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

1.8　添付文書案

最新の添付文書を参照すること

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

1.8 添付文書案 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.2.1 効能・効果（案） 4
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠 4
1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意（案） 4
1.8.2.4 効果又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 4
1.8.3 用法・用量及びその設定根拠 5
1.8.3.1 用法・用量（案） 5
1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠 5
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 7
1.8.5 参考文献 12

1.8 添付文書案

1.8.1 添付文書（案）

オファコルカプセル 50mg の添付文書（案）を別添 1 に示す。

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）

4. 効能又は効果
先天性胆汁酸代謝異常症

1.8.2.2　効能・効果（案）の設定根拠

先天性胆汁酸代謝異常症（単独酵素欠損症）は、コレステロールから胆汁酸に代謝される生合成の過程にある 14 種の合成酵素のいずれかの遺伝的欠失により発症する。本剤の作用機序は、コレステロールから胆汁酸を生合成するまでの代謝経路の最初のステップである Cholesterol-7α-hydroxylase に対して負のフィードバックをかけることにより、それ以降の合成経路の反応を停止させ、毒性のある中間代謝物質の生成を抑制する。また、酵素欠損により合成されなかった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を回復させる。本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いずれの病型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までの代謝異常のいずれの病型に対しても治療効果を有することが期待される。

また、本剤は、日本小児栄養消化器学会及び日本先天代謝異常学会から開発要望が出され、未承認薬検討会議での検討結果を受けて開発企業募集リストに掲載された医薬品であり、当該要望書において要望されている適応症は「先天性胆汁酸代謝異常症」であり、コレステロールから胆汁酸への代謝経路における単独酵素欠損症を示すものと解釈される。

1.8.2.3　効能又は効果に関連する注意（案）

5. 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

1.8.2.4　効果又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

単独酵素欠損症に含まれる病型のうち、bile acid-CoA: amino acid N-acyltransferase（BAAT）欠損症及び bile acid CoA ligase（SLC27A5, BACL）欠損症に関しては、ともに、非抱合型胆汁酸からから抱合型へのアミノ酸（グリシン，タウリン）抱合不全をきたす疾患であり、非抱合型コール酸の生合成までは代謝が正常に進む。したがって本剤（非抱合型一次胆汁酸）の投与による治療効果が期待されないことから記載した。

1.8.3　用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量（案）

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 通常、本剤は 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて投与するが、乳幼児等で必要な場合には 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。

7.2 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。

7.3 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。

1.8.3.2　用法・用量（案）の設定根拠

既に承認され使用実績のある外国における用法・用量を基本に設定した。

6. 用法及び用量

外国における用法は”Orphacol capsuls must be taken with food”とされており、これは、生体内においてコール酸は食事中に生成・分泌されることから、本剤の投与もそのタイミングに合わせ食事中の服用が推奨されている。したがって本邦における投与タイミングも同様に「食事中に経口投与する」とした。日本人患者を対象とした国内第 III 相試験においても同じ用法で実施した。

外国における用量設定は、過去のコール酸の治療経験に基づくものであり、欧州の承認に用いられた文献（(Gonzales, et al., 2009); (Subramaniam, et al., 2010); (Kobayashi, et al., 2000)）中の 1 日投与量は、体重換算で評価した 15 名の 3β-HSD の患者で、コール酸の投与開始時、最小 2.3 mg/kg、最大 18.9 mg/kg でその時の平均値は 12.3 mg/kg であった。この最小、最大の 2 名を除く 13 名は、4 mg/kg から 14.7 mg/kg の範囲内であった。これらの結果から、体重当たりの投与量を 5 mg から 15 mg/kg、と設定されている。日本人患者を対象とした国内第 III 相試験においても同じ用量で実施した。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 外国における用法を基本に設定した。本剤の吸収は食事の影響を受けやすいことと、服薬コンプライアンスが遵守しやすくなることを考慮して設定した。

7.2 欧州添付文書の記載を参考に設定した。

7.3 欧州添付文書の記載を参考に設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	一般的な注意事項として設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。また、重度の肝機能障害が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。 8.2 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与しないこと。	本剤は胆汁酸の主要成分であるコール酸であり、過量の場合には肝機能障害を発症する可能性があるため、用量調整の目安となるパラメータを示した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 家族性Ⅳ型高脂血症を有する患者 回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター（IBAT）の発現が低下しているとの報告があり [1]、本剤を含む胆汁酸の取り込みが低下しているおそれがある。 9.5 妊婦 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中にコール酸が投与された先天性胆汁酸代謝異常症患者において、正常な出産が認められたとの報告があるが、妊婦に本剤を含むコール酸製剤を投与した経験は限られている。また、妊娠ヒツジ又はヒツジ胎児にコール酸を投与した際に早産が、妊娠ハムスターにコール酸を投与した際に肝障害が認められたことが報告されている [2~4]。 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。健康な授乳婦 28 例における乳汁中コール酸濃度は、0.89 μmol/L（平均値）であったことが報告されている [5]。 9.7 小児等 新生児を対象とした臨床試験は実施されていない。	9.1.1 通常の用量では本剤の十分な効果を得られない可能性があり、通常の用量上限を超える投与を行う場合の注意事項について記載した。なお、日本人患者を対象とした国内第 III 相試験では、下記の参考情報を基に以下の用量を設定した。 【国内第 III 相試験における用量設定】 当該患者においては、1 日用量の上限を 600 mg まで設定可能とする。以下の点に留意することとする。 1　通常の 1 日用量の上限である 500 mg においても効果が期待できない場合には、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、TBA 等）あるいは全身状態等により患者の状態を少なくとも 1 ヵ月に 1 回以上の頻度で確認しながら増量を行う。 2　上限の 600 mg/day に到達後 3 ヵ月を経過しても、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、TBA 等）により治療効果の兆候が確認できない場合には、漫然と投与継続することなく、本剤の投与中止を検討すること。 【参考情報】

<table>
<tr>
<td>9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している</td>
<td>・本剤の欧州における臨床使用において 600 mg/kg/day の使用実績が 2 名で確認されており、その患者において現時点で副作用の報告がないこと
・本剤と同じ有効成分の米国製品（Cholbam）の使用説明書において、当該患者に対する用量として 11～17 mg/kg/day が設定されており、通常用量の 10～15 mg/kg/day の 1.1～1.13 倍（ただし上限設定なし）に値すること
ただし、本疾患では、個人の遺伝的背景と進行の程度によって、本剤の最適投与量が異なると考えられることと、米国製品（Cholbam）における承認プロセスでは、投与量を検討した治験が実施されたわけではなく、科学的知見と極少数の治療実績に基づいた設定である。このような背景を鑑み、本剤の実際の使用に際しては、主治医が個々の患者の状態を確認し随時治療効果と安全性のチェックを行いながら、その患者にとって適切な用量を設定することが適切であると考え、当該患者の 1 日最大投与量の具体的数値な設定していない。
9.5 本剤は妊婦での使用経験があり、副作用を示さずに正常で健康な子供を出産した報告があるが、データが限られているため、注意喚起として設定した。
9.6 本剤が乳汁中に移行する可能性が考えられることから、その注意喚起として設定した。
9.7 新生児における本剤の投与経験がないため、注意喚起として設定した。
9.8 高齢者における本剤の投与経験がないため、注意喚起として設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>10. 相互作用
10.2 併用注意(併用に注意すること)
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>フェノバルビタール（フェノ</td><td>肝毒性のある胆汁酸異常代謝産</td><td>フェノバルビタールの投与に</td></tr>
</table>
</td>
<td>機序・危険因子の項に記載のとおり。</td>
</tr>
</table>

バール等)、プリミドン [16.7.1 参照]	物が増加することで、肝トランスアミナーゼの上昇が認められることがあるので、これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	より健康成人において内因性の一次胆汁酸（コール酸及びケノデオキシコール酸）のプールサイズ及び合成速度を増加させることが報告されている。フェノバルビタール、プリミドン（投与後その一部がフェノバルビタールへ代謝される）は、患者においてコレステロールから胆汁酸異常代謝産物の合成を促進する作用を有していると考えられることから、原疾患を悪化させるおそれがある。		
シクロスポリン [16.7.2 参照]	投与する場合、総胆汁酸濃度を慎重にモニタリングし、必要に応じて本剤の用量を調整すること。また、必要に応じて血清又は尿中における各胆汁酸（コール酸や胆汁酸異常代謝産物を含	胆汁酸の肝臓取込み及び肝胆汁分泌を阻害することから、本剤の薬物動態を変化させるおそれがある。		

	む）の濃度も確認すること。	
コレスチラミン、コレスチミド	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与すること。	陰イオン交換樹脂であるこれらの薬剤は本剤を吸着するため、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
制酸剤 水酸化アルミニウムゲル等		アルミニウムを含有する制酸剤は本剤を吸着するため、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
ウルソデオキシコール酸 [16.7.3 参照]	本剤及びウルソデオキシコール酸の効果が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与すること。	本剤及びウルソデオキシコール酸の吸収が競合するおそれがある。
エロビキシバット	本剤の効果が減弱するおそれがある。	回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害作用により、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～	頻度不明[注1)]

11. 添付文書記載要領のテンプレートに従い、注意喚起した。

11.2 欧州添付文書の記載及び国内で実施した臨床試験成績において認められた副作用に基づき設定した。

		1%未満	
胃腸障害			下痢
肝胆道系障害			胆石症
皮膚および皮下組織障害			そう痒症
臨床検査			トランスアミナーゼ上昇
代謝および栄養障害	低カルシウム血症		

注 1) コール酸製剤としての投与経験に基づく。

14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	14.1 一般的注意事項として設定した。

1.8.5 参考文献

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.

Kobayashi, M. et al., 2000. *3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman.,* : Pediatr Int 42(6): 685-8.

Subramaniam, P. et al., 2010. *Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism-3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency.,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 50(1): 61-6.

別添 1

20XX 年 X 月作成（第 1 版）
貯法：1～25℃
有効期間：2 年

日本標準商品分類番号
873999

先天性胆汁酸代謝異常症治療薬
コール酸カプセル

オファコル®カプセル 50mg

Orphacol® capsules

承認番号	
販売開始	

処方箋医薬品
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

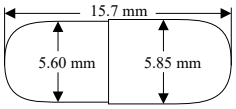
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オファコルカプセル 50mg
有効成分	1 カプセル中コール酸 50 mg
添加剤	内容物：乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸 カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、青色 2 号

3.2 製剤の性状

販売名	オファコルカプセル 50mg
色・剤形	ボディが白色、キャップが青色の不透明な硬カプセル
外形	 3 号カプセル

4. 効能又は効果
先天性胆汁酸代謝異常症

5. 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

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 通常、本剤は 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて投与するが、乳幼児等で必要な場合には 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。

7.2 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。

7.3 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。

8. 重要な基本的注意
8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。また、重度の肝機能障害が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

8.2 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与しないこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 家族性Ⅳ型高脂血症を有する患者
回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター（IBAT）の発現が低下しているとの報告があり[1]、本剤を含む胆汁酸の取り込みが低下しているおそれがある。

9.5 妊婦
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中にコール酸が投与された先天性胆汁酸代謝異常症患者において、正常な出産が認められたとの報告があるが、妊婦に本剤を含むコール酸製剤を投与した経験は限られている。また、妊娠ヒツジ又はヒツジ胎児にコール酸を投与した際に早産が、妊娠ハムスターにコール酸を投与した際に肝障害が認められたことが報告されている[2-4]。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。健康な授乳婦 28 例における乳汁中コール酸濃度は、0.89 μmol/L（平均値）であったことが報告されている[5]。

9.7 小児等
新生児を対象とした臨床試験は実施されていない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール（フェノバール等）、プリミドン [16.7.1 参照]	肝毒性のある胆汁酸異常代謝産物が増加することで、肝トランスアミナーゼの上昇が認められることがあるので、これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	フェノバルビタールの投与により健康成人において内因性の一次胆汁酸（コール酸及びケノデオキシコール酸）のプールサイズ及び合成速度を増加させることが報告されている。フェノバルビタール、プリミドン（投与後その一部がフェノバルビタールへ代謝される）は、患者においてコレステロールから胆汁酸異常代謝産物の合成を促進する作用を有していると考えられることから、原疾患を悪化させるおそれがある。
シクロスポリン [16.7.2 参照]	投与する場合、総胆汁酸濃度を慎重にモニタリングし、必要に応じて本剤の用量を調整すること。また、必要に応じて血清又は尿中における各胆汁酸（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。	胆汁酸の肝臓取込み及び肝胆汁分泌を阻害することから、本剤の薬物動態を変化させるおそれがある。
コレスチラミン、コレスチミド	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与すること。	陰イオン交換樹脂であるこれらの薬剤は本剤を吸着するため、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
制酸剤 水酸化アルミニウムゲル等		アルミニウムを含有する制酸剤は本剤を吸着するため、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
ウルソデオキシコール酸 [16.7.3 参照]	本剤及びウルソデオキシコール酸の効果が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与すること。	本剤及びウルソデオキシコール酸の吸収が競合するおそれがある。
エロビキシバット	本剤の効果が減弱するおそれがある。	回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害作用により、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明[注1)]
胃腸障害			下痢
肝胆道系障害			胆石症
皮膚および皮下組織障害			そう痒症
臨床検査			トランスアミナーゼ上昇
代謝および栄養障害	低カルシウム血症		

注 1) コール酸製剤としての投与経験に基づく。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者（3β-ヒドロキシ-Δ^5-ステロイドデヒドロゲナーゼ（以下、「3β-HSD」）2 例、Δ^4-3-オキソステロイド-5β-リダクターゼ（以下、「Δ^4-3-oxo-R」）2 例の計 4 名）に本剤 5～15 mg/kg/日を 26 週間経口投与したとき、いずれの患者においても、本剤投与前と比較して、血清中コール酸（投与前：0.00～0.57 μmol/L、投与 26 週時：1.58～4.68 μmol/L）及びデオキシコール酸（投与前：0.00～0.13 μmol/L、投与 26 週時：0.05～3.52 μmol/L）濃度が増加した[6]。

16.2 吸収

コール酸は、胆汁酸トランスポーターである IBAT 及び受動輸送により、主に回腸末端部より吸収され[7, 8]、NTCP 等を介して肝臓に取り込まれる。肝臓においてアミノ酸抱合されたコール酸は主に BSEP により胆汁中に排泄され、小腸内へと分泌された後、回腸末端部において再吸収される（腸肝循環）。

16.3 分布

コール酸及びタウロコール酸のヒト血清におけるタンパク結合率は 90～95%（血清中コール酸として 0.31 μmol/L 未満）及び 46～49.5%（血清中タウロコール酸として 0.12～0.72 μmol/L）であった[9]。

16.4 代謝

コール酸は、肝臓において bile acid-CoA synthase、bile acid-CoA amino acid N-acetyltransferase 等によりアミノ酸（タウリン又はグリシン）抱合される。小腸内へ分泌された後、回腸末端部から再吸収されなかったアミノ酸抱合型コール酸（タウロコール酸、グリココール酸）は、腸内細菌によるアミノ酸の脱抱合、脱水酸化によってデオキシコール酸へと変換される。

16.5 排泄

腸管から吸収されなかった胆汁酸（コール酸及びデオキシコール酸等）は糞中へと排泄される。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フェノバルビタール

外国人健康成人4例を対象に、フェノバルビタール60 mgを1日4回、最大18日間反復投与したとき、コール酸のプールサイズ及び合成速度はフェノバルビタール投与前と比較して増加した[10]。[10.2参照]

表 1 外国人健康成人 4 例のフェノバルビタール投与前後におけるコール酸のプールサイズ及び合成速度

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

16.7.2 シクロスポリン

ラットにシクロスポリン（0.1～10 mg/kg）又はクレモフォール油を1日1回4日間反復投与したとき、シクロスポリンは、コール酸、タウロコール酸及びデオキシコール酸の血清中濃度を用量依存的に増加させた[11]。ラット肝スライスを用いた*in vitro* 試験の結果、シクロスポリンは、コール酸の肝臓内への取込みを阻害し、コール酸及びアミノ酸抱合型コール酸の肝臓からの排出を阻害すると考えられた[12]。[10.2参照]

16.7.3 ウルソデオキシコール酸

回腸瘻を施した外国人被験者8例を対象に、ウルソデオキシコール酸500 mgを単回経口投与したとき、投与後8時間までの回腸におけるコール酸量（平均値±標準誤差）は、ウルソデオキシコール酸投与前で327±91 μmol、投与後で517±96 μmolと増加した[13]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

先天性胆汁酸代謝異常症患者4例（Δ^4-3-oxo-R欠損症及び3β-HSD欠損症各2例）を対象に、本剤5 ～15 mg/kg/日（1日投与量として50 mg～500 mg）を1日1～2回に分けて食事と共に、74週間経口投与した。主な有効性の評価項目は表2のとおりであった。なお、4例全例が本剤投与開始前までケノデオキシコール酸による治療を受けていた症例であった。

表2 尿中及び血清中異常代謝産物並びに肝機能検査値の推移

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	Δ^4-3-oxoR 欠損症	3β-HSD 欠損症	3β-HSD 欠損症
尿中異常代謝産物（mmol/molCr）：主要評価項目				
ベースライン	3.33	2.65	1.84	139.44
投与 26 週	1.56	18.06	14.57	7.72
投与 74 週	3.61	5.14	3.30	17.86
血清中異常代謝産物（μmol/L）				
ベースライン	0.50	0.18	2.34	36.99
投与 26 週	0.20	2.12	9.08	1.69
投与 74 週	1.12	4.03	7.20	12.71
血清中 AST（U/L）				
ベースライン	20	26	28	228
投与 26 週	23	27	21	56
投与 74 週	48	22	20	44
血清中 ALT（U/L）				
ベースライン	10	21	34	197
投与 26 週	15	14	18	31
投与 74 週	26	10	14	14

異常代謝産物として、3β-HSD 欠損症患者では3β-hydroxy-Δ^5 bile acids、Δ^4-3-oxoR 欠損症患者ではΔ^4-3-oxo-bile-acids が測定された

認められた副作用は低カルシウム血症1例であった[6]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

先天性胆汁酸代謝異常症の患者では、コレステロールから胆汁酸に代謝されるまでの生合成経路におけるいずれかの酵素の欠損により、胆汁酸の生成まで反応が進まず、毒性の強い中間代謝産物（異常胆汁酸等）が蓄積されることにより肝機能障害が生じる。また、コール酸の不足により、胆汁酸生合成経路の律速酵素であるcholesterol 7α-hydroxylase（CYP7A1）に対する負のフィードバック制御が機能せず、胆汁酸生合成経路が亢進し、異常な中間代謝産物がさらに増加する。本剤の経口投与は、肝臓においてCYP7A1をダウンレギュレーションさせ、異常な中間代謝産物の産生を抑制する[14]。さらに、胆汁流量を増加させ、異常な中間代謝産物やビリルビン等の肝クリアランスを促進する。また、コール酸の不足により吸収が低下する脂溶性ビタミンと脂肪の吸収を促進する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：コール酸（Cholic Acid）

化学名：3α,7α,12α-トリヒドロキシ-5β-コラン-24-酸

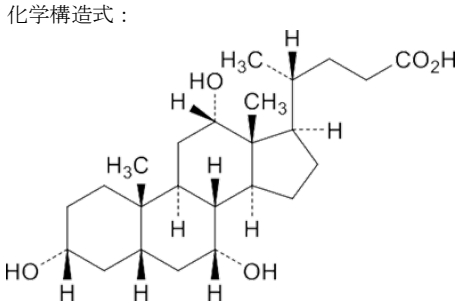
分子式：$C_{24}H_{40}O_5$

分子量：408.58

性状：白色。本品は、酢酸に溶けやすく、アセトン及びエタノールにやや溶けにくく、エーテル及びクロロホルムに溶けにくく、水及びベンゼンに極めて溶けにくい。

融点：197℃～202℃

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

60 カプセル［10 カプセル（PTP）×6］

23. 主要文献

1) Duane, W. C. et al.: J Lipid Res. 2000; 41: 1384-1389
2) Perez, R., et al.: Res Exp Med. 1994; 194: 63- 67
3) Campos, G. A., et al.: Acta Obstet Gynecol Scand. 1986; 65: 23- 26
4) Siviero, I., et al.: Pediatr Surg Int . 2008; 24: 325-331
5) Forsyth, J. S., et al.: Eur J Pediatr. 1983; 140 : 126-127
6) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（承認年月日:20●●年●月●日、CTD2.7.4.2.1.1.1）
7) Ryu, H., et al.: Pharmaceuticals. 2021; 14: 654- 670
8) Weiner, I. M., et al.: Am J Physiol. 1962; 202: 155-157
9) Burke, C. W., et al.: Clin Chim Acta. 1971; 32: 207-214
10) Miller, N. E. & Nestel, P. J.: Clin Sci Mol Med. 1973; 45: 257- 262
11) Azer, S. A. & Stacy, N. H.: Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 124: 302- 309
12) Barth, A., et al.: Exp Toxicol Pathol. 2006; 58: 31- 37
13) Stiehl, A., et al.: Gastroenterol. 1990; 98: 424- 428
14) Setchell K. D., et al.: Cambridge University Press. 2007; 736- 766

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社レクメド
〒194-0022　東京都町田市森野一丁目 7 番 23 号
電話：042-732-2209
FAX：042-732-2208

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社レクメド
〒194-0022　東京都町田市森野一丁目 7 番 23 号