オファコルカプセル 50 mg
に関する資料

第 2 部：CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

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

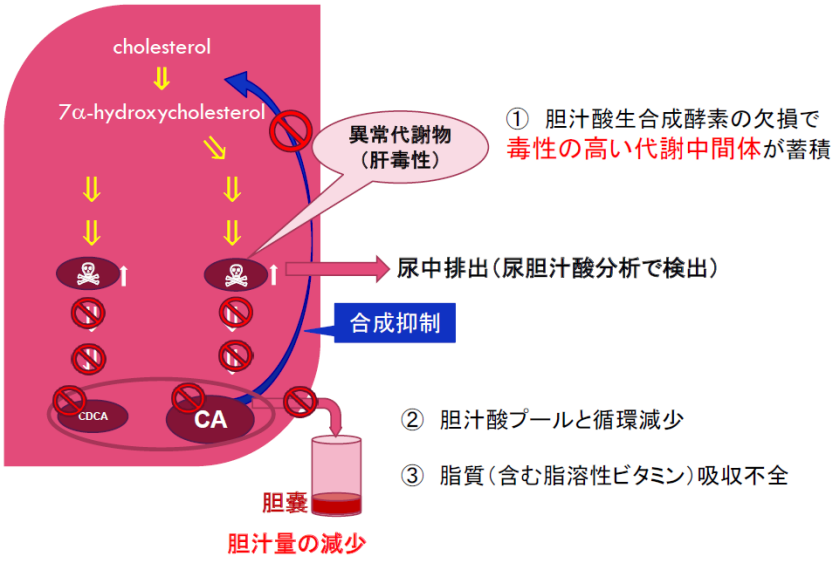
目次

2.2 緒言 3

2.2　緒言

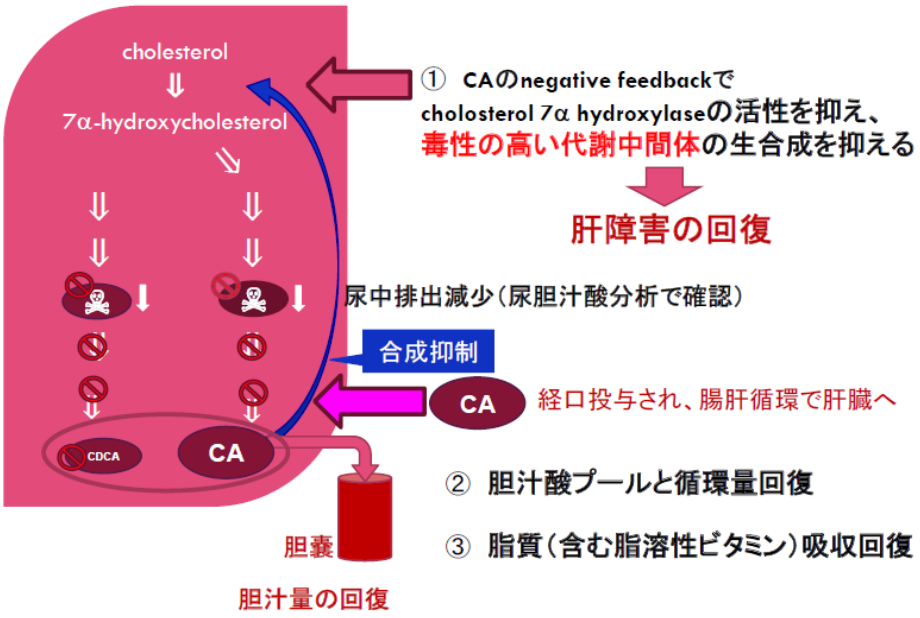
先天性胆汁酸代謝異常症（単独酵素欠損によるもの）は、肝臓内でのコレステロールから胆汁酸までの生合成経路（neutral pathway と acidic pathway）に関与する酵素のうちいずれか一つの遺伝性欠損を病因とするもので、中間代謝物である胆汁酸前駆物質（異常胆汁酸もしくは胆汁アルコール）の肝細胞内蓄積により肝機能障害を生じる疾患である(図 2.2-1)。重篤な胆汁うっ滞性肝疾患（通常は乳児期に発症）や、小児後期または成人期に発症する進行性の神経系疾患、脂溶性ビタミン欠乏症等を引き起こすことがある。進行性であり、未治療の場合、肝硬変及び肝不全により死亡に至る恐れがある。

図 2.2-1 先天性胆汁酸代謝異常症の発症機序



これら疾患患者ではコール酸が不足しており、コール酸を経口投与することにより、1) 胆汁酸合成を促進する酵素である cholesterol 7α-hydroxylase がダウンレギュレートされることで、異常な胆汁酸の産生を阻害する (Setchell & O'Connell, 2007)。さらに、2) コール酸の経口投与は、胆汁の流れを賦活化し、異常な胆汁酸やビリルビンを含む毒性物質の肝クリアランスを促進することにより、生化学的及び組織学的異常を回復させ、肝機能を改善する。また、3) 脂溶性ビタミンと脂肪の吸収を促進することにより、成長阻害を改善する（図 2.2-2）。

図 2.2-2 コール酸の作用機序



CA: コール酸

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、古くから臨床研究報告が発表され、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。フランスの CTRS 社はコール酸の医薬品としての開発に着手し、特に 3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症の患者に対して、研究報告データの網羅的収集と考察結果をまとめ、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、米国においても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、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に対する治療、及び肝疾患の兆候、脂肪便、又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 症候群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 年にアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）による承認を取得している。

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)）。

このように、欧米においてコール酸は先天性胆汁酸代謝異常症に対する標準的治療法として医薬品が使用できる状況にある一方で、国内では、先天性胆汁酸代謝異常症に対して使用可能な医薬品はケノデオキシコール酸（適応外使用）のみである。ケノデオキシコール酸は先天性胆汁酸代謝異常症に対して治療を行った場合に用量依存性に肝障害を起こすことが知られており、長期投与における安全性が確立されていない。また、ケノデオキシコール酸では妊婦への使用は禁忌であるが、コール酸では妊婦において安全に治療された使用実績がある。

このような背景から、本剤は日本小児栄養消化器肝臓学会及び日本先天代謝異常学会から厚生労働省に対して開発要望が出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討

結果を受けて開発企業募集リスト（平成 30 年 7 月 31 日時点）に掲載され開発企業の募集が行われた。株式会社レクメドはフランスの CTRS 社との共同開発にて、国内における先天性胆汁酸代謝異常症に対する治療薬として、本剤を開発することとした。

なお、先天性胆汁酸代謝異常症は極めて稀少な疾患であり、欧州においては、先天性一次胆汁酸合成異常の治療に関する規則（EC）No 141/2000 に従って、希少疾病用医薬品として指定されている（希少疾病用医薬品コミュニティ登録番号：EU/3/02/127）。また、本邦においても令和 2 年 8 月 17 日に先天性胆汁酸代謝異常症に対し、希少疾病用医薬品の指定を受けている。（指定番号（R2 薬）第 481 号）

申請者は、令和 2 年 7 月に日本人の先天性代謝異常症の患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験（試験計画書番号：RM1319-301）を外国と同じ用法・用量で開始し、投与 26 週の中間評価において、本剤が異常胆汁酸の産生抑制効果を示し、臨床検査の肝機能指標等による評価で良好な状態が維持されている状況が確認されたことから、「先天性胆汁酸代謝異常症」を効能・効果とする製造販売承認申請を 2022 年 7 月 13 日に行った。その後も治験は長期投与を継続中であり、今般、長期継続投与時（継続投与期 投与 74 週まで）の評価結果を取り纏め、申請資料を更新し提出することとした。投与 74 週の評価において、本剤による治療でその後も良好な状態を維持していることが確認されている。