オファコルカプセル 50 mg
に関する資料

第 1 部：申請書等行政情報及び添付文書
に関する情報

1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、株式会社レクメドに帰属するものであります。当該情報を適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

株式会社レクメド

目次

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯....3
1.5.1 開発に至った背景....3
1.5.1.1 緒言....3
1.5.1.2 予定適応症....3
1.5.2 開発計画....3
1.5.2.1 品質に関する試験の概略....4
1.5.2.2 非臨床試験の概略....6
1.5.2.3 臨床試験の概略....6
1.5.2.4 開発の経緯図....6
1.5.3 参考文献....7

図表目次

表 1.5-1 本剤 コール酸 50 mg 硬カプセル剤の定性的及び定量的組成 4
表 1.5-2 長期安定性試験データサンプリング計画 5
表 1.5-3 開発の経緯 6

1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　開発に至った背景

1.5.1.1　緒言

2.5 緒言に記載した。

1.5.1.2　予定適応症

先天性胆汁酸代謝異常症（IEBAS）

1.5.2　開発計画

先天性胆汁酸代謝異常症（以下、本疾患）は、極めて希少な疾患であり、また無治療の場合、死亡に至る可能性のある重篤な疾患である。先天性胆汁酸代謝異常症の治療薬としてはコール酸、ケノデオキシコール酸をはじめとする一次胆汁酸の使用実績が長く、古くから臨床研究報告が多数報告されており、経験的に有効性及び安全性が確認されてきた歴史がある。中でもコール酸は、有効性及び安全性に優れているとされ、欧米においてはフランスのCTRS 社がコール酸の医薬品としての開発に着手した。

本疾患は患者数が極めて少ない上に重篤なことから、比較対照を設けた前向きの試験による検証的臨床試験を実施することは極めて困難であるために、欧州での本剤の開発においては臨床試験を実施せず、過去の研究報告データの網羅的収集と評価結果をまとめ、欧州医薬品庁（European Medicines Agency、EMA）に製造販売承認の申請を行い、2013 年に医薬品（商品名 Orphacol、以下「本剤」）として承認を取得した。

また、米国において同一の有効成分であるコール酸製剤（商品名 Cholbam、米国 Asklepion Pharmaceuticals 社）が開発されたが、検証的臨床試験の実施が困難なため、本剤と同様に過去の研究報告データの網羅的収集を行い、開発製剤の使用成績も合わせた評価を行い、本剤と同様の用法・用量にて、「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」を適応として、2015 年に米国 FDA による承認を取得している(United States Food and Drug Administration. 2015)。

現在、コール酸は、先天性胆汁酸代謝異常症に対して有効性及び安全性が確立された治療法として、欧米では標準的治療法とされている（(Gonzales, et al., 2009); (Setchell & O'Connell, 2007); (Sundaram, et al., 2008); (Gonzales, et al., 2018)）。一方、わが国ではコール酸が医薬品として承認されておらず、ケノデオキシコール酸の適応外使用に頼らざるを得ない状況であり、関連学会からも早期開発の要望書が提出されているように、早期に製造販売承認を取得し臨床現場に届けることが重要である。

こうした背景から、本剤の迅速な国内開発を進める上で、欧米において承認申請に供された研究報告及び最新の欧米における使用成績等の情報を最大限に活用し、有効性・安全性の評価を行うことは概ね可能であり、また合理的であると考えている。なお、日本人におけるコール酸の使用実績に関する情報が乏しいことから、ケノデオキシコール酸の治療継続によ

り経過観察中の患者及び無治療の患者を対象とした非盲検、非無作為化、非対照、多施設共同試験（第Ⅲ相試験）を実施し、日本人の本剤使用データを取得することとした。

既に、申請者は、医薬品医療機器総合機構との間で20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を終了し、さらその結果を踏まえ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を終了して、治験実施計画書の内容に関して、医薬品医療機器総合機構との相談を完了した。

その後、医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえた第Ⅲ相臨床試験を20[redacted]年[redacted]月に開始し、当該国内第Ⅲ相臨床試験の投与26週時点の有効性と安全性データを含む中間総括報告書を評価資料とし、非臨床試験も含めた研究報告及び市販後使用実績データを参考資料として申請試験データパッケージを構成し、本剤の製造販売承認申請を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った。なお、国内第Ⅲ相試験に関しては[redacted]相談の中で[redacted]との助言を受けており、今般、長期投与時（継続投与期 投与74週まで）の評価結果として更新し、提出することとした。

1.5.2.1　品質に関する試験の概略

3β-HSD欠損症及びΔ⁴-3-oxoR欠損症をはじめとするIEBASの治療におけるコール酸に関するデータは、30年以上前から世界中で公開されている。

本剤50 mg製剤は、最初は3β-HSD欠損症又はΔ⁴-3-oxoR欠損症による一次胆汁酸合成における先天性異常の治療のためにBicêtre Hospitalの薬局及びパリ病院の中央薬局（Agence Générale des Equipements et Produits de Santé、AGEPS）によって確立された研究用製剤で臨床使用を開始し、その後CTRS社により医薬品として開発された(Gonzales, et al., 2009)。

本剤 オファコルカプセル50 mgの組成を以下の表1.5-1に示す。

表1.5-1 本剤 コール酸50 mg硬カプセル剤の組成

成分	単位あたりの処方量（mg）	処方量の重量パーセント（w/w）	配合目的	参考資料
有効成分				
・コール酸	50.00 mg	25.193	有効成分	社内資料
その他の成分				
・乳糖水和物	[redacted] mg	[redacted]	賦形剤	欧州薬局方* 0187条
・軽質無水ケイ酸	[redacted] mg	[redacted]	滑沢剤	欧州薬局方* 0434条
・ステアリン酸マグネシウム	[redacted] mg	[redacted]	滑沢剤	欧州薬局方* 0229条
総充填量	[redacted] mg	100		
青色及び白色のConi-Snapカプセル、3号サイズ	[redacted] mg			
カプセルのボディ				
・二酸化チタン	[redacted]%		着色剤	欧州薬局方* 0150条
・ゼラチン	Qsp [redacted]%		カプセル主成分	社内資料
カプセルのキャップ				
・インジゴカルミン	[redacted]%		着色剤	社内資料

（FD&C Blue 2）				
・二酸化チタン	[redacted]%		着色剤	欧州薬局方* 0150 条
・ゼラチン	Qsp [redacted]%		カプセル主成分	社内資料

Jacquemin らが報告した Bicêtre Hospital でのフランス人患者集団に対し (Jacquemin, et al., 2000), (Potin, et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)、19[redacted] 年から 20[redacted] 年まで[redacted]からコール酸が提供され、Bicêtre Hospital Pharmacy でカプセル剤として処方された。20[redacted] 年から 20[redacted] 年まで、[redacted]から供給されたコール酸を用いて、コール酸カプセル剤が Paris Hospitals Central Pharmacy（AGEPS）から供給された。CTRS に報告されたデータによると、コール酸の供給元は全期間を通して[redacted]社であり、使用期間中の原薬及び製剤は、Bicêtre Hospital の Jacquemin 研究グループで用いられたものと同等であったとの記録がある。20[redacted] 年[redacted] 月以降は、この施設の患者には CTRS 社が開発した本剤が投与されていた。

本剤は欧州の EMA により承認された時点の製品では、原薬（API）は[redacted]社で製造されたコール酸を使用していた。その後、API の安定供給の観点から、20[redacted] 年に[redacted]社を第 2 の API 供給会社として欧州申請パッケージ（eCTD）に追加した。[redacted] 社の API から [redacted] 社の API に切り替えられた。本邦における本剤は、[redacted] 社の API による製品を予定している。

API 製造元の切替えに際しては、最終製品の品質に影響がないと考えられ、欧州医薬品庁からは、[redacted] 社の API と [redacted] 社の API の同等性試験データの提出が求められた。このため、長期安定性試験データについて、[redacted] 製品では承認時のデータがそろっているが、[redacted] 製品では揃っておらず、現在長期安定性試験を実施中である。

本申請資料には、テクニカルバッチ（[redacted] カプセル製造サイズ）1 ロットと実用バッチ（[redacted] カプセル製造サイズ）3 ロットの計 4 ロットの長期安定性データを添付する。テクニカルバッチに関しては 36 カ月の長期安定性試験結果及び 6 ヵ月の加速試験データを提示する。実用バッチに関しては、長期安定性試験が現在継続実施中であり、下表の各サンプリング時期に従い、既に結果を入手しているデータを本申請書に添付する。

実用第 2 ロットの 24 カ月、実用第 3 ロット目の 18 カ月のサンプリング結果について、12 月中に追加提出するよう準備をしている（表 1.5-2）。

表 1.5-2 長期安定性試験データサンプリング計画

	テクニカルバッチ	実用第 1 ロット	実用第 2 ロット	実用第 3 ロット
試験開始日	完了	完了	完了	完了
6 箇月	完了	完了	完了	完了
12 箇月	完了	完了	完了	完了
24 箇月	完了	完了	2022 年 10 月	2023 年 5 月
36 箇月	完了	2022 年 12 月	2023 年 10 月	2024 年 5 月

1.5.2.2　非臨床試験の概略

2.4.5 項に記載した。

1.5.2.3　臨床試験の概略

2.5 項に記載した。

1.5.2.4　開発の経緯図

開発の経緯を表 1.5-3 に示した。

表 1.5-3 開発の経緯

	項目		実施内容	実施時期
開発	CTRS社		製造販売承認取得	2013年
	レクメド		[redacted]	20[redacted]年[redacted]月
品質	臨床研究用	Bicêtre Hospital Pharmacy 供給製剤	原薬：[redacted]	19[redacted]年～20[redacted]年
		Paris Hospitals Central Pharmacy（AGEPPS）供給製剤	原薬：[redacted]	20[redacted]年～20[redacted]年
		CTRS社供給製剤	原薬[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～
	医薬品用	構造決定、製剤開発	原薬[redacted]	20[redacted]～20[redacted]
		安全性試験	原薬[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
			原薬[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]
			製剤[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月
			製剤[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]
非臨床	薬理	実施なし	公開論文を用いた評価	-
	動態	実施なし	公開論文を用いた評価	-
	毒性	実施なし	公開論文を用いた評価	-
臨床	生物薬剤学	実施なし	公開論文を用いた評価	-
	臨床薬理	実施なし	公開論文を用いた評価	-
	有効性及び安全性	非対照試験	国内第Ⅲ相試験（試験番号：RM1319-301）	2020年7月～実施中
		実施なし	公開論文を用いた評価	-
	市販後	安全性試験	市販後安全性試験（試験名：ORPHABASE）	1986年～実施中

1.5.3 参考文献

Gonzales, E. et al., 2004. *SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect.,* : J Hepatol 40(4): 716-8.

Gonzales, E. et al., 2009. *Oral Cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and efficective long-term therapy.,* : Gastroenterology 137: 1310-20.

Gonzales, E. et al., 2018. *Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood,* : Orphanet J Rare Dis 13(1): 190.

Jacquemin, et al., 2000. *Long-term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid-dehydrogenase/isomerase and delta-4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiencies.,* : Biology of Bile Acids in Health and Disease. G. P. van Berge Henegouwen, D. Keppler, U. Leuschner, G. Paumgartner and A. Stiehl. Dordrecht, Boston, London, Kluwer Academic Publishers: 278-82.

Potin, et al., 2001. *Evaluation du traitement des déficits de synthèse des acides biliaires primaires par l'acide cholique et/ou l'acide ursodésoxycholique dans le cadre d'un essai clinique en pédiatrie.,* : Journal de Pharmacie Clinique 20: 193-6.

Setchell, K. D. R. & O'Connell, N. C., 2007. *Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease Liver disease in children.,* s.l.: F. J. Suchy, R. J. Sokol and W. F. Balistreri. Cambridge Cambridge University Press: 736-66.

Sundaram, S. S., Bove, K. E., Lovell, M. A. & Sokol, R. J., 2008. *Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis,* s.l.: Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 5(8): 456-68.