に情報がない場合、体重又は摂餌量に関する背景情報を参考に各動物の体重及び 1 日摂餌量を仮定した。

b) コール酸プールサイズに対する投与量比を示す。公表文献 (Lipids 1974; 9: 844-9、Dig Dis 1977; 22: 318-26) より、ラットにおけるコール酸プールサイズを 150 mg/kg と推定した。

c) ジエチルニトロソアミン：200 mg/kg を単回腹腔内投与

d) アゾキシメタン：15 mg/kg を 1 週間間隔で 2 回皮下投与

e) N-メチル-N-ニトロソウレア：2 mg/body を 1 日目及び 4 日目に結腸内投与

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性に関する文献情報は表 15 のとおりであった。胚・胎児発生への影響に関する検討では、正常ハムスター及びヒツジが用いられ、早産又は新生児の肝臓における病理組織学的変化（肝外胆管上皮の過形成、肝臓門脈域における胆管増生等）が認められた。妊娠ヒツジを用いた検討では、投与直後の妊娠ヒツジの血漿中コール酸濃度は定常状態（投与後 1 時間から 2 時間）と比較して約 6 倍、投与後 40 分の胎児の血漿中コール酸濃度は投与直後と比較して約 3 倍であり、ヒツジ胎児を用いた検討では、コール酸を投与した胎児における血漿中総胆汁酸濃度はそのベースライン濃度と比較して約 34 倍であった。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する公表文献、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する公表文献は提出されず、提出された反復投与毒性に関するいずれの公表文献においても生殖器の詳細な病理組織学的検査は行われていなかった。

表 15 生殖発生毒性に関する文献情報

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量	コール酸 プール サイズ比	主な所見	添付資料 CTD
胚・胎児 発生への 影響	ゴールド ンハムス ター	混餌	18 日間 ^{a)}	540～ 720 mg/kg ^{b)}	未算出	母動物において、肝臓門脈域の胆管増生及び炎症細胞浸潤、肝内及び肝外胆管上皮細胞の過形成等が認められた。新生児において、肝臓門脈域の胆管増生、肝外胆管上皮細胞の過形成、肝臓における髄外造血亢進等が認められた。	参考 4.2.3.5.2-3 (Pediatr Surg Int 2008; 24: 325-31)
	ヒツジ	静脈内 (ボー ラス)	単回 ^{c)}	0.41 mg/kg	未算出	妊娠ヒツジ 1/5 例において、コール酸投与直後の子宮収縮によって早産が生じたが、その分娩は正常であった。胎児の心血管系パラメータ及び血液ガスは、投与後 24 時間まで変化は認められなかった。	参考 4.2.3.5.2-2 (Res Exp Med (Berl) 1994; 194: 63-7)
	ヒツジ (胎児)	静脈内 (持続 注入)	反復 ^{d)}	934 mg/ 日	未算出	コール酸投与胎児 (双子で対照群に振り分けられた 1 例を含む) では早産となったが (対照群の妊娠期間は 147±4.6 日、コール酸群では 131±2.5 日)、生存分娩であった。投与期間中、コール酸投与胎児における血液ガス、pH、心拍数及び動脈圧に変化はみられず、分娩時、胎児において血漿中胆汁酸の高値が認められた。	参考 4.2.3.5.2-1 (Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65: 23-6)
	ニワトリ 受精卵	卵黄内 投与又 は気室 投与	単回 ^{e)}	最大 25 mg/卵	未算出	催奇形性作用は認められなかった。	参考 4.2.3.5.2-4 (Toxicol Appl Pharmacol 1980; 56: 265-73)

a) 交配翌日から出産後まで

b) 餌中コール酸濃度、体重又は 1 日摂餌量から算出した。体重又は 1 日摂餌量について参考文献中に情報がない場合、各動物種の体重又は摂餌量に関する背景情報を参考に各動物の体重又は 1 日摂餌量を仮定した。

c) 妊娠末期

d) コール酸投与群の投与は妊娠 120±3.06 日から、対照群では妊娠 123±3.3 日から開始された。

e) 孵卵前又は孵卵 4 日目に投与された。

5.6 その他の試験

5.6.1 代謝物に関する試験

コール酸の主代謝物である DCA に関する文献情報は表 16 のとおりであった。DCA は、通常、腸内細菌の作用によってコール酸から変換される主代謝物である。DCA はコール酸と比較して同用量で死亡を誘発する等、強い毒性を示すものの (表 12 及び表 16)、認められた所見はコール酸と類似していた。遺伝毒性に関する検討では、一部の公表文献では DCA による復帰変異コロニー数の増加が認められ、ネズミチフス菌 TA98 及び TA100 株において、20 µg/mL で復帰変異コロニー数が増加したが、復帰変異コロニー数の増加を示した濃度は、健康者における血清中 DCA 濃度 (407±44 ng/mL、J Lipid Res 1978; 19: 527-37) の約 50 倍であった。

表 16 DCA に関する文献情報

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	添付資料 CTD
単回投与	マウス	静脈内	単回	100～200 mg/kg	LD ₅₀ : 150 mg/kg 溶血作用が認められた (<i>in vitro</i> 評価)。	参考 4.2.3.1-3 (Helv Physiol Pharmacol Acta 1944; 2: 249-68)
反復投与	ラット /Wistar	混餌	2 週間	250、500 mg/kg ^{a)}	死亡 : 250 mg/kg (1/10 例) 、500 mg/kg (3/10 例) 血清トランスアミナーゼ、ビリルビン、及び総胆汁酸の高値が認められた。肝臓において病理組織学的変化が認められた。	参考 4.2.3.2-4 (Toxicol Lett 1992; 61: 291-304)
	ラット/SD	混餌	26 日間	75 mg/kg ^{a)}	体重低値が認められた。心臓、肝臓、十二指腸、回腸及び結腸に病理組織学的変化は認められなかった。	参考 4.2.3.2-3 (Proc Soc Exp Biol 1969; 130: 175-7)
	ラット /Holzman	混餌	28 日間	50～500 mg/kg ^{a)}	500 mg/kg では5日以内にすべて死亡した。 250 mg/kg 以上では下痢及び体重低値が認められた。	参考 4.2.3.2-9 (Proc Soc Exp Biol 1965; 120: 48-51)
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100	<i>in vitro</i>	—	15～40 µg/mL	復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	参考 4.2.3.3.1-4 (Mutat Res 1991; 262: 267-74)
	ネズミチフス菌 TA98、TA100	<i>in vitro</i>	—	15～40 µg/mL	復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	参考 4.2.3.3.1-6 (Mutat Res 1987; 190: 191-6)
	ネズミチフス菌 TA98、TA100	<i>in vitro</i>	—	15～40 µg/mL	20 µg/mL において復帰変異コロニー数の増加が認められた (TA98 及び TA100 株、検討した DCA 濃度 : 15～40 µg/mL)。 なお、TA100 株を用いたプレート変異原性試験において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった (検討した DCA 濃度 : 20～500 µg/2 mL top agar)。	参考 4.2.3.3.1-1 (Mutat Res 1985; 158: 45-51)
小核試験	ヒト食道腺癌細胞株 OE33	<i>in vitro</i>	—	50～1000 µmol/L	小核数の増加が中性及び酸性条件で認められ、酸性条件では細胞毒性がより強かった。 OE33 細胞における活性酸素種生成を誘発した。	参考 4.2.3.3.1-2 (Carcinogenesis 2007; 28: 136-42)
細胞毒性	雄性 Wistar CF ラット 肝細胞	<i>in vitro</i>	—	10～1000 µmol/L	500 µmol/L 以上でニュートラルレッド取込みの低下が認められた。	参考 4.2.3.3.1-3 (Biochim Biophys Acta 2000; 1500: 153-60)
がん原性 : DEN ^{b)} 誘発性病変に対する作用	ラット/F344	混餌	8 週間	30、60、150 mg/kg	150 mg/kg 投与したラットでは、3 週目の部分肝切除後、数日以内に 55～60% が死亡した。 60 及び 150 mg/kg 投与したラットでは、DEN のみ投与された対照群と比較して、肝臓における γ-グルタミルトランスペプチダーゼ陽性細胞巣の数及び面積が増加した。	参考 4.2.3.4.2-4 (Gann 1984; 75: 871-5)
がん原性 : AOM ^{c)} 誘発性病変に対する作用	ラット/F344	混餌	18 又は 8 週間	200 mg/kg	18 週間試験 (AOM 投与なし) では、対照群と比較して DCA 単独投与群の結腸に異常腺窩巢の増加は認められなかった。 8 週間試験では、AOM のみ投与された対照群と比較して、AOM 投与及び DCA 投与群では結腸に異常腺窩巢の増加が認められた。	参考 4.2.3.4.2-3 (Cancer Lett 1997; 115: 97-103)

a) 餌中デオキシコール酸濃度、体重又は 1 日摂餌量から算出した。体重又は 1 日摂餌量について参考文献中に情報がない場合、他の体重又は摂餌量に関する背景情報を参考に各動物の体重又は 1 日摂餌量を仮定した。

b) ジェチルニトロソアミン : 200 mg/kg を単回腹腔内投与

c) アズキシメタン : 15 mg/kg を 1 週間間隔で 2 回皮下投与

5.6.2 不純物に関する試験

本剤（通常の最大 1 日投与量 500 mg）の原薬に含まれる不純物（類縁物質）である DCA、CDCA 及びコール酸メチルの規格値（それぞれ 0.50%以下、0.50%以下及び 0.40%以下）は、ICH Q3A「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」における安全性確認の必要な閾値（0.15%）を上回っていた。

コール酸メチルに関する文献情報は表 17 のとおりであり、コール酸メチルは *in vitro* 遺伝毒性試験で陰性を示した。なお、コール酸メチルの FXR 活性化作用は一次胆汁酸である CDCA と同等であること（J Pharmacol Sci 2008; 107: 285-94）、コール酸メチルはコレステロール生合成阻害活性を有するが、その活性はメバスタチンと比べて約 1/40 倍であったこと（Arch Pharm Res 2004; 27: 624-7）が報告されており、また、15 例の 3 β -HSD 欠損症又は Δ^4 -3-oxoR 欠損症の患者に対して 0.4～0.5%のコール酸メチルを含むコール酸製剤が投与され、その多くが 10 年間以上投与されているが、重篤な有害事象は報告されていない（Gastroenterology 2009; 137: 1310-20）。

CDCA は、健康者では本剤に由来する 1 日最大摂取量（2.5 mg）の約 50 倍が内因性に産生されている。

表 17 コール酸メチルに関する文献情報

試験の種類		試験系	濃度	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1535、 TA1537、 TA1438、TA98、 TA100	記載なし	変異原性を示さなかった。	参考 4.2.3.7.6-2 (Steroids 1978; 32: 245-56)
	小核試験	ヒト食道腺癌細胞 株 OE33	25～200 μ mol/L	遺伝毒性は認められなかった。	参考 4.2.3.7.6-4 (Mutagenesis 2010; 25: 644-5)

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 コール酸の毒性評価について

申請者は、以下のように説明している。先天性胆汁酸代謝異常症の治療においてコール酸を用いた長期の臨床経験が実施済みであること等を踏まえ、非臨床での安全性プロファイルの評価は公表文献に基づいて行った。その結果、以下の点及び 3R（使用動物数の削減／苦痛の軽減／代替法の利用）の原則を踏まえ、公表文献等に基づきコール酸の毒性は評価可能と判断した。

- 今回の申請用法・用量では、胆汁酸生合成経路に関与する酵素を欠損している先天性胆汁酸代謝異常症患者に対する 1 日用量は通常 500 mg までの範囲で調節可能であり、必要に応じて用量が調整される。体重 60 kg の健康成人におけるコール酸及びその抱合体のプールサイズは 600～750 mg と推定されることから、先天性胆汁酸代謝異常症患者に本剤を申請用法・用量で投与した場合、胆汁酸代謝機能を維持する上で必要と考えられるコール酸のプールサイズ推定値を大きく超えることはなく、公表文献において報告されているコール酸の遺伝毒性及びがん原性を含む毒性所見が発現するリスクは低いと考えられたこと。
- 本剤を先天性胆汁酸代謝異常症患者に投与した場合、生体内で生成されるコール酸と同様に代謝され、また、先天性胆汁酸代謝異常症患者に本剤を申請用法・用量で投与した場合、健康者でのコール酸のプールサイズ推定値を大きく超えることはなく、本剤を投与した場合のコール酸の代謝物は健康者における代謝物と質的又は量的に大きく異なる可能性は低いと考えられるため、DCA 等のコール酸の代謝物に起因する安全性の懸念は低いと考えられたこと。

- ・ 本剤に含有される可能性のある不純物には、ICH Q3A における安全性確認の必要な閾値を上回る不純物として CDCA、コール酸メチル及び DCA があるが、CDCA は健康者における内因性の CDCA の量に比較して少量であり、コール酸メチルは公表文献等において現時点で安全性性上の懸念は報告されていない。コール酸の主代謝物でもある DCA は、コール酸と比較すると強い毒性を有する旨の報告があるものの、不純物として含有される量は本剤を投与した際の代謝物としての量と比較して微量であり、DCA についても不純物としての安全性に大きな懸念はないと考えられたこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

先天性胆汁酸代謝異常症患者を対象とした国内試験（RM1319-301 試験）で用いられた 50 mg 製剤は市販予定製剤と同一の製剤である。

国内試験（RM1319-301 試験）で評価された各胆汁酸（コール酸、CDCA、DCA 及び LCA）の血清中濃度は LC-MS/MS 法により測定され、いずれの胆汁酸も定量下限は 10 nmol/L であった。

なお、以下に示す各胆汁酸に関するパラメータは、アミノ酸抱合体及び脱抱合体を区別せずに測定した胆汁酸の測定値に基づいて算出した結果も含む。

6.2 臨床薬理試験成績の概要

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 タンパク結合（CTD5.3.2.1-1：参考資料（Clin Chim Acta 1971; 32: 207-14））

ヒト血清中におけるコール酸又は TCA のタンパク結合率は、コール酸で 90～95%（血清中コール酸濃度として 0.31 $\mu\text{mol/L}$ 未満）、TCA で 46～49.5%（血清中 TCA 濃度として 0.12～0.72 $\mu\text{mol/L}$ ）であった。

6.2.1.2 薬物代謝酵素に関する検討（CTD4.3-38：参考資料（Pharmaceuticals 2021; 14: 654-70））

ヒト肝ミクロソームを用いて、コール酸（0～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の各 CYP 分子種（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）に対する阻害作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても IC₅₀ は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、コール酸（0～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の各 UGT 分子種（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7）に対する阻害作用を検討した結果、いずれの UGT 分子種に対しても IC₅₀ は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ヒト肝細胞を用いて、コール酸（0.5～100 $\mu\text{mol/L}$ ）の各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A）に対する誘導作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は認められなかった。

6.2.1.3 トランスポーターに関する検討（CTD4.3-38：参考資料（Pharmaceuticals 2021; 14: 654-70））

P-gp、BCRP、MRP2 又は BSEP を発現させた MDCKII 細胞、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、NTCP 又は ASBT を発現させた HEK293 細胞を用いてコー

ル酸⁵⁾の取込みを検討した結果、OATP1B3、OAT3、NTCP 及び ASBT を介したコール酸の取込み作用が認められ、 K_m 値はそれぞれ 27.4、133.33、30.54 又 34.9 $\mu\text{mol/L}$ 、 $V_{\max}$ はそれぞれ 94.88、170.76、409.28 又 302.31 pmol/mg protein/min であった。

P-gp、BCRP、MRP2 又は BSEP を発現させた MDCKII 細胞、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、NTCP 又は ASBT を発現させた HEK293 細胞を用いて、コール酸⁶⁾の各トランスポーターの基質の細胞内取込みに対する阻害作用を検討した結果、 IC_{50} は OATP1B1、OATP1B3、OAT3、NTCP 及び ASBT に対してそれぞれ 63.2、38.3、68.7、53 及び 39.1 $\mu\text{mol/L}$ であったが、その他のトランスポーターに対して阻害作用は認められなかった。

6.2.1.4 乳汁中における胆汁酸組成に関する検討 (CTD5.3.2.3-8: 参考資料 (Eur J Pediatr 1983; 140: 126-7))

外国人授乳婦から乳汁 (出産後初週における初乳及び乳汁、28 例)、並びに血清 (出産後初週、12 例) を採取した結果、コール酸濃度、並びに乳汁 : 血清比は表 18 のとおりであった。

表 18 授乳婦の初乳、乳汁及び血清中の各胆汁酸濃度、並びに乳汁-血清比 ($\mu\text{mol/L}$)

測定対象	初乳 (28 例)	乳汁 (28 例)	血清 (12 例)	乳汁 : 血清
コール酸	0.24 [0.15, 0.43]	0.89 [0.29, 2.86]	0.93 [0.32, 2.17]	1 : 1

平均値 [範囲]

6.2.2 健康者における検討

6.2.2.1 外国人成人、小児、乳児又は胎児を対象としたコール酸の体内動態の検討

外国人被験者 (成人、小児、乳児又は胎児) を対象に各胆汁酸の血清中又は血漿中濃度、糞便水中濃度及び胆汁中濃度、並びにプールサイズ、FTR 及び合成速度を検討した結果は、表 19、表 20 及び表 21 のとおり報告されている。

表 19 外国人成人、小児、乳児又は胎児における各胆汁酸の血清中又は血漿中濃度 ($\mu\text{mol/L}$)

対象	例数	血清中又は血漿中濃度		参考文献
成人 ^{a)}	5	12 時間 絶食時	コール酸 0.61 $\pm$ 0.26 DCA 1.19 $\pm$ 0.11	参考 CTD5.3.2.3-2 (J Clin Invest 1982; 70: 724-31)
		食後 15-60 分	コール酸 1.55 $\pm$ 0.38 DCA 2.15 $\pm$ 0.36	
成人	24	コール酸	184 $\pm$ 24 ^{b)}	参考 CTD5.3.2.3-1 (J Lipid Res 1978; 19: 527-37)
		DCA	407 $\pm$ 44 ^{b)}	
成人 (妊娠中～分娩後 6-8 週)	28 (20- 28)	コール酸 ^{c)}	0.109-0.405	参考 CTD5.3.2.3-4 (Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 272-5)
		TCA ^{c)}	0.155-0.232	
		GCA ^{c)}	0.252-0.305	
		TDCA ^{d)}	0.140-0.175	

⁵⁾ 検討されたコール酸濃度は、取込みの有無を検討する場合は 10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 、Mock に対するトランスポーター発現時の取込み比が 2 を超えた場合には、 K_m 及び $V_{\max}$ を評価するために、OATP1B3、NTCP 及び ASBT では 5～100 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT3 では 5～300 $\mu\text{mol/L}$ であった。

⁶⁾ 検討されたコール酸濃度は、P-gp 及び BCRP では 1～100 $\mu\text{mol/L}$ 、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、NTCP 及び ASBT では 0.5～100 $\mu\text{mol/L}$ であった。

表 19 外国人成人、小児、乳児又は胎児における各胆汁酸の血清中又は血漿中濃度 (μmol/L) (続き)

対象		例数	血清中又は血漿中濃度		参考文献
成人 (16 歳以上)		9	コール酸	0.19±0.28	Pediatr Res 1985; 19: 302-7
			GCA	0.17±0.31	
			TCA	0.14±0.11	
			DCA	0.33±0.23	
			GDCA	0.17±0.12	
			TDCA	0.05±0.07	
小児	10～15 歳	22	コール酸	0.12±0.24	
			GCA	0.41±0.25	
			TCA	0.18±0.16	
			DCA	0.18±0.14	
			GDCA	0.25±0.34	
			TDCA	0.10±0.06	
	7～9 歳	13	コール酸	0.20±0.60	
			GCA	0.45±0.48	
			TCA	0.17±0.16	
			DCA	0.10±0.08	
			GDCA	0.18±0.13	
			TDCA	0.05±0.07	
幼児	4～6 歳	12	コール酸	0.08±0.09	
			GCA	0.46±0.52	
			TCA	0.26±0.39	
			DCA	0.05±0.09	
			GDCA	0.16±0.24	
			TDCA	0.09±0.09	
	1～3 歳	14	コール酸	0.14±0.19	
			GCA	0.94±0.82	
			TCA	0.36±0.38	
			DCA	0.05±0.07	
			GDCA	0.14±0.22	
			TDCA	0.08±0.19	
乳児	生後 4～11 カ月	11	コール酸	0.08±0.13	
			GCA	1.34±0.84	
			TCA	0.54±0.46	
			DCA	0.12±0.04	
			GDCA	0.06±0.17	
			TDCA	0.09±0.23	
	生後 1～3 カ月	12	コール酸	0.21±0.24	
			GCA	2.93±2.75	
			TCA	0.86±0.91	
			DCA	0.01±0.02	
			GDCA	0.02±0.05	
			TDCA	0.02±0.06	
新生児 (生後 0～4 週)		14	コール酸	0.08±0.12	
			GCA	1.83±2.09	
			TCA	4.18±4.87	
			DCA	0.08±0.08	
			GDCA	0.08±0.07	
			TDCA	0.17±0.20	
乳児		16	コール酸	0.15-3.50	参考 CTD5.3.5.4-2 (J Clin Invest 1987; 79: 1031-8)
乳児		38	コール酸	0.4-6.68	参考 CTD5.3.5.2-27 (Gut 1996; 38: 623-8)
胎児	22 (3-7)	コール酸	0.19-7.59 ^{e)}	参考 CTD5.3.2.3-6 (Biol Neonate 1998; 73: 76-88)	
		DCA	ND-1.60 ^{e)}		

平均値±標準誤差

- a) 臨床検査値にて糖尿病、高脂血症、腎機能や甲状腺機能に影響を及ぼす疾患を示唆するデータは得られておらず、肝機能検査値が正常の胆嚢摘出被験者
- b) 単位は ng/mL
- c) 妊娠 15-20 週 (24 例)、21-30 週 (28 例)、31-40 週 (27 例) 及び分娩後 6-8 週 (20 例) の各周期における各胆汁酸濃度の平均値の範囲
- d) 妊娠 31-40 週及び健康な女性被験者における各胆汁酸濃度の平均値の範囲
- e) 妊娠 20-37 週 (22 例) における各胆汁酸濃度の範囲

表 20 外国人成人における各胆汁酸の糞便水中又は胆汁中濃度 (mmol/L)

測定対象	例数	糞便水中又は胆汁中濃度		参考文献
糞便水	25	コール酸	0.011 (0-0.058)	参考 CTD4.3-2 (Mutat Res 2005; 589: 47-65)
		DCA	0.104 (0.046-0.210)	
胆汁	126	GCA	29.96±22.56	
		TCA	24.62±27.61	
		GDCA	17.10±16.25	
		TDCA	30.44±37.91	

糞便水は平均値 (範囲)、胆汁は平均値±標準偏差

表 21 外国人成人、小児又は乳児における各胆汁酸のプールのサイズ、FTR 及び合成速度

対象	投与経路	例数	使用核種	測定対象	プールのサイズ ($\mu\text{mol/kg}$)	FTR (1/日)	合成速度 ($\mu\text{mol/kg/日}$)	参考文献
成人	経口	5	^{13}C -標識体	コール酸	31.8±16.0	0.48±0.22	13.3±4.9	参考 CTD5.3.3.1-1 (J Lipid Res 1984; 25: 1313-9)
	経口	17	^{13}C -標識体	コール酸	26.4±2.4 ^{a)}	0.35	8.7±1.0 ^{a)}	参考 CTD5.3.4.1-6 (Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 23-31)
				DCA	24.7±2.5 ^{a)}	0.22	5.7±0.8 ^{a)}	
	経口	7	^2H -標識体	コール酸	24.1±11.7	0.29±0.12	6.74±4.31	参考 CTD5.3.3.1-3 (Clin Chim Acta 1988; 175: 143-55)
	経口	6	^2H -標識体	コール酸	2.4±0.7 ^{b)}	0.46±0.14	1.0±0.2 ^{b)}	参考 CTD5.3.3.1-4 (J Lipid Res 2001; 42: 1923-9)
小児	静脈内	7	^{14}C -標識体	コール酸	999±100 ^{a),c)}	0.333±0.065 ^{a)}	319±69 ^{a),c)}	参考 CTD5.3.3.1-5 (J Lab Clin Med 1982; 100: 127-36)
乳児	静脈内	12	^{14}C -標識体	コール酸	938±89 ^{a),c)}	0.537±0.060 ^{a)}	478±52 ^{a),c)}	

平均値、又は平均値±標準偏差

a) 平均値±標準誤差、b) 単位はプールのサイズで $\mu\text{mol}/100\text{ g}$ 、合成速度で $\mu\text{mol}/100\text{ g/日}$

c) 単位はプールのサイズで mg/m^2 、合成速度で $\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$

6.2.2.2 外国人健康妊婦を対象とした羊水中胆汁酸濃度の検討 (CTD5.3.2.3-5: 参考資料 (Lipid Res 1990; 31: 1089-98))

外国人健康妊婦を対象に、各妊娠周期における羊水中の各胆汁酸濃度が検討され、結果は表 22 のとおりであった。

表 22 各妊娠周期における各胆汁酸の羊水中濃度 (nmol/L)

測定対象	妊娠周期 13~14 週 (5 例)	妊娠周期 16 週 (5 例)	妊娠周期 19 週 (5 例)	妊娠周期 38~41 週 (5 例)
コール酸	489±201	281±114	184±33	178±39
DCA	162±38	133±63	187±75	40±22
総胆汁酸	2399±963	1552±523	1377±527	1471±819

平均値±標準偏差

6.2.2.3 外国人健康成人を対象とした胆汁酸動態の検討 (CTD5.3.4.1-6: 参考資料 (Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 23-31))

外国人健康成人を対象に、コール酸 500 mg/日を 4 週間反復経口投与し、DCA の ^2H -標識体を単回経口投与して DCA の薬物動態パラメータを測定した結果、表 23 のとおりであった。

表 23 コール酸を 4 週間反復経口投与したときの DCA の薬物動態パラメータ

測定対象	例数	プールのサイズ ($\mu\text{mol/kg}$)		FTR (1/日)		合成速度 ($\mu\text{mol/kg/日}$)	
		投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
DCA	6	21.9±4.65	43.7±8.55	0.189±0.02	0.235±0.05	4.28±1.33	9.33±1.28

平均値±標準誤差

6.2.2.4 外国人成人を対象とした胆汁酸動態の検討 (CTD5.3.4.1-2: 参考資料 (J Lipid Res 1980; 21: 23-34))

外国人成人 8 例を対象に、コール酸を 1 日あたり 750~1000 mg (4.7~11.9 mg/kg)、3~4 回にわけて 1 カ月間反復経口投与し、コール酸の ^{14}C -標識体 5 μCi を十二指腸投与してコール酸プールのサイズを測定

した結果、5920±850 mg（平均値±標準誤差）であった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 先天性胆汁酸代謝異常症患者を対象とした国内試験（RM1319-301 試験、CTD5.3.5.2-1＜2020 年 7 月～継続中（2022 年 1 月データカットオフ）＞）

日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者 4 例（3β-HSD 欠損症患者 2 例、Δ⁴-3-oxoR 欠損症患者 2 例）を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（試験デザインの詳細、有効性及び安全性の試験成績については、「7.1.1 国内試験」の項を参照）。

薬物動態について、本剤を 1 日 1 回又は 2 回経口投与（1 日用量として 5～15 mg/kg の範囲で調節）したときの各胆汁酸（コール酸、DCA、CDCA、LCA）の血清中及び尿中濃度は表 24 のとおりであった。

表 24 本剤を反復投与したときの各測定時点における各胆汁酸の血清中及び尿中の濃度推移

検体	被験者	測定対象	投与前	投与 1 週間時	投与 3 週間時	投与 6 週間時	投与 14 週間時	投与 20 週間時	投与 26 週間時
血清 (μmol/L)	被験者 1	用量 ^{a)}	—	10.8	10.8	10.8	10.3	10.3	10.0
		コール酸	0.04	2.40	2.29	2.12	2.58	2.20	4.68
		DCA	0.13	1.04	3.77	4.24	3.46	3.66	3.52
		CDCA	1.72	3.54	2.09	1.20	1.46	2.01	0.78
		LCA	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03
	被験者 2	用量 ^{a)}	—	6.1	6.1	6.1	7.6	7.6	7.5
		コール酸	0.02	0.92	1.52	3.56	3.73	4.33	1.58
		DCA	0.00	0.32	1.64	0.31	0.20	0.33	0.11
		CDCA	1.51	3.95	1.52	0.04	0.03	0.07	0.03
		LCA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	被験者 3	用量 ^{a)}	—	8.2	7.8	7.0	13.0	13.0	11.6
		コール酸	0.57	30.25	32.99	20.19	6.94	7.76	4.54
		DCA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.97	1.75
		CDCA	13.00	1.79	2.98	5.48	0.92	0.56	0.45
		LCA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	被験者 4	用量 ^{a)}	—	8.8	8.8	8.8	8.6	11.4	11.4
		コール酸	0.00	2.57	1.89	3.25	1.43	3.24	3.30
		DCA	0.00	0.06	0.02	0.05	0.02	0.08	0.05
		CDCA	3.47	3.28	0.82	1.41	1.35	1.53	1.75
		LCA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
尿 (mmol/Cr mol)	被験者 1	用量 ^{a)}	—	10.8	10.8	10.8	10.3	10.3	10.0
		コール酸	0.01	0.09	0.02	0.05	0.07	0.05	0.03
		DCA	0.04	0.08	0.11	0.50	0.21	0.38	0.27
		CDCA	0.04	0.03	0.01	0.01	0.04	0.01	0.00
		LCA	0.01	0.05	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01
	被験者 2	用量 ^{a)}	—	6.1	6.1	6.1	7.6	7.6	7.5
		コール酸	0.00	0.06	0.04	0.15	0.17	0.18	0.05
		DCA	0.00	0.03	0.14	0.10	0.06	0.08	0.04
		CDCA	0.11	0.04	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
		LCA	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	被験者 3	用量 ^{a)}	—	8.2	7.8	7.0	13.0	13.0	11.6
		コール酸	3.44	36.32	59.83	47.60	0.69	0.49	0.34
		DCA	0.02	0.02	0.03	0.00	0.00	1.21	1.38
		CDCA	17.27	1.75	2.35	4.07	0.13	0.03	0.06
		LCA	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
	被験者 4	用量 ^{a)}	—	8.8	8.8	8.8	8.6	11.4	11.4
		コール酸	0.00	0.07	0.06	0.07	0.07	0.10	0.12
		DCA	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02
		CDCA	0.33	0.05	0.01	0.05	0.42	0.02	0.65
		LCA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

a) 測定時直近の服薬量 (mg/kg)

6.2.3.2 小児患者を対象としたコール酸の体内動態の検討

日本人及び外国人 3 β -HSD 欠損症患者又は Δ^4 -3-oxo-R 欠損症患者を対象に、コール酸の血清中又は血漿中濃度を検討した結果は表 25、外国人小児 3 β -HSD 欠損症患者におけるコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度を検討した結果は表 26 のとおり報告されている。

表 25 3 β -HSD 欠損症患者又は Δ^4 -3-oxo-R 欠損症患者におけるコール酸の血清中又は血漿中濃度

対象		例数	血清中又は血漿中濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	参考文献
3 β -HSD 欠損症患者	乳児 3 カ月	1	ND ^{a)}	J Clin Invest 1987; 79: 1031-8 CTD5.3.5.4-2
	乳児 11.5 カ月	1	0.21	J Inherit Metab Dis 1992; 15: 38-46 CTD5.3.5.4-4
	幼児 2.8-4.3 歳	1	< 4.3	Arch Dis Child 1990; 65: 1121-4 CTD5.3.5.4-5
	幼児 19 カ月	1	0.734	J Paediatr Child Health 2001; 37: 516-9
Δ^4 -3-oxo-R 欠損症患者	乳児 0.3 歳	1	ND ^{a)}	Gut 1996; 38: 623-8
	乳児 8 カ月	1	< 0.05	Gut 2003; 52: 1494-9
	乳児 2.5 カ月	1	0.26	
	新生児 4 週間	1	4.0	
	小児 11 歳	1	ND ^{a)}	Steroids 2008; 73: 417-23

a) 検出されず

表 26 外国人小児 3 β -HSD 欠損症患者におけるコール酸の各パラメータ

対象	投与 経路	例数	使用核種	プールサイズ ($\mu\text{mol/kg}$)	FTR (1/日)	合成速度 ($\mu\text{mol/kg/日}$)	参考文献
3 β -HSD 欠損症患者	経口	1	² H-標識体	2.9	0.83	2.40	Clin Chim Acta 1988; 175: 143-55

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 慢性肝疾患を有する被験者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.1-7 : 参考資料 (Gut 1980; 21: 123-7))

外国人成人 (肝機能正常者及び慢性肝疾患を有する被験者) を対象に、コール酸の ¹⁴C-標識体 5 μCi を単回静脈内投与、及びコール酸の ³H-標識体 15 μCi を単回経口投与してコール酸の薬物動態に対する肝機能障害の影響について検討した結果、肝機能正常者及び慢性肝疾患を有する被験者におけるコール酸の薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。

表 27 慢性肝疾患を有する被験者においてコール酸の ¹⁴C-標識体を単回静脈内及びコール酸の ³H-標識体を経口投与したときの薬物動態パラメータ

対象被験者	例数	CL _{iv} ($\text{mL/min} \cdot \text{m}^2$)	CL _{po} ($\text{mL/min} \cdot \text{m}^2$)	V (mL/m^2)
肝機能正常者	14	271 $\pm$ 15	1248 $\pm$ 104	1879 $\pm$ 54
活動性慢性肝炎を 有する被験者	11	173 $\pm$ 23	556 $\pm$ 105	2316 $\pm$ 195
アルコール性肝硬変を 有する被験者	8	220 $\pm$ 15	550 $\pm$ 93	2428 $\pm$ 148
原発性胆汁性肝硬変を 有する被験者	1	233	696	2010
黄疸性慢性肝疾患を 有する被験者	4	99 $\pm$ 22	194 $\pm$ 54	2842 $\pm$ 60
無黄疸性慢性肝疾患を 有する被験者	16	219 $\pm$ 19	652 $\pm$ 65	2221 $\pm$ 134

平均値 $\pm$ 標準誤差

CL_{iv} : 静脈内投与時の全身クリアランス、CL_{po} : 経口投与時の全身クリアランス、V : 静脈内投与時の分布容積

6.2.5 薬物相互作用試験

6.2.5.1 フェノバルビタール（CTD4.3-22：参考資料（Clin Sci Mol Med 1973; 45: 257-62）、CTD5.4-34：参考資料（J Lab Clin Med 1976; 87: 281-91））

外国人健康成人 4 例を対象に、規定された通常の食事を 4～8 日間摂取した後、フェノバルビタール 60 mg を 1 日 4 回 13～18 日間投与し、通常食摂取時（フェノバルビタール投与前）、及びフェノバルビタール投与終了後にコール酸の ^{14}C -標識体（フェノバルビタール投与前：5～12 μCi 、フェノバルビタール投与後：10～23 μCi ）を単回静脈内投与し、コール酸のプールサイズ及び代謝回転を測定した結果は、表 28 のとおりであった。

表 28 各被験者におけるフェノバルビタール投与下でのコール酸のプールサイズ及び代謝回転への影響

被験者番号	プールサイズ (mg)		代謝回転 (mg/日)	
	フェノバルビタール 投与前	フェノバルビタール 投与後	フェノバルビタール 投与前	フェノバルビタール 投与後
1	358	652	114	195
2	636	1147	186	338
3	827	1207	220	240
4	377	365	149	140

外国人胆石症患者 8 例を対象に、フェノバルビタールを 1 日当たり 90～180 mg 又はプラセボを 6 カ月間経口投与したとき、フェノバルビタールの投与により、プラセボ投与集団と比較して肝臓における CYP7A1 活性は 20%増加した。

6.2.5.2 ウルソデオキシコール酸（CTD5.3.4.1-7：参考資料（Gastroenterology 1990; 98: 424-8））

回腸瘻を施した外国人被験者 8 例を対象に、UDCA 500 mg を単回経口投与したときのコール酸の回腸への排泄量に対する影響を検討した結果、UDCA の投与前及び投与後におけるコール酸の回腸排泄量（平均値±標準誤差）はそれぞれ、 327 ± 91 及び $517 \pm 96 \mu\text{mol}/8$ 時間であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤投与時のコール酸の薬物動態について

申請者は、以下のように説明している。成人、小児又は乳児におけるコール酸の血清中又は血漿中濃度、並びにプールサイズ、FTR 及び合成速度については、以下のように報告されている。

- コール酸の血漿中又は血清中濃度は、成人で $0.12 \sim 1.6 \mu\text{mol}/\text{L}$ （J Clin Invest 1982; 70: 724-31）、乳児で $0.15 \sim 6.7 \mu\text{mol}/\text{L}$ との報告がある（表 19）。
- 成人におけるコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度について、プールサイズは $24 \sim 31.8 \mu\text{mol}/\text{kg}$ 、FTR は $0.29 \sim 0.48$ 1/日、合成速度は $6.74 \sim 13.3 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{日}$ と報告されている（表 21）。また、乳児及び小児におけるコール酸のプールサイズは、成人と比較して約 40%高く、合成速度は乳児と比較して小児、及び小児と比較して成人ではそれぞれ約 40%低下すると報告されている（J Lab Clin Med 1982; 100: 127-36）。
- 日本人及び外国人 $3\beta\text{-HSD}$ 欠損症患者、並びに外国人 $\Delta^4\text{-3-oxo-R}$ 欠損症患者におけるコール酸の血清中濃度は表 25 のとおり報告されており、当該患者における血清中コール酸濃度は検出下限未満から正常範囲（ $4.3 \mu\text{mol}/\text{L}$ 未満）までの広い範囲を示すと考えられる。一方で、 $3\beta\text{-HSD}$ 欠損症患者におけるコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度について、1 例ではあるが表 26 のとおり報告されており、健康者と比較してコール酸のプールサイズ及び合成速度が低下していることが示されている。

国内試験（RM1319-301 試験）において、日本人 3 β -HSD 欠損症患者及び Δ^4 -3-oxo-R 欠損症患者に本剤を約 6.0～15.6 mg/kg/日で経口投与したときの各被験者における血清中コール酸濃度の推移は表 24 のとおりであり、本剤投与前と比較して血清中コール酸濃度は、いずれの患者においても投与開始後に増加した 1 例を除き、投与 26 週時までの血清中コール酸濃度は最大で 3.52～4.68 μ mol/L であり、投与の継続により血清中コール酸が蓄積する傾向は認められなかった。1 例の 1 例においては、1 例のタイミングと並行して、本剤の投与後 2～4 週にかけて一過性に血清中コール酸濃度の顕著な増加（最大で 32.99 μ mol/L）を示したが、本剤投与後 10 週までには低下し、それ以降、他の 3 名の被験者と概ね同程度の推移を示した。本剤投与 26 週時における血清中コール酸濃度は、いずれの患者においても健康とされる被験者における血清中/血漿中コール酸濃度と大きな違いは認められなかった。また、外国人 3 β -HSD 欠損症 13 例及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症 2 例の被験者にコール酸を投与し、総血清胆汁酸濃度及びその組成が評価された報告によれば、総血清胆汁酸濃度を正常値に保つことが可能であり、そのときの総血清胆汁酸に占めるコール酸の割合は 40%、DCA の割合は 35%であることが報告されている（Gastroenterology 2009; 137: 1310-20）。

国内試験においては、日本人 3 β -HSD 欠損症患者及び Δ^4 -3-oxo-R 欠損症患者におけるコール酸のプールサイズ等は評価していないが、健康者における血清中コール酸濃度とコール酸のプールサイズがある程度相関することが報告されている（J Lipid Res 1978; 19: 527-37）ことから、国内試験において本剤の継続投与により血清中コール酸濃度の増加が認められていることも考慮すると、本剤投与前と比較して、本剤の継続投与によりコール酸のプールサイズが正常範囲に近づいているものと考えられ、健康時に近い胆汁酸の腸肝循環が得られているものと考ええる。

機構は、以下のように考える。国内試験における血清中コール酸濃度の推移の結果や提示された公表文献等を考慮すると、国内試験において規定した用法・用量にて本剤を投与することにより、健康者に近い胆汁酸の腸肝循環が得られると判断することは可能である。本剤投与時の有効性及び安全性については、国内試験の成績も踏まえて、引き続き検討する（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 29 に示す 1 試験が提出された。

表29 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	RM1319-301	III	先天性胆汁酸代謝異常症患者	4	開始用量として本剤 5～15 mg/kg/日 1 日 50～500 mg の範囲で用量調整	有効性 安全性 薬物動態

7.1 第 III 相試験

7.1.1 国内試験（CTD5.3.5.2-1：RM1319-301 試験＜2020 年 7 月～継続中（2022 年 1 月データカットオフ）＞）

先天性胆汁酸代謝異常症患者（目標被験者数 5 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「6.2.3.1 先天性胆汁酸代謝異常症患者を対象とした国内試験」の項を参照）。

主な選択基準は、先天性胆汁酸代謝異常症⁷⁾ 患者であり、一次胆汁酸 (CDCA) による治療を受けている場合は、本試験の登録時の 12 週間以上前から、CDCA の用法・用量が概ね一定の患者とされた。

本試験は、評価期 (26 週間) 及び継続投与期 (本剤の製造販売承認日まで) から構成された。

用法・用量について、用法は 1 日 1 回朝若しくは夕、又は 1 日 2 回朝夕に食事とともに経口投与とされ、投与時間は可能な限り一定とすることとされた⁸⁾。用量は、開始用量を本剤 5~15 mg/kg/日とし、1 日 50~500 mg の範囲で 50 mg 単位で用量調整することとされ、開始用量の決定及び用量調整にあたっては血清又は尿中の異常胆汁酸等の値、臨床検査値 (AST、ALT、T-Bil、D-Bil、 γ -GTP、ALP、総胆汁酸等)、全身状態等を考慮することとされた。また、登録時に CDCA を投与している場合は、本剤の開始用量は CDCA の用量及び治療経過も考慮して決定することとされた。

本剤が投与された 4 例全例が有効性及び安全性解析対象集団とされた。評価期及び継続投与期 (投与 74 週時まで) における治験中止例は認められなかった。組み入れられた 4 例の患者背景の要約と本剤の開始用量は表 30 のとおりであり、評価期及び継続投与期 (投与 74 週時まで) の各患者における本剤の投与量 (mg/kg/日) の推移は図 1 のとおりであった。

表30 患者背景の要約と本剤の用量

被験者	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4
欠損症	Δ^4 -3-oxoR 欠損症	3 β -HSD 欠損症	3 β -HSD 欠損症	Δ^4 -3-oxoR 欠損症
性別	■	■	■	■
年齢 (歳)	■	■	■	■
発症時年齢 (歳)	■	■	■	■
体重 (kg)	■	■	■	■
組入れ時のCDCAの用量	3.9 mg/kg/日	7.5 mg/kg/日	3.4 mg/kg/日	7.3 mg/kg/日
本剤の開始用量	10.8 mg/kg/日	6.1 mg/kg/日	5.7 mg/kg/日	8.8 mg/kg/日
本剤の1日投与量の範囲	400 mg/日	400~500 mg/日	50~100 mg/日	300~400 mg/日

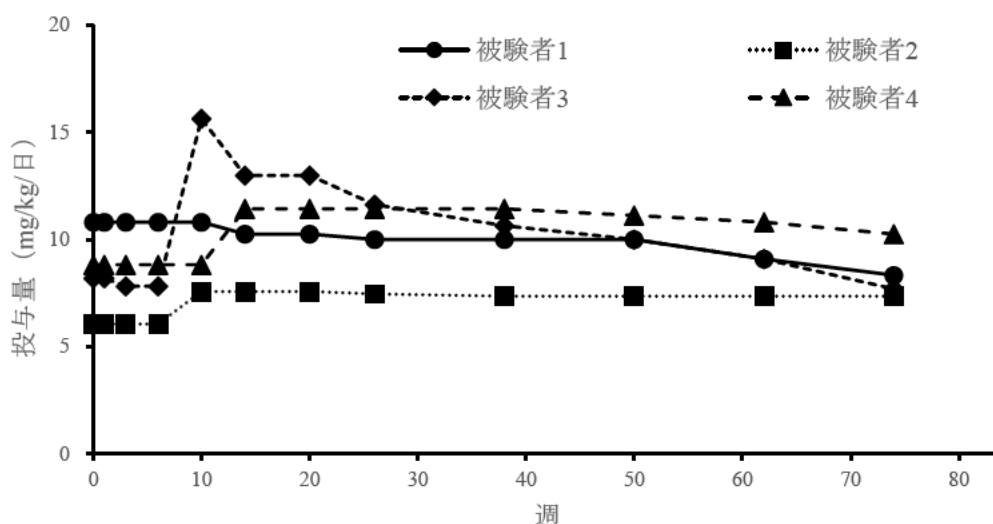


図1 本剤の投与量 (mg/kg/日) の推移 (症例別)

有効性について、主要評価項目である投与 26 週時における尿中異常代謝産物は、表 31 のとおりであった。

⁷⁾ 3 β -HSD 欠損症、 Δ^4 -3-oxoR 欠損症、CYP7B1 欠損症、CYP7A1 欠損症、CYP27A1 欠損症、AMACR 欠損症、ACOX2 欠損症、DBP 欠損症、SCPx 欠損症及び ABCD3 欠損症が対象とされた。BAAT 欠損症及び BACL 欠損症は、非抱合型胆汁酸から抱合型へのアミノ酸抱合不全をきたす疾患であり、非抱合型のコール酸生合成までは代謝が正常に進むことから本剤投与による治療効果が期待されないため、対象から除外された。

⁸⁾ カプセルの服用が困難な患者では、投与時にカプセルを開き、内容物全量を飲食物に混合して投与することとされた。

表 31 投与 26 週時における尿中異常代謝産物^{a)} (有効性解析対象集団)

被験者	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4
ベースライン	3.33	1.84	139.44	2.65
投与 26 週	1.56	14.57	7.72	18.06

単位：mmol/molCr、

a) 3 β -HSD欠損症患者では3 β -hydroxy- Δ^5 bile acids、 Δ^4 -3-oxoR欠損症患者では Δ^4 -3-oxo-bile-acids

主な副次評価項目である各 visit における尿中及び血清中異常代謝産物並びに血清中 AST、ALT 及びビタミン D は、それぞれ表 32 のとおりであった。

表32 主な副次評価項目の結果 (有効性解析対象集団)

評価項目	被験者	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4
尿中 異常代謝産物 ^{a)} (mmol/molCr)	ベースライン	3.33	1.84	139.44	2.65
	投与1週時	4.83	7.27	153.54	15.04
	投与3週時	1.23	13.77	160.33	9.11
	投与6週時	2.62	14.15	432.54	12.88
	投与10週時	2.13	34.44	146.26	7.55
	投与14週時	1.71	15.44	8.71	7.97
	投与20週時	2.08	8.98	5.84	22.34
	投与26週時	1.56	14.57	7.72	18.06
	投与50週時	3.86	12.83	13.66	10.58
	投与74週時	3.61	3 30	17.86	5.14
血清中 異常代謝産物 ^{a)} (μ mol/L)	ベースライン	0.50	2.34	36.99	0.18
	投与1週時	1.10	4.28	37.24	2.14
	投与3週時	0.80	10.92	58.47	0.77
	投与6週時	0.80	12.59	79.81	1.67
	投与10週時	0.80	27.92	32.15	1.33
	投与14週時	0.70	15.39	3.56	1.02
	投与20週時	0.80	6.88	1.36	2.26
	投与26週時	0.20	9.08	1.69	2.12
	投与50週時	0.80	7.51	3.85	1.58
	投与74週時	1.12	7.20	12.71	4.03
血清中AST (U/L)	ベースライン	20	28	228	26
	投与1週時	20	19	206	22
	投与3週時	22	21	243	22
	投与6週時	27	22	200	24
	投与10週時	21	21	112	23
	投与14週時	41	21	76	25
	投与20週時	26	20	56	27
	投与26週時	23	21	56	27
	投与50週時	27	23	46	22
	投与74週時	48	20	44	22
血清中ALT (U/L)	ベースライン	10	34	197	21
	投与1週時	11	14	182	13
	投与3週時	11	17	233	12
	投与6週時	12	14	245	11
	投与10週時	11	20	139	12
	投与14週時	19	22	71	11
	投与20週時	14	14	45	15
	投与26週時	15	18	31	14
	投与50週時	17	22	16	9
	投与74週時	26	14	14	10

表32 主な副次評価項目の結果（有効性解析対象集団）（続き）

評価項目	被験者	被験者1	被験者2	被験者3	被験者4
血清中ビタミンD (nmol/L)	ベースライン	59.9	46.2	10.0	56.2
	投与1週時	62.4	46.7	10.0	56.4
	投与3週時	64.9	46.7	10.0	53.9
	投与6週時	69.9	32.7	10.0	56.4
	投与10週時	77.4	33.7	44.9	59.2
	投与14週時	77.4	25.7	79.1	59.9
	投与20週時	74.9	30.7	81.4	53.9
	投与26週時	67.4	29.2	78.1	53.9
	投与50週時	69.9	45.2	53.9	62.4
	投与74週時	69.9	31.7	17.0	48.9

a) 3 β -HSD欠損症患者では3 β -hydroxy- Δ^5 bile acids、 Δ^4 -3-oxoR欠損症患者では Δ^4 -3-oxo-bile-acids

安全性について、有害事象は評価期では4/4例に、継続投与期（投与74週時まで）では3/4例に発現した。発現した有害事象は、評価期においては上咽頭炎2例、ヘルペス性皮膚炎、口腔ヘルペス、季節性アレルギー、低カルシウム血症、湿疹、筋肉痛及び発熱各1例（重複あり）、継続投与期においては頭痛2例、アレルギー性鼻炎、四肢痛、ドライアイ、季節性アレルギー、足部白癬、日光皮膚炎、口腔咽頭痛、関節痛及び上咽頭炎各1例（重複あり）に認められ、副作用は評価期の低カルシウム血症1例のみであった。評価期及び継続投与期（投与74週時まで）に死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

申請者は、本剤の開発の経緯について、以下のように説明している。先天性胆汁酸代謝異常症は、肝臓内でのコレステロールからコール酸等の一次胆汁酸までの生合成経路に関与する酵素のうち、いずれか一つの酵素の遺伝性欠損を病因とするもので、中間代謝物である異常胆汁酸又は胆汁アルコール（異常代謝産物）の肝細胞内蓄積により肝機能障害を生じる常染色体潜性遺伝性疾患である。進行性の胆汁うっ滞、脂溶性ビタミンの吸収不良による神経系の障害、肝硬変や肝不全を呈し、無治療の場合、死亡に至る可能性がある。国内外において、先天性胆汁酸代謝異常症の治療薬としては一次胆汁酸であるコール酸やCDCAの使用実績が長く、臨床研究報告が多数なされている。先天性胆汁酸代謝異常症は極めて希少であり、かつ重篤であることから、プラセボを対照とした検証的試験を実施することは困難であるため、欧州における本剤の開発では新たな臨床試験は実施せず、既存の研究報告等をまとめることで欧州医薬品庁に製造販売承認申請を行い、2013年にOrphacolとして承認を取得した。米国では、本剤とは異なるコール酸を有効成分とする製剤が、非盲検非対照試験に加え、過去の研究報告と開発製剤の使用成績も合わせた評価が行われ、2015年に承認された。現在、欧米ではコール酸は先天性胆汁酸代謝異常症の標準的治療法と位置付けられている。

本邦においてはコール酸製剤は承認されておらず、先天性胆汁酸代謝異常症に対してはCDCAの適応外使用等がなされている。以上の状況から、一般社団法人日本小児栄養消化器肝臓学会及び一般社団法人日本先天代謝異常学会から厚生労働省に対してコール酸の開発要望書が提出され、2018年に開催された第35回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、開発要請がなされた。このような背景から、国内試験として非盲検非対照試験を実施するとともに、欧米における承認申請の際に提出された研究報告や最新の欧米における使用成績の情報等を活用し、コール酸の有効性及び安全性について説明することとした。

機構は、疾患の希少性に加え、コール酸としての先天性胆汁酸代謝異常症に対する国内外の使用実績等を踏まえると、申請者の説明する本剤の開発方針は理解できることから、国内試験に加え、公表文献及び欧米における使用成績等の情報等も踏まえ、本剤の有効性及び安全性の評価を行うこととした。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、国内試験、欧州のデータベース及び公表文献に基づき、以下のよう説明している。

7.R.2.1 国内試験について

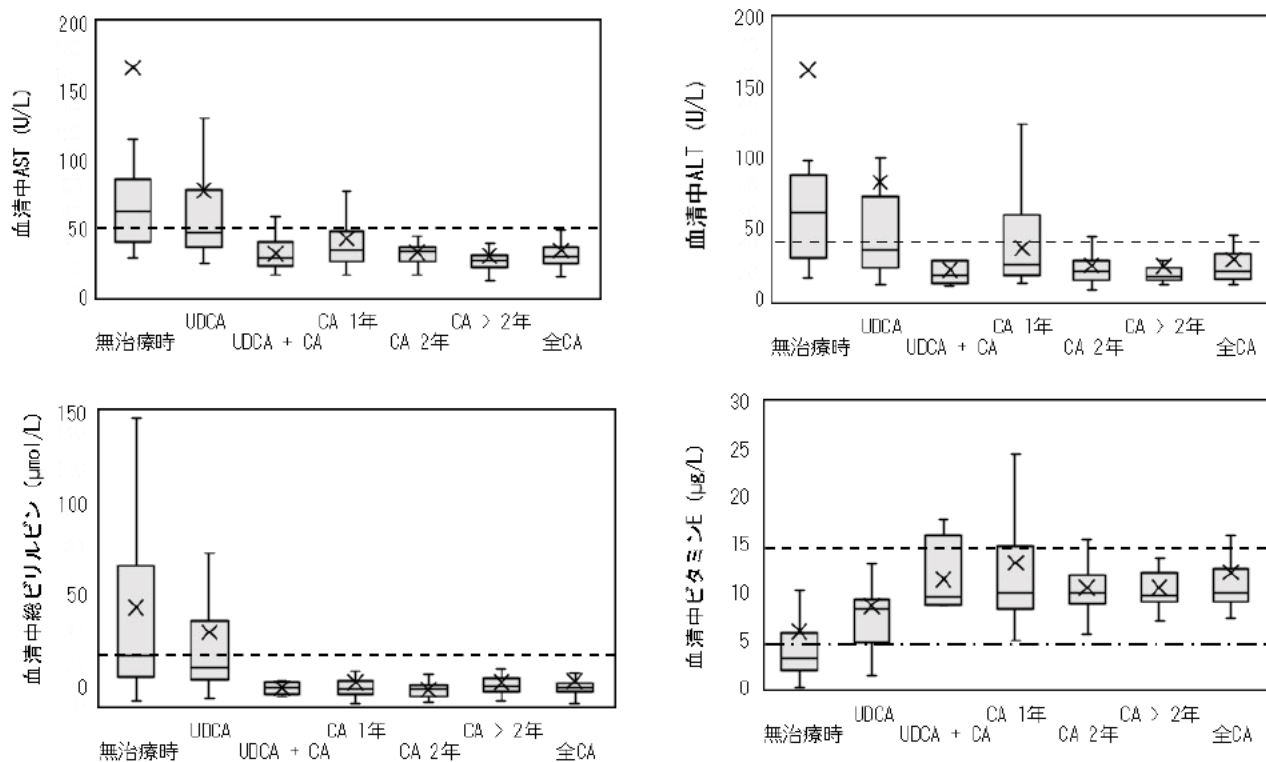
国内試験に組み入れられた4例（ 3β -HSD 欠損症2例及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症2例）の患者背景は表30のとおりであり、全例がCDCAによる前治療を受けていた。

主要評価項目である投与26週時における尿中異常代謝産物の濃度は表31、主な副次評価項目の結果は表32のとおりであった。投与74週間までの尿中の異常代謝産物濃度について、被験者1は本剤投与開始後も低値で推移した。被験者2及び被験者4は、本剤投与開始後に尿中の異常代謝産物濃度がやや上昇したものの、臨床的に問題となるような大きな変動ではなかった。被験者3は尿中の異常代謝産物濃度は本剤投与開始時には高値であったが、投与開始後は顕著な低下を示した。各被験者の血清中の異常代謝産物濃度の推移は、尿中の異常代謝産物濃度と同様の傾向であった。血清中AST、ALT及びビタミンDは、被験者3では本剤投与開始時に異常値を示したが、本剤投与開始以降は改善傾向を示し、他の3例では臨床的に問題となるような大きな変動はなく推移した。

7.R.2.2 欧州のデータベースについて

本剤は、欧州での承認時の規制当局からの指示に基づき、本剤の治療を受けた 3β -HSD 欠損症患者及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症患者のデータをレトロスペクティブ及びプロスペクティブに収集し（データベース名：ORPHABASE）、安全性及び有効性を評価している。本データベースでは1986年10月時点からのデータが収集されており、現在も収集は継続されているが、2021年9月14日データロック時点での解析対象例は■例（ 3β -HSD 欠損症■例、 Δ^4 -3-oxoR 欠損症■例）であった。

3β -HSD 欠損症（■例）について、診断時期は1歳未満が24.1%、1～3歳が24.1%、3～10歳が37.9%、10～15歳が13.8%であった。コール酸の投与歴は5年超が77.4%、15年超は45.2%であった。肝機能検査値（AST、ALT、総ビリルビン）及び血清中脂溶性ビタミン（ビタミンE）濃度の推移は図2のとおりであり、コール酸単独投与によって1年目から正常化し、2年目以降も維持されていた。



破線：正常上限値、長鎖線：正常下限値、×：平均値

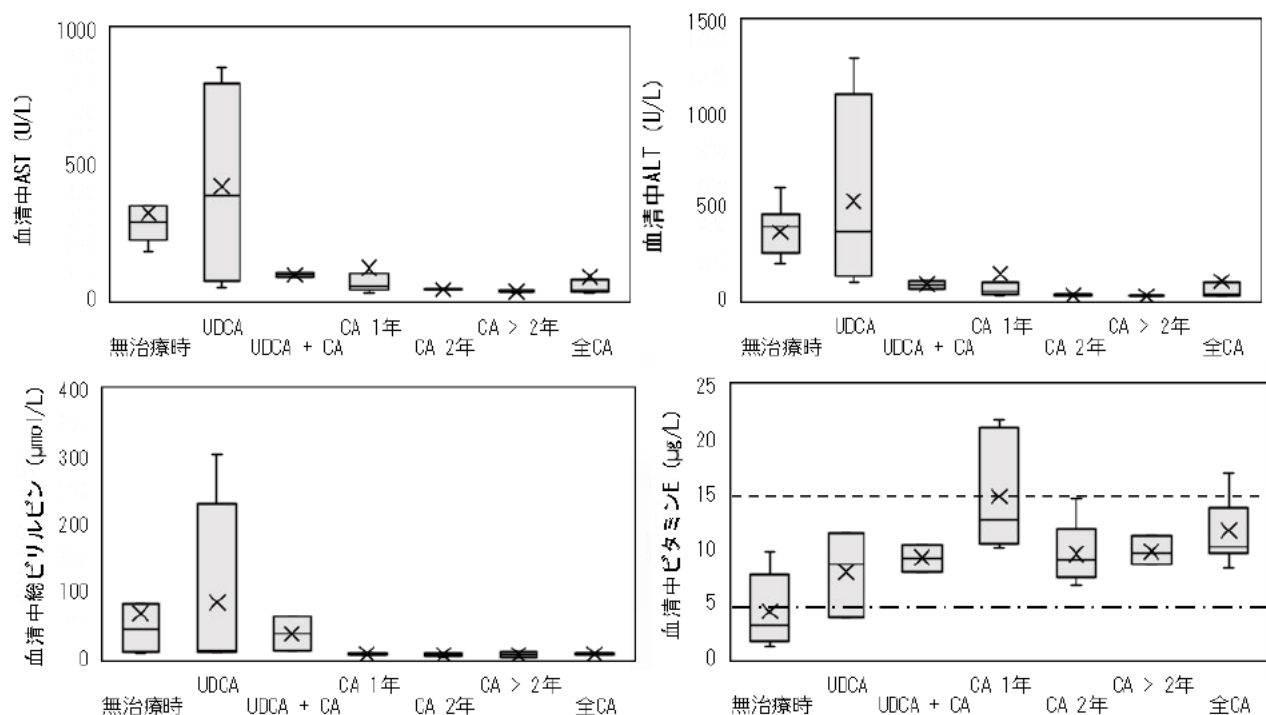
無治療時、UDCA、UDCA+CA、CA：各患者における治療内容（UDCA+CAはUDCAとCAの併用治療）であり、各患者での治療は無治療時、UDCA、UDCA+CA、CAの順（患者により一部の治療はなされていない場合はある）に治療を受けている。

CA 1年は投与1年目、CA 2年は投与2年目、CA>2年は投与2年以降、全CAはCAによる治療期間の集計

なお、各要約統計量は、患者毎及び治療群毎に平均値を算出後、第1四分位値より四分位範囲の1.5倍低い場合又は第3四分位値より四分位範囲の1.5倍高い場合を外れ値として除外してから算出した。

図2 欧州データベースにおける3β-HSD欠損症患者での肝機能検査値及び血清中ビタミンE濃度の推移

Δ⁴-3-oxoR欠損症（■例）について、診断時期はいずれも生後6か月以内であった。コール酸の投与歴は、5年未満が■例、5～10年が■例、20年超が■例であった。症例数が■例と少ないものの、肝機能検査値（AST、ALT、総ビリルビン）及び血清中脂溶性ビタミン（ビタミンE）濃度の推移は図3のとおりであり、3β-HSD欠損症患者と同様の推移を示した。なお、3β-HSD欠損症及びΔ⁴-3-oxoR欠損症のいずれについても、肝移植に至った症例は認められなかった。



破線：正常上限値、長鎖線：正常下限値、×：平均値

無治療時、UDCA、UDCA+CA、CA：各患者における治療内容（UDCA+CAはUDCAとCAの併用治療）であり、各患者での治療は無治療時、UDCA、UDCA+CA、CAの順（患者により一部の治療はなされていない場合はある）に治療を受けている。

CA 1年は投与1年目、CA 2年は投与2年目、CA>2年は投与2年以降、全CAはCAによる治療期間の集計

なお、各要約統計量は、患者毎及び治療群毎に平均値を算出後、第1四分位値より四分位範囲の1.5倍低い場合又は第3四分位値より四分位範囲の1.5倍高い場合を外れ値として除外してから算出した。

図3 欧州データベースにおける Δ^4 -3-oxoR欠損症患者での肝機能検査値及び血清中ビタミンE濃度の推移

7.R.2.3 公表文献について

申請者は、以下のように説明している。コール酸に関しては、古くから基礎から臨床まで多岐にわたり研究が行われており、多数の論文がある。先天性胆汁酸代謝異常症患者に対しコール酸を投与した報告⁹⁾のうち、2000年以降の主な文献は表33のとおりである。

表33 先天性胆汁酸代謝異常症に対するコール酸投与に関する主な文献（2000年以降）

No	文献	欠損症、症例数	コール酸に関する用法・用量	投与/観察期間	コール酸に関する主な記載内容
1	Pediatr Dev Pathol 2004; 7: 315-34	3 β -HSD：40～50例 Δ^4 -3-oxoR：10例 (過去の公表文献のレビュー)	記載なし	記載なし	コール酸は3 β -HSD、 Δ^4 -3-oxoR欠損症に効果がある
2	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43 Suppl 1: S17-22	総説	記載なし	12年以上	単一酵素欠損の先天性胆汁酸代謝異常症の多くはコール酸が有効であり、早期の診断が予後を改善する。コール酸の副作用は認められなかった。
3	Semin Liver Dis 2007; 27: 282-94	総説	記載なし	記載なし	検討が行われた小児病院では20年間以上で8欠損症128例を診断。コール酸は3 β -HSD、 Δ^4 -3-oxoR、AMACR欠損症に有効で早期の診断と治療が重要。
4	J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1833-41	3 β -HSD：16例 (コール酸投与15例)	記載なし	記載なし	診断時に肝硬変が進行していた2例（コール酸投与1例とUCDA投与1例）は肝移植。14例は良好。

⁹⁾ 'cholic acid'又は'orphacol'が含まれる文献を網羅的に検索

表 33 先天性胆汁酸代謝異常症に対するコール酸投与に関する主な文献（2000 年以降）（続き）

No	文献	欠損症、症例数	コール酸に関する 用法・用量	投与/観察期間	コール酸に関する主な記載内容
5	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 61-6	3 β -HSD : 18 例 (コール酸投与 13 例(単 独投与は 1 例))	コール酸 8 mg/kg/ 日 : 1 例 コール酸 7 mg/kg/ 日 + CDCA 7 mg/kg/日 : 5 例 CDCA 7~8 mg/kg/ 日 : 7 例	中央値 3.5 年 (範囲 1~17 年)	1989 年~2005 年に診断された症例 (18 例) 診断時年齢中央値は 1.35 歳 (範囲 8 週~11 歳) 13 例中 12 例が経過良好 (1 例は通 院中断)
6	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 321-6 (米国の申請に用いら れた非盲検非対照試験)	単一酵素欠損 : 54 例 3 β -HSD : 35 例 Δ^4 -3-oxoR : 10 例 CYP27A1 : 5 例 AMACR : 1 例 Others : 2 例 Unknown : 1 例 ZSD : 31 例	10~15 mg/kg/日 (1 回又は 2 回に 分けて服用)	平均観察期間 145 週 (範囲 0 ~545 週)	有効性 : 尿中異常胆汁酸の変化と肝 機能の投与前後の変化 (AST/ALT) のいずれも投与前後で改善 安全性 : 重篤な副作用は認められな かった
7	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 613-20	3 β -HSD : 11 例 Δ^4 -3-oxoR : 3 例 ZSD : 1 例	15 mg/kg/日 (2 回 に分けて服用)	中央値 4.5 年 (範囲 1~11.5 年)	10 例 : 経過良好 3 例 : 効果なし 死亡 : 3 β -HSD1 例、 Δ^4 -3-oxoR1 例 肝移植 : 3 β -HSD 1 例 2 例 : 先天性胆汁酸代謝異常症以外 の死亡 Δ^4 -3-oxoR の 1 例は心筋症 ZSD の 1 例は原疾患の合併症 コール酸の効果は高く、副作用は認 められなかった
8	Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 190	3 β -HSD : 13 例 Δ^4 -3-oxoR : 2 例 (双生児)	平均 6.9 mg/kg (3.4~9.6) 最大投与量 : 500 mg/日	平均 : 21.4 年 (範囲 14.6 ~ 24.1 年)	身体所見及び臨床検査 (血液) : 全 例で正常 肝硬変への進展なし 全例忍容性良好 妊娠 : 5 例 10 件 (正常)
9	J Neurol 2019; 266: 2043- 50	CYP27A1 (CTX) : 12 例	500 mg~750 mg/日	コール酸投与 期間 : 平均 798 日 (範囲 145~ 1311 日)	10 例 : 効果あり 2 例 : 効果なし 副作用は認められなかった
10	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020; 70: 423-9 (No.6 の継続試験)	53 例 単一酵素欠損 41 例 ZSD12 例 継続例 31 例 未治療例 22 例	10~15 mg/kg/日	継続例 : 中央値 1958 日 (範囲 1~2404 日) 未治療例 : 中央値 549 日 (範囲 1~1963 日)	尿中異常胆汁酸と肝機能は未治療 例では投与前後で有意に改善、継続 例では変化なし 重篤な副作用は認められなかった 死亡 : 6 例 単一酵素欠損 2 例 (自殺 1 例、血 栓 1 例) ZSD4 例 (疾患進行 2 例、肝不全 1 例、敗血症 1 例)

なお、表 33 に示された文献で報告された欠損症以外には、CYP7B1 欠損症 1 例に対してコール酸を投与したものの奏効せず、肝移植後に死亡したとの報告がある (J Clin Invest 1998; 9: 1690-703)。

以上の国内試験、欧州のデータベース及び公表文献で得られた結果等を踏まえると、本剤は先天性胆汁酸代謝異常症患者に対して有効であると考えられる。

機構は、7.R.2.1~3 項における申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。国内試験に組み入れられた 3 β -HSD 欠損症及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症の各 2 例については、いずれも CDCA による前治療がなされており、被験者 ■ 以外は、本剤投与開始後の尿中及び血清中の異常胆汁酸濃度は概ね安定して推移し、肝機能検査値 (AST 及び ALT) 及び血清中ビタミン D 濃度も概ね基準値範囲で維持された。また、被験者 ■ は低年齢 (■ ■■■■■) であった症例であり、本剤投与開始後の尿中及び血清中の異常胆汁酸濃度の低

下、肝機能検査値の改善、血清中ビタミン D 濃度の上昇が認められたことから、国内試験においては、本剤の有効性を支持する結果が得られたものと考ええる。欧州のデータベース調査において現時点までに得られている最新の結果からも、3 β -HSD 欠損症患者及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症患者に長期に亘って本剤が投与され、有効性が持続する傾向が認められていることを確認した。また、先天性胆汁酸代謝異常症（主に 3 β -HSD 欠損症及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症）に対してコール酸を投与した結果、有効であったとする報告が多数ある。以上を踏まえると、先天性胆汁酸代謝異常症のうち、3 β -HSD 欠損症及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症に対しては本剤の有効性は期待できると判断して差し支えない。一方で、その他の欠損症については、CYP27A1 欠損症については概ね有効であったとする公表文献が複数認められたものの、CYP7B1 欠損症及び AMACR 欠損症に対してコール酸を投与した報告は各 1 例のみであり、さらに、その他の欠損症に対してコール酸を投与した公表文献は提出されていない。以上も踏まえ、本剤の投与対象とする欠損症については、「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」の項で議論する。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、国内試験、欧州のデータベース及び公表文献に基づき、以下のよう

7.R.3.1 国内試験について

国内試験においては、組み入れられた 4 例では投与 74 週時までに死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、副作用は評価期に発現した低カルシウム血症 1 例のみであった。また、評価期及び継続投与期に 2 例以上に認められた有害事象は上咽頭炎及び頭痛各 2 例であり、時期別の有害事象の発現状況についても検討したが、投与期間が長くなるにつれて有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

7.R.3.2 欧州のデータベースについて

欧州において情報収集されている本剤の治療を受けた 3 β -HSD 欠損症患者及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症患者のデータベース（ORPHABASE）について、2021 年 9 月 14 日データロック時点での解析対象例は 1 例（3 β -HSD 欠損症 1 例、 Δ^4 -3-oxoR 欠損症 0 例）であり、有害事象として非重篤な事象が 11 件報告¹⁰⁾されたが、死亡及び重篤な有害事象¹¹⁾は報告されなかった。2 例以上に認められた有害事象は、そう痒症 3 例であった。

なお、本剤は、欧州において 2013 年 9 月 12 日から 2021 年 9 月 12 日までの 8 年間に 3 β -HSD 欠損症、 Δ^4 -3-oxoR 欠損症、CTX 等に投与されており、推定累積患者曝露量は 375.60 患者・年及び 1 例で、新たな対応が必要となる安全性上の問題は特段報告されていない。

7.R.3.3 公表文献について

先天性胆汁酸代謝異常症患者にコール酸を投与した公表文献を検討した結果⁹⁾、コール酸投与時の有害事象を報告した文献は少なかった。コール酸が投与された患者において長期投与も含めて忍容性が確認されている旨の報告が複数あり（Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 190、J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 43: S17-22、J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 613-20、Pediatr Rep 2017; 9: 7266、J Endocr Soc 2019; 3: 397-

¹⁰⁾ 本剤とは異なるコール酸製剤が投与された期間に発現した事象を含む

¹¹⁾ データベースには未登録であるが、医師からは重篤な事象として 1 例に視力低下が認められた旨が報告されている。

402)、また、CTX患者においては、CDCA投与に比較してコール酸投与時の副作用が少なかったとの報告もなされている (J Inherit Metab Dis 1988; 11: 56-75、J Neurol 2019; 266: 2043-50)。

死亡、重篤な有害事象及び個別の事象について報告されている主な文献は 2 報であり (J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 321-6、J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 613-20)、1 報では 4 例の死亡が報告されているが、いずれも診断時及び治療開始時に末期肝不全を呈していた症例であった。また、同報告において重篤な有害事象が 5 例 6 件認められた旨が報告されているが、詳細は不明であった。その他の 1 報においては 3 例の死亡が報告されているが、2 例は投与開始時に既に肝不全を呈していた症例、1 例は心筋症に続発した心不全により生後 6 カ月で死亡した症例であった。

上記の他、コール酸の投与時期や個別の有害事象等の詳細な記載はないことからコール酸の安全性を評価する上では限界があるものの、以下の報告がある。3 β -HSD 欠損症患者 (15 例) 及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症患者 (2 例) にコール酸を投与した報告 (Gastroenterology 2009; 137: 1310-20、Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 190) では、3 β -HSD 欠損症の小児 4 例においてコール酸の過量投与の徴候 (血清 γ -GTP 上昇、トランスアミナーゼ活性の上昇、総血清胆汁酸濃度の上昇、そう痒症及び下痢) が認められたが、いずれもコール酸を減量した後、すべての肝機能パラメータは回復したとされている。また、3 β -HSD 欠損症患者 1 例において胆石 (胆嚢摘出術を実施) が報告された。その他、3 β -HSD 欠損症患者 10 例、 Δ^4 -3-oxoR 欠損症患者 2 例において、悪心及び嘔吐が認められた旨の報告 (J Pharmacie Clinique 2001; 20: 193-6)、重度の CYP7B1 欠損症患者 1 例においてコール酸を投与したが奏効せず、肝移植後に死亡したとの報告 (J Clin Invest 1998; 9: 1690-703)、重度の CTX 患者 1 例において生後 3 カ月時点で UDCA からコール酸に切り替えたが、多臓器不全により生後 4 カ月で死亡したとの報告 (J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40: 481-6)、AMACR 欠損症患者 1 例において尿路感染症及び好中球減少症が認められたとの報告 (Gastroenterology 2003; 124: 217-2) がある。以上のとおり、公表文献では、死亡例は疾患が進行していた症例であること、コール酸の過剰投与に関連していると考えられる肝機能障害等は減量により回復したことが報告されていた。なお、有害事象のために治療を中断又は中止したとの報告はなかった。

以上の検討の結果から、コール酸に関する文献報告からは安全性上の大きな懸念は認められていないものとする。

7.R.3.4 本剤の薬理作用が関連する有害事象について

本剤の薬理作用等から懸念される有害事象として、肝機能障害及び胆石症が想定される。

肝機能障害については、コール酸の過剰摂取により長期にわたり胆汁酸濃度が上昇すると、肝機能異常 (γ -GTP 及びトランスアミナーゼ活性の増加) が生じる可能性がある。先天性胆汁酸代謝異常症による肝機能障害との鑑別が必要になるが、一般的に未治療の患者では γ -GTP が低いため、 γ -GTP の増加がコール酸による肝機能障害の指標となり、血清胆汁酸濃度の上昇と併せることで、本剤の過剰投与により生じた副作用であるのか、あるいは原疾患によるものかを判別することが可能である。したがって、添付文書においては、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、必要に応じて用量調整を行う旨等を注意喚起する予定である。

胆石症については、高コレステロール食を摂取させ、コール酸を投与したげっ歯類で胆石の発生が観察されており、また、DCA による胆汁の濃縮は、胆汁コレステロール過飽和を介して、胆石形成を促進する可能性がある。一方で、コール酸合成の欠損による一次胆汁酸の減少によってもコレステロール過飽和及び胆石核形成が生じる可能性があり、さらに先天性胆汁酸代謝異常症では胆石発生の危険因子である胆汁うっ滞を有し (Bile Acids: Toxicology and Bioactivity, RSC Publishing; 2008. P141-56)、未治療の

3 β -HSD 欠損症患者において胆石を有していたとの報告（Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 190）もある。本剤投与中に胆石が発生した報告として、3 β -HSD 欠損症の 1 例で胆嚢切除に至った胆石の報告がある（「7.R.3.3 公表文献について」の項を参照）ことから、添付文書において副作用として情報提供するとともに製造販売後も発現状況を注視し、情報収集する。

機構は、7.R.3.1～4 項における申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。国内試験においては、重篤な有害事象及び投与中止に至る有害事象は認められておらず、安全性について臨床的に懸念される結果は得られていない。また、欧州データベースや公表文献においても、年余に亘る長期的な投与がなされた症例も含めて大きな懸念は認められていない。本剤の薬理作用から過剰投与となった際に発現が懸念される肝機能障害について、投与中は肝機能や胆汁酸をモニタリングし、必要に応じて用量調整を行う旨等を注意喚起するとの申請者の対応は適切と考える。胆石症については、疾患に起因して生じる可能性もある一方で、作用機序を考慮すると本剤投与により発現する可能性も否定できない。したがって、発現が懸念される事象として添付文書に記載するとともに、製造販売後調査等において引き続き検討することが適切と考える。以上を踏まえ、適切な注意喚起を行うことを前提に本剤の安全性は許容可能と考える。ただし、国内試験に組み入れられた患者数は極めて限られていることから、製造販売後において本剤の安全性に関して引き続き情報収集する必要がある。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。先天性胆汁酸代謝異常症は、胆汁酸生合成経路の先天性酵素欠損に起因し中間代謝物である異常胆汁酸もしくは胆汁アルコールの肝細胞蓄積により肝機能障害を生じる疾患であり、進行性の神経系疾患、脂溶性ビタミン欠乏症等を引き起こし、未治療の場合、肝硬変及び肝不全により死亡に至るおそれがある。本邦において、先天性胆汁酸代謝異常症に関する効能・効果を有する薬剤は承認されていないが、国内外において先天性胆汁酸代謝異常症の治療薬としてコール酸の使用実績が蓄積されており、欧米においてもコール酸は先天性胆汁酸代謝異常症の標準的治療法と位置付けられている。したがって、本剤を本邦の医療現場へ早期に提供することが必要である。

胆汁酸生合成経路の酵素として現在 15 種類以上確認されているが、これまでに確定診断症例として報告がある欠損症は表 34 のとおりである。

表 34 胆汁酸生合成経路の先天性酵素欠損に起因する先天性胆汁酸代謝異常症と本剤の投与の適否

欠損症	本剤の投与の適否
3 β -HSD 欠損症	適
Δ^4 -3-oxoR 欠損症	適
CYP7B1 (oxysterol 7 α -hydroxylase) 欠損症	適
CYP7A1 (cholesterol 7 α -hydroxylase) 欠損症	適
CYP27A1 (sterol 27-hydroxylase) 欠損症 (脳腱黄色腫症、CTX)	適
AMACR (α -methylacyl-CoA racemase) 欠損症	適
ACOX2 (acyl-CoA Oxidase II Deficiency) 欠損症	適
DBP (D-bifunctional protein) 欠損症	適
SCPx (sterol carrier protein X) 欠損症	適
ABCD3 (70-kDa peroxisomal membrane protein) 欠損症	適
BAAT (bile acid-CoA: amino acid N-acyltransferase) 欠損症	否
BACL (bile acid-CoA ligase) 欠損症	否

本剤の作用機序の一つは、コレステロールから胆汁酸を生合成するまでの代謝経路のうち、classical pathway における最初のステップである CYP7A1 に対して負のフィードバック制御をかけることにより、それ以降の合成経路の反応も停止させ、毒性のある中間代謝産物の生成を抑制することである。また、

酵素欠損により合成されない最終産物であるコール酸を外部から補充することにより、本来の胆汁酸の機能である、胆汁うっ滞の改善作用や脂質及び脂溶性ビタミンの吸収促進作用を回復させる。これらの作用機序はコレステロールから胆汁酸を生合成するまでの代謝に関わる酵素のいずれの欠損症においても共通している。したがって、本剤はコレステロールから胆汁酸合成までの代謝経路のうち、classical pathway に関与するいずれの酵素の欠損症に対しても治療効果を有することが期待される。CYP7A1 欠損症については、CYP7A1 自体が欠損していることから CYP7A1 に対する負のフィードバック制御については作用機序として寄与しないものの、脂質及び脂溶性ビタミンの吸収促進作用を介する有効性は期待できる。また、コレステロールから胆汁酸を生合成するまでの代謝経路のうち、acidic pathway に関与する酵素として CYP27A1 及び CYP7B1 があるが、CYP27A1 は classical pathway にも関与する酵素である。CYP7B1 欠損症については、acidic pathway における最初の反応では、コレステロールが CYP27A1 により 27-hydroxycholesterol に代謝されるが、コール酸により CYP27A1 が抑制され、中間代謝物の生成を抑制する可能性があり、胆汁酸としてのその他の作用（胆汁うっ滞の改善作用、脂質及び脂溶性ビタミンの吸収促進作用）も期待できることから、CYP7B1 欠損症に対しても本剤により一定の効果は期待できるものとする（「3.R.1 薬理作用について」の項を参照）。一方で、BAAT 及び BACL は生成された胆汁酸のアミノ酸（グリシン、タウリン）抱合を担うため、これらの欠損症では非抱合型コール酸の生合成までは代謝が正常に進む。したがって BAAT 欠損症及び BACL 欠損症では本剤の投与による治療効果は期待できないことから、本剤の投与対象から除外する旨を添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。実施された臨床試験において、本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能である（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項を参照）。本邦において、先天性胆汁酸代謝異常症に関する効能・効果を有する薬剤は承認されていないこと、コール酸は当該疾患に対して長年に亘る使用実績が蓄積されており、海外では標準的治療法とされていることも踏まえると、本剤を医療現場に提供する意義はあるものとする。

効能・効果について、国内試験に組み入れられた胆汁酸生合成経路の先天性酵素欠損に起因する先天性胆汁酸代謝異常症は 3 β -HSD 欠損症及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症のみであり、欧州データベースや公表文献においてもコール酸の投与が報告された主な欠損症はこの 2 つの欠損症であった。上記以外の欠損症については、投与経験は限られる又は投与された報告は確認できなかったものの、本剤の薬理作用を考慮すると、CYP7A1 及び CYP7B1 欠損症を含め、胆汁酸生合成経路のいずれの酵素の欠損症であっても、本剤投与により一定の有効性は期待できるものと推察される。以上に加え、各欠損症の希少性も考慮すると、効能・効果としては、個別の酵素欠損の欠損症を明示するのではなく「先天性胆汁酸代謝異常症」と設定することが適切と考える。一方で、各欠損症のうちアミノ酸抱合を担う BAAT 欠損症及び BACL 欠損症についてはコール酸の生合成までは代謝が正常に進むことから、本剤の作用機序を考慮すると有効性は期待できない。したがって、これらの欠損症については本剤による有効性は期待できない旨を添付文書において注意喚起することが適切である。本剤の投与対象とする欠損症の範囲の妥当性、効能・効果及び関連する注意喚起の具体的な記載については、専門協議の議論も踏まえて判断する。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。コール酸は、欧米においては先天性胆汁酸代謝異常症の治療薬としての使用実績が長く、古くから臨床研究が行われ、経験的に用法・用量が確立されてきた。本剤

の海外における承認用量の設定も過去のコール酸の治療経験に基づくものであり、公表文献で報告されているコール酸の投与量は、体重当たりの投与量として概ね 5~15 mg、1 日あたりの投与量として概ね 50~500 mg の範囲であった（Gastroenterology 2009; 137: 1310-20, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 61-6, Pediatr Int 2000; 42: 685-8）。また、欧州における本剤の用法・用量も、1 日量として 5~15 mg/kg（最小 50 mg、最大 500 mg）と規定されていることから、国内試験においても、欧州における用法・用量と同様の設定とした。

開始用量について、国内試験では治験担当医が患者の状態を考慮して決定したが、副作用を避けるため低用量から開始した症例や、前治療の CDCA の用量を考慮し同程度の用量から開始した症例も認められている（表 30）。一方で、公表文献によると、開始用量は概ね 10~15 mg/kg/日、維持用量は概ね 5~8 mg/kg/日であり（Gastroenterology 2009; 137: 1310-20, Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 190）、最初に十分量を投与し徐々に減量する傾向があった。以上のとおり、用量の設定に際しては個々の患者の状態を観察し個別に調整することが重要であり、開始用量に関して一律に推奨できる用量はないものとする。

最大投与量については、1 日あたりの一次胆汁酸合成量がおおよそ 500 mg であるとされており、欧州における本剤の 1 日最大投与量は 500 mg と設定されている。これまでに 3 β -HSD 欠損症及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症患者において、上限が 500 mg のために有効性が欠如したという事例は報告されていない。したがって、国内試験でも最大用量は 500 mg と設定し、結果として 1 例において 500 mg が投与され、有効性及び安全性に特段の懸念は認められなかった。一方で、欧州では本剤の投与対象とする個別の欠損症としては明記されていない CTX については、コール酸として 750 mg/日の治療実績が多く報告されており、安全性上の問題は指摘されていない。また、本剤の最新の PSUR（2021 年 9 月 12 日データロック）では、1 日投与量が 500 mg 超の患者が 3 例（3 β -HSD 欠損症 2 例で 600 mg/日、CTX 1 例で 750 mg/日）認められたが、いずれの症例でも有害事象の報告はなかった。その他、家族性 IV 型高脂血症では、主な胆汁酸トランスポーターである ASBT の発現低下による腸管胆汁酸吸収不良を起こすことがある（J Lipid Res 1995, 36; 96-107, J Lipid Res 2000, 41; 1384-9）ことから、本剤の欧州の添付文書では当該疾患を有する患者では 500 mg を超える投与が必要とされる場合がある旨が記載されており、実際に 600 mg/日の使用実績が確認されている。1 日あたりの一次胆汁酸合成量には個体間で差があり 500 mg を超える患者も存在する可能性があること、先天性胆汁酸代謝異常症は遺伝子欠損の種類や損傷の度合いにより症状も様々であること等を考慮すると、十分な有効性を得るために 500 mg を超える用量が必要な場合がある。安全性に関しては、本剤が過量投与された場合に懸念される主な事象は肝機能障害であるが、肝機能障害はモニタリングが可能であることから、500 mg 超を投与する場合であっても、個々の患者の状態を注意深く観察することにより、安全に治療を行うことが可能と考える。これらの状況を踏まえると、用法・用量においては 1 日最大投与量の目安として 500 mg と提示することが適切と考える。

投与タイミングについては、コール酸は生体内では食事中に生成・分泌されることから、海外では食事中の服用が推奨されており、国内試験でも食事とともに投与としたことから、用法・用量においても同様の設定を行うことが適切である。

投与回数について、欧州においては「朝及び/又は夕方の毎日ほぼ同じ時間に食物と一緒に服用する」と設定されており、投与回数の上限は 2 回とされている。一方で、成人患者については投与回数の上限を 2 回と規定することに大きな支障はないものの、本剤は胆汁酸製剤で苦みが強く、乳児や幼児の場合は 1 回に多量を服用することが困難な場合も想定されることから、授乳や離乳食、食事と共に小分けにして服用せざるを得ない場合もあるものと考えられる。したがって、本邦の用法・用量においては、投

与回数の上限は規定せず、1日量を食事に合わせて適宜分割投与できるよう、1～数回に分けると規定することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。先天性胆汁酸代謝異常症に対しては長年のコール酸の使用実績が蓄積されており、国内試験の用法・用量を、欧州において設定された本剤の用法・用量に準じて設定したことは理解できる。国内試験において本剤の忍容性と有効性に大きな問題はなかったことも考慮すると、通常の1日用量として5～15 mg/kgと設定することは問題ないとする。

1日最大投与量については、国内試験では欧州における本剤の用法・用量に準じて500 mgと規定されており、500 mgが投与された症例において有効性と安全性に問題はなかった。一方で、欧州では本剤の投与対象とする個別の欠損症としては明記されていないもののCTX患者に対して750 mg/日までの投与経験が報告されており、また、3 β -HSD欠損症に対しても500 mgを超えて投与された症例が確認されている。限られた症例の情報ではあるものの、500 mgを超えた投与について現時点では安全性上の問題は報告されていないこと、過量投与時に懸念される肝機能障害についてはモニタリング可能であること等も考慮すると、医師が個々の患者の肝機能等を確認しながら用量調整を行うことを前提に、用法・用量としては1日最大投与量を500 mgと規定しないことも一案と考える。ただし、その場合であっても、通常は1日最大投与量として500 mgまでの範囲で用量調節が可能であること、及び本剤の1日投与量として報告されている用量の上限について情報提供した上で、効果が認められない場合には漫然と投与しない旨を注意喚起する必要がある。

投与回数については、本剤は欧州においては1日1回又は2回と規定されており、国内試験においても1日1回もしくは2回に分けて投与されていたものの、申請者の説明を踏まえると1日に2回超に分割して投与する必要性が生じる可能性があることも理解できる。したがって、用法・用量として1～数回に分けて投与する旨の規定とすることは差し支えないと考えるが、国内試験における投与回数の規定については添付文書等で情報提供することが適切と考える。投与タイミングについては、通常、コール酸は生体内において食事中に生成・分泌されることを踏まえると、国内試験及び欧州における規定と同様に、用法・用量において食事中に服用と設定することが適切である。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、日本人での本剤の投与経験が極めて限られていることから、製造販売後調査として本剤が投与された全症例を対象に使用成績調査（登録期間：8年、観察期間：1年以上、最大9年間）を実施し、患者背景（欠損症、前治療薬を含む）、本剤の投与量及び投与状況、安全性（有害事象等）、有効性（異常胆汁酸濃度、肝機能検査）等について情報収集すると説明している。

機構は、先天性胆汁酸代謝異常症は希少な疾患であり、国内試験の症例数も極めて限られていることから、本剤が投与された全症例を対象に製造販売後調査を実施すると説明している申請者の方針は適切であり、申請者の提示する使用成績調査計画についても概ね適切と考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の先天性胆汁酸代謝異常症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は先天性胆汁酸代謝異常症において欠乏する一次胆汁酸であるコール酸を有効成分とする製剤であり、先天性胆汁酸代謝異常症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 2 月 16 日

申請品目

[販 売 名]	オフアコルカプセル 50 mg
[一 般 名]	コール酸
[申 請 者]	株式会社レクメド
[申請年月日]	令和 4 年 7 月 13 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内試験に組み入れられた 4 例について、本剤投与開始後の尿中及び血清中の異常胆汁酸濃度は概ね低値で安定して推移し、肝機能検査値 (AST 及び ALT) 及び血清中ビタミン D 濃度も概ね基準値範囲で推移していた。欧州のデータベース調査では、先天性胆汁酸代謝異常症患者に対して本剤が年余に亘り投与され、有効性が持続する傾向が認められており、公表文献においても、先天性胆汁酸代謝異常症患者に対してコール酸を投与した結果、有効であったとする報告が多数なされている。以上を踏まえると、先天性胆汁酸代謝異常症のうち、国内試験、欧州データベース及び公表文献において一定程度の投与経験が集積している 3 β -HSD 欠損症及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症に対して本剤の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- 国内試験において CDCA から本剤へ切り替えた後に異常胆汁酸濃度が一過性に上昇した症例が認められていることから、国内試験の症例における CDCA 及び本剤の投与量や異常胆汁酸濃度の推移について医療現場に情報提供するとともに、製造販売後調査において CDCA からの切替え例について情報収集することが適切である。

以上を踏まえ、機構は、国内試験で得られた上記に関する情報等を医療現場に提供し、製造販売後調査においても情報収集するよう申請者に対応を求め、申請者により適切に対応がなされたことを確認した。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内試験においては、重篤な有害事象及び投与中止に至る有害事象は認められておらず、また、欧州データベースや公表文献においても、年余に亘り投与がなされた症例も

含めて安全性について臨床的に懸念される結果は認められていない。また、本剤の薬理作用から肝機能障害が発現する可能性はあるが、投与中は肝機能や胆汁酸をモニタリングし、必要に応じて用量調整を行うことで安全性は許容可能と判断した。ただし、国内試験に組み入れられた患者数は極めて限られていることから、製造販売後において本剤の安全性に関して情報収集することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。本邦においては、先天性胆汁酸代謝異常症に関する効能・効果を有する薬剤は承認されておらず、コール酸は海外において先天性胆汁酸代謝異常症に対し長年に亘る使用実績があり、標準的治療法とされていることを考慮すると、本剤を国内の医療現場にも提供する意義はある。効能・効果に関して、国内試験に組み入れられた先天性胆汁酸代謝異常症は 3 β -HSD 欠損症及び Δ^4 -3-oxoR 欠損症のみであり、欧州データベースや公表文献においてコール酸の投与が報告された主な欠損症もこの 2 つであった。その他の欠損症については、投与経験は限られる又は投与された報告は確認できなかったものの、本剤の薬理作用を考慮すると、胆汁酸生合成経路のいずれの酵素の欠損症であっても本剤投与により一定の有効性は期待できるものと推察される。以上に加え、各欠損症の希少性も考慮すると、本剤は、先天性胆汁酸代謝異常症に対する治療薬として位置付けることは可能であり、効能・効果は、「先天性胆汁酸代謝異常症」と設定することが適切である。ただし、各欠損症のうちコール酸のアミノ酸抱合を担う BAAT 欠損症及び BACL 欠損症については、発症機序と本剤の作用機序を踏えると、有効性は期待できないことから、これらの欠損症については本剤による有効性は期待できない旨を添付文書において注意喚起することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように変更するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

先天性胆汁酸代謝異常症

[効能又は効果に関連する注意]

一次胆汁酸のアミノ酸抱合不全をきたす以下の欠損症は本剤の効果は期待できない。

- ・ bile acid-CoA: amino acid N-acyltransferase (BAAT) 欠損症
- ・ bile acid CoA ligase (SLC27A5, BACL) 欠損症

1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。先天性胆汁酸代謝異常症に対しては長年のコール酸の使用実績が蓄積されており、国内試験の用法・用量を、欧州における本剤の用法・用量に準じて設定したことは理解できる。国内試験において本剤の忍容性及び有効性に大きな問題は認められなかったことも考慮すると、通常の 1 日用量として 5~15 mg/kg と設定することは可能である。

1 日最大投与量については、国内試験では欧州における本剤の用法・用量に準じて 500 mg と規定されており、500 mg が投与された症例において有効性及び安全性に大きな問題は認められなかった。一方で、公表文献では CTX 患者に対して 750 mg/日までの投与経験が報告されており、また、3 β -HSD 欠損症に

対しても 500 mg を超えて投与された症例が確認され、安全性上の問題は報告されていない。過量投与時に懸念される事象である肝機能障害についてはモニタリング可能であること等も考慮すると、医師が個々の患者の肝機能等を確認しながら用量調整を行うことを前提に、用法・用量としては 1 日最大投与量を 500 mg と規定しないことも可能と考える。ただし、通常は 1 日 500 mg までの範囲で用量調節が可能であること、及び本剤の 1 日投与量として報告されている最大用量について情報提供し、効果が認められない場合には漫然と投与しない旨を注意喚起する必要がある。

投与回数については、本剤は欧州においては 1 日 1 回又は 2 回と規定されており、国内試験においても 1 日 1 回もしくは 2 回に分けて投与されていたものの、乳幼児においては 1 日に 2 回超に分割して投与する必要性が生じる可能性があるとの申請者の説明も理解できる。したがって、用法・用量として 1 ～数回に分けて投与すると規定することは差し支えないと考えるが、国内試験における投与回数の規定については添付文書等で情報提供することが適切である。投与タイミングについては、通常、コール酸は生体内において食事中に生成・分泌されることを踏まえると、国内試験及び欧州における規定と同様に、用法・用量において食事中に服用と設定することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された上で、以下の意見が出された。

- 投与回数については、薬物動態学的又は薬力学的な利点等の理由がない場合は、一般的にはアドヒアランスの観点からは少ない方が適当とされていることから、基本的には 1 日 1 回又は 2 回に分けて投与とし、乳幼児等ではより頻回に分割して投与することが可能であることが理解されるよう、注意喚起を行うことが適切である。
- 本剤の投与対象には乳幼児が含まれることから、国内試験で実施されていた脱カプセルも含めた具体的な服用方法について、情報提供資材等にて医療現場に対して情報提供することが適切である。

専門協議での議論を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を以下のように設定するとともに、国内試験で実施された具体的な服用方法について医療現場に対して情報提供することが適切であると判断し、申請者に再考を求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

通常、コール酸として 1 日量 5～15 mg/kg を 1 回又は数回に分けて食事中に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減すること。

[用法及び用量に関連する注意]

- 通常、本剤は 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて投与するが、乳幼児等では必要に応じて 1 日 3 回以上に分けて投与できる。なお、投与の時間帯は原則一定とすること。
- 定期的に肝機能 (AST、ALT、 γ -GTP 等) や総胆汁酸濃度等を確認し、用量調整を行うこと。また、必要に応じて、血清又は尿中の胆汁酸分画 (コール酸や胆汁酸異常代謝産物を含む) の濃度も確認すること。
- 投与量の決定に際しては、以下の点も考慮の上で、各患者に対して適切な用量を決定すること。
 - 通常は 1 日投与量として 500 mg までの範囲で用量調整が可能である。1 日投与量として 500 mg を超える用量を投与する場合には肝機能 (AST、ALT、 γ -GTP 等) や総胆汁酸濃度等を確認すること。
 - 先天性胆汁酸代謝異常症患者に対して 1 日 750 mg を超える投与経験は報告されていない。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 35 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 36 及び表 37 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・肝機能障害	・胆石症 ・悪性腫瘍	・長期投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・長期投与時の有効性		

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査（全例調査）	・一般使用成績調査（全例調査）	・市販直後調査による情報提供

表 37 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下での安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	先天性胆汁酸代謝異常症患者
観察期間	本剤の投与開始から調査期間終了まで（少なくとも 1 年間（最長 9 年間））
予定症例数	本剤が投与された患者全症例
主な調査項目	患者背景、投与状況、有害事象、異常胆汁酸濃度、肝機能検査等

1.6 製剤の有効期間の設定及び製剤の品質について

申請者は、製剤の有効期間について、以下のように説明した。12 カ月までの長期保存試験成績が得られていた 1 ロットについて、24 カ月時点の試験成績が得られ、既に成績が得られていた 2 ロットの 24 カ月時点と同様に、結果は安定であった。したがって、製剤の有効期間について、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム及びアルミニウム箔）で包装し、25℃以下で保存するとき、24 カ月と設定する。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

機構は、提示された製剤の有効期間を設定することは可能であり、提出された資料から、製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量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。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

先天性胆汁酸代謝異常症

[用法・用量]

通常、コール酸として1日量5～15 mg/kgを1回又は数回に分けて食事中に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減すること。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABCD3	70-kDa peroxisomal membrane protein	－（該当なし）
ACOX2	Acyl-CoA Oxidase II	アシル CoA オキシダーゼ 2
ACF	Aberrant crypt foci	異常腺窩巢
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMACR	α -Methylacyl-CoA racemase	α -メチルアシル CoA ラセマーゼ
ASBT	Apical-dependent bile acid transporter	頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BAAT	Bile acid-CoA: amino acid N-acyltransferase	胆汁酸 CoA: アミノ酸 N-アシルトランスフェラーゼ
BACL	Bile acid-CoA ligase	胆汁酸 CoA リガーゼ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸排出ポンプ
CDCA	Chenodeoxycholic acid	ケノデオキシコール酸
Cr	Creatinine	クレアチニン
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
CYP7/CYP7A/CYP7A1	Cholesterol 7 α -hydroxylase	コレステロール 7 α -ヒドロキシラーゼ
CYP27/CYP27A1/CYP27	Sterol 27-hydroxylase	ステロール 27 ヒドロキシラーゼ
CYP7B/CYP7B1	Oxysterol 7 α -hydroxylase	オキシステロール 7 α -ヒドロキシラーゼ
CYP8B/CYP8B1	Sterol 12 α -hydroxylase	ステロール 12 α ヒドロキシラーゼ
D-Bil	Direct bilirubin	直接ビリルビン
DBP	D-bifunctional protein	D-二頭酵素
DCA	Deoxycholic Acid	デオキシコール酸
FTR	Fractional turnover rate	代謝回転率
FXR	Farnesoid X receptor	ファルネソイド X 受容体
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCA	Glycocholic acid	グリココール酸
GC/MS	Gas chromatography/Mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析
GCDCA	Glycochenodeoxycholic acid	グリコケノデオキシコール酸
GDCA	Glycodeoxycholic acid	グリコデオキシコール酸
γ -GTP	Gamma glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ
GUDCA	Glycoursodeoxycholic acid	グリコウルソデオキシコール酸
GW4064	－（該当なし）	FXR リガンド
HEK293	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル補酵素
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSD3B7	3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -steroid oxidoreductase	3 β ヒドロキシ- Δ^5 -C ₂₇ -ステロイドオキシドレダクターゼ
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル

K _m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
LCA	Lithocholic acid	リトコール酸
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD ₅₀	Lethal dose, 50%	50%致死量
LRH-1	Liver receptor homolog 1	肝受容体相同体 1
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク質
MDCK	Madin-darby Canine Kidney	－（該当なし）
MF	Master file	原薬等登録原簿
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MRP	Conjugate export pump	－（該当なし）
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement/Effect Spectroscopy	核オーバーハウザー効果スペクトル測定法
NTCP	Na ⁺ /taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PTP	Press through packaging	－（該当なし）
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SCPx	Sterol carrier protein X	ステロールキャリアプロテイン X
SD	Sprague-Dawley	－（該当なし）
SHP	Short heterodimer partner	－（該当なし）
TBA	Total bile acid	総胆汁酸
T-Bil	Total bilirubin	総ビリルビン
TCA	Taurocholic acid	タウロコール酸
TCDCa	Taurochenodeoxycholic acid	タウロケノデオキシコール酸
TDCA	Taurodeoxycholic acid	タウロデオキシコール酸
TLCA	Taurolithocholic acid	タウロリトコール酸
TUDCA	Tauroursodeoxycholic acid	タウロウルソデオキシコール酸
UDCA	Ursodeoxycholic acid	ウルソデオキシコール酸
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
ZSD	Zellweger spectrum disorder	ツェルウェーger症候群
V _{max}	Maximum velocity	最大反応速度
3β-HSD	3β-Hydroxy-Δ ⁵ -C27-steroid oxidoreductase	3β-ヒドロキシ-Δ ⁵ -ステロイドデヒドロゲナーゼ
Δ ⁴ -3-oxoR	Δ ⁴ -3-Oxosteroid-5β-reductase	Δ ⁴ -3-オキソステロイド-5β-リダクターゼ
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	オフアコルカプセル