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）

2.5　臨床に関する概括評価

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

2.5　臨床に関する概括評価 8
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　薬理学的分類 8
2.5.1.2　予定適応症 8
2.5.1.3　一次胆汁酸の機能及び生合成の概要 8
2.5.1.3.1　先天性胆汁酸代謝異常症（IEBAS）の臨床的・病態生理学的側面 13
2.5.1.3.1.1　3β-HSD 欠損症 15
2.5.1.3.1.2　Δ^4-3-oxoR 欠損症 16
2.5.1.3.1.3　Oxysterol 7α-hydroxylase（CYP7B1）欠損症 18
2.5.1.3.1.4　cholesterol 7α-hydroxylase （CYP7A1）欠損症 19
2.5.1.3.1.5　Sterol 27-hydroxylase（CYP27A1）欠損症脳腱黄色腫症 20
2.5.1.3.1.6　ATP 結合カセットサブファミリーD メンバー3（ABCD3）欠損症 22
2.5.1.3.1.7　メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症 24
2.5.1.3.1.8　アシル CoA オキシダーゼ（ACOX2）欠損症 25
2.5.1.3.1.9　D-二頭酵素（DBP）欠損症 26
2.5.1.3.1.10　ステロールキャリアプロテイン X（SCPX）欠損症 29
2.5.1.4　IEBAS に対するコール酸の作用機序 30
2.5.1.5　国内における既存治療法の課題と IEBAS の治療上の問題点と本剤の必要性 31
2.5.1.6　コール酸含有製剤の承認及び販売状況 32
2.5.1.6.1　既承認の製剤 32
2.5.1.6.2　本剤の承認及び販売状況 32
2.5.1.7　臨床開発計画 34
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 36
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 38
2.5.3.1　臨床薬物動態 38
2.5.3.1.1　試験の概要 38
2.5.3.1.2　ヒト体液中の通常のコール酸濃度 39
2.5.3.1.3　胆汁酸の一般的な薬物動態データ 40
2.5.3.1.3.1　吸収 40
2.5.3.1.3.2　分布 41
2.5.3.1.3.3　代謝 42
2.5.3.1.3.4　排泄 43
2.5.3.1.4　IEBAS 患者での薬物動態 45
2.5.3.1.4.1　吸収 45
2.5.3.1.4.2　分布 46
2.5.3.1.4.3　代謝 46
2.5.3.1.4.4　排泄 46

2.5.3.1.5 母集団薬物動態 48
2.5.3.2 臨床薬力学試験 48
2.5.3.2.1 試験の概要 48
2.5.3.2.2 作用機序 48
2.5.3.2.3 重要な臨床薬力学 48
2.5.3.2.4 副次的臨床薬力学 49
2.5.3.2.5 対象集団における薬力学及び用量反応関係 50
2.5.3.3 相互作用 51
2.5.3.3.1 薬力学的薬物相互作用 51
2.5.3.3.2 薬物動態学的相互作用 51
2.5.4 有効性の概括評価 53
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験の概要 53
2.5.4.2 人口統計学的特性 53
2.5.4.3 試験対象集団と市販後投与集団との相違 53
2.5.4.4 試験デザイン 53
2.5.4.5 用量及び試験期間 55
2.5.4.6 有効性の結果 56
2.5.4.6.1 国内第 III 相試験 56
2.5.4.6.2 市販後安全性試験（ORPHABASE） 60
2.5.4.6.3 外国人を含む研究報告 60
2.5.4.6.3.1 3β-HSD 欠損症 60
2.5.4.6.3.2 Δ^4-3-oxoR 欠損症 61
2.5.4.6.3.3 その他の IEBAS 62
2.5.4.7 有効性の持続性及び又は耐薬性 62
2.5.4.8 有効性の欠如 63
2.5.4.9 効果の比較 63
2.5.4.9.1 3β-HSD 欠損症 63
2.5.4.9.2 Δ^4-3-oxoR 欠損症 67
2.5.4.9.3 有効性の結論 68
2.5.5 安全性の概括評価 69
2.5.5.1 暴露量 69
2.5.5.2 忍容性の評価方法 70
2.5.5.3 患者の人口統計学的特性及び病期 70
2.5.5.4 比較忍容性 70
2.5.5.5 有害事象 71
2.5.5.5.1 重篤有害事象及び死亡 71
2.5.5.5.2 その他の重大な有害事象 72
2.5.5.5.3 臨床検査及び身体所見 72
2.5.5.5.4 比較安全性 – 他の胆汁酸との安全性の比較 72

2.5.5.5.5　結論 73
2.5.5.6　コンプライアンス 74
2.5.5.7　忍容性プロファイル 74
2.5.5.8　副作用発生率 74
2.5.5.9　治療的クラス効果 75
2.5.5.10　賦形剤の有害作用 76
2.5.5.11　市販後安全性データ 76
2.5.5.11.1　定期的安全性最新報告（PSUR）のデータ 76
2.5.5.11.2　市販後安全性試験 ORPHABASE 78
2.5.5.11.3　安全性の理由により欧州規制当局が講じる措置 79
2.5.5.12　特殊な状況での使用 80
2.5.5.12.1　妊娠 80
2.5.5.12.2　授乳 81
2.5.5.12.3　高齢者 81
2.5.5.12.4　小児 81
2.5.5.12.5　肝機能障害 81
2.5.5.12.6　腎機能障害 82
2.5.5.12.7　遺伝病：IV 型家族性高リポタンパク質血症 82
2.5.5.13　過量投与 83
2.5.5.14　薬物乱用、依存及び反跳現象の可能性 83
2.5.5.15　運転/機械操作能力に与える影響 83
2.5.6　推奨用量の妥当性 83
2.5.7　ベネフィット・リスク評価 84
2.5.7.1　ベネフィット 84
2.5.7.2　リスク 85
2.5.8　結論 85
2.5.9　参照文献 87

図表目次

表 2.5-1 既存の標準的な治療法（欧米と日本の比較） 31
表 2.5-2 本剤の世界各国での製造販売承認状況 33
表 2.5-3 本剤の拡大アクセスプログラム/指定患者プログラムの概要 34
表 2.5-4 本剤 オファコルカプセル 50 mg の組成 36
表 2.5-5 コール酸のプールサイズ 41
表 2.5-6 コール酸の FTR 及び合成速度 44
表 2.5-7 胆汁酸の生理機能（Balistreri 1991 を改変） 48
表 2.5-8 国内第 III 相試験　試験方法の要約 54
表 2.5-9 症例別の尿中異常代謝産物量（病型：3β-HSD 欠損症） 57

表 2.5-10 症例別の尿中異常代謝産物量（病型：Δ^4-3-oxoR 欠損症）.....58
表 2.5-11 胆汁酸の物理化学的特性及び生物学的特性.....63
表 2.5-12 被験者背景の要約.....69
表 2.5-13 被験者の人口統計と曝露期間：コール酸で治療されたすべての被験者.....69
表 2.5-14 適応症別、用量別及び人口統計学的特性別の承認後の累積患者曝露量.....77
表 2.5-15 IBD 以降の拡大アクセスプログラム/指定患者プログラム（EAP/NPP）での適応症、用量及び人口統計学的特性別の累積曝露量.....77

図 2.5-1 胆汁酸合成経路.....9
図 2.5-2 コレステロール骨格の C-7 位へのヒドロキシル基の導入.....10
図 2.5-3 ペルオキシソームでの胆汁酸合成過程.....12
図 2.5-4 3β-HSD 欠損症における欠損箇所を示したヒトのコレステロールからの胆汁酸生合成経路［出典 (Ichimiya, et al., 1990)］.....16
図 2.5-5 Δ^4-3oxoR 欠損症における欠損箇所を示したヒトのコレステロールからの胆汁酸生合成経路.....18
図 2.5-6 oxysterol 7α-hydroxylase 欠損症が胆汁酸合成経路に及ぼす影響.....19
図 2.5-7 脳腱黄色腫症において sterol 27-hydroxylase 欠損が胆汁酸合成経路に及ぼす影響.....21
図 2.5-8 胆汁酸合成における ATP 結合カセットサブファミリーD メンバー3（ABCD3）トランスポーターの役割.....23
図 2.5-9 α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症が胆汁酸合成及び脂肪酸代謝に及ぼす影響.....24
図 2.5-10 図 2.5 10 ACOX2 によるトリヒドロキシコレスタノイル CoA の β 酸化.....26
図 2.5-11 胆汁酸生合成におけるペルオキシソームでの反応.....27
図 2.5-12 胆汁酸の側鎖の酸化において SCPX（ペルオキシソームチオラーゼ 2）が触媒するチオール開裂.....29
図 2.5-13 先天性胆汁酸代謝異常症の発症機序.....30
図 2.5-14 コール酸の作用機序.....31
図 2.5-15 時系列グラフ：Bicêtre Hospital でのコール酸による患者の治療.....37
図 2.5-16 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移（3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症）.....58

略語一覧

3β-HSD	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-オキソステロイド-5β-リダクターゼ
ABCD3	ATP 結合カセットサブファミリーD メンバー3
ACOX2	アシル CoA オキシダーゼ
AGEPS-EPHP	Agence générale des équipements et produits de santé - Etablissement pharmaceutique des hôpitaux de Paris
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMACR	α-メチルアシル CoA ラセマーゼ
AP 又は ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	解剖治療化学
ATP	アデノシン三リン酸
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
BA	胆汁酸
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ
CDCA	ケノデオキシコール酸
CTX	脳腱黄色腫症
CYP27A1	ステロール 27-ヒドロキシラーゼ
CYP7B1	オキシステロール 7α-ヒドロキシラーゼ
DBP	D-二頭酵素
DCA	デオキシコール酸
DLP	データロックポイント
DNA	デオキシリボ核酸
EAP	拡大アクセスプログラム
ESI-MS/MS	エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析
EU	欧州連合
F	女性
FAB-MS	高速原子衝撃質量分析
FDA	アメリカ食品医薬品局
FTR	代謝回転率
FXRα	ファルネソイド X 受容体 α
GC-MS	ガスクロマトグラフィー質量分析
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLC	ガスー液体クロマトグラフィー
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HMG	β-ヒドロキシ β-メチルグルタリル
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IEBAS	先天性胆汁酸代謝異常症
IU	国際単位
JSIMD	日本先天代謝異常学会
JSPGHAN	日本小児栄養消化器肝臓学会
LRH-1	肝臓受容体ホモログ-1
LXRα	肝臓 X 受容体 α
M	男性
MAA	医薬品販売承認申請
MAH	医薬品販売承認取得者
MS	質量分析法
n.a.	利用不可

n.r.	未発表
NAD	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NPP	指定患者プログラム
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PFB-TMS	ペンタフルオロベンジル-トリメチルシリル
RMP	リスク管理計画
SCPX	ステロールキャリアプロテイン X
SHP	small heterodimer partner
SPC	欧州製品概要
TOF	飛行時間型
UDCA	ウルソデオキシコール酸
VLCFA	極長鎖脂肪酸

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

コール酸は一次胆汁酸である。一次胆汁酸は、健康な哺乳類の肝臓で生合成される正常な胆汁の重要な成分である。コール酸は、ヒトの胆汁に含まれる最も主要な一次胆汁酸である。

コール酸の ATC コードは A05AA03 で、ATC 分類の第 4 階層「胆汁酸と誘導体」に属する。

2.5.1.2　予定適応症

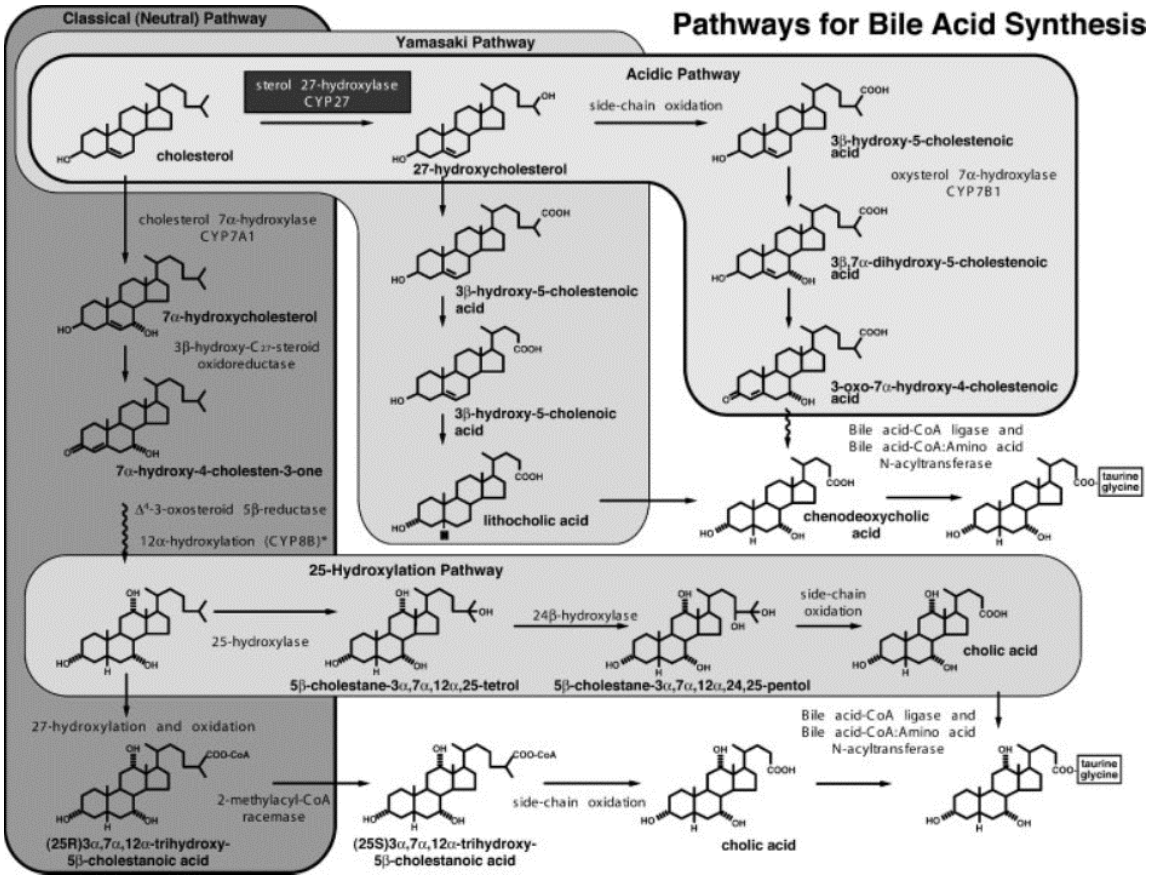
先天性胆汁酸代謝異常症

2.5.1.3　一次胆汁酸の機能及び生合成の概要

ヒト肝臓で合成される 2 つの主要な一次胆汁酸はコール酸とケノデオキシコール酸（CDCA）であり、重要な生理学的機能を持つ (Setchell, 2004)。コール酸は、成人が生成する一次胆汁酸のうち約半分から 3 分の 2 を占める。消化管からの脂肪吸収を促進し、コレステロールの恒常性調節への関与に加え、一次胆汁酸は胆汁の合成と分泌を促進する。それらは腸肝循環の発達に不可欠であり、これは内因性及び外因性の毒物の除去に必須である。

コール酸と CDCA は、ステロイド骨格と側鎖を修飾する一連の反応により、コレステロールから肝細胞で合成される図 2.5-1 (Heubi, et al., 2007)。

図 2.5-1 胆汁酸合成経路



出展： (Heubi, et al., 2007) 一次性胆汁酸の生合成の代謝経路（classical 又は neutral pathway、alternative 又は acidic pathway）。既知の先天性エラーを各経路の箱で囲んで示した。(Reproduced from Bove et al,56 with kind permission from Springer Science and Business Media.)

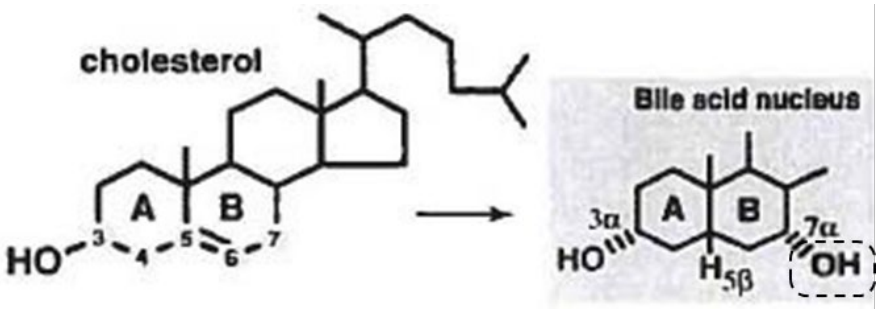
これらの反応を触媒する酵素は、様々な細胞内コンパートメントに存在する。これらのコンパートメント間の相互作用と輸送はまだ十分に解明されていない。現時点では、一次胆汁酸の合成には 1) classical（又は neutral）pathway 及び 2) Acidic pathway の 2 つの主要経路があることが知られている。

Cholesterol 7α-hydroxylase を介する classical（又は neutral）pathway

Classical pathway を介した胆汁酸合成の最初の反応は、cholesterol 7α-hydroxylase によるコレステロール骨格の C-7 位へのヒドロキシル基の導入である（図 2.5-2）。この経路は、腸肝の再循環中に門脈を介して戻る胆汁酸による負のフィードバックによって主に制御されている。抑制性のフィードバック回路は非常に複雑で、胆汁酸を介した核のホルモン受容体であるファルネソイド X 受容体 α（FXRα）の活性化から開始される。これにより、small heterodimer partner（SHP）核共受容体の発現が誘導される。げっ歯類で実証されたように（2.4.2.1.1 項）、SHP は cholesterol 7α-hydroxylase の転写活性化に必須の 2 つの核内受容体、肝臓 X 受容体 α（LXRα）と肝臓受容体ホモログ-1（LRH-1）、に結合し活性に干渉する (Goodwin, et al., 2000); (Lu, et al., 2000); (Brendel, et al., 2002)。胆汁酸が cholesterol 7α-hydroxylase を調節する能力には、その種類により著しい違いがある。例えば、コール酸と CDCA は合成を抑制方向に制御するが、ウルソデオキ

シコール酸（UDCA）などの 7β-ヒドロキシ基を持つ胆汁酸は異なる反応を示し、実際に UDCA は合成速度を高める可能性がある (Lew, et al., 2004); (Setchell & O'Connell, 2007)

図 2.5-2 コレステロール骨格の C-7 位へのヒドロキシル基の導入



（出典： (Setchell & O'Connell, 2007)C-7 位へのヒドロキシル基の導入部位を点線で囲んで示す。ステロイド骨格の AB 環の修飾反応に関わる酵素に関して、3 種類の変異がよく知られている。これらの変異による代謝障害により、家族性肝内胆汁うっ滞症として臨床症状が発現することが知られている。）

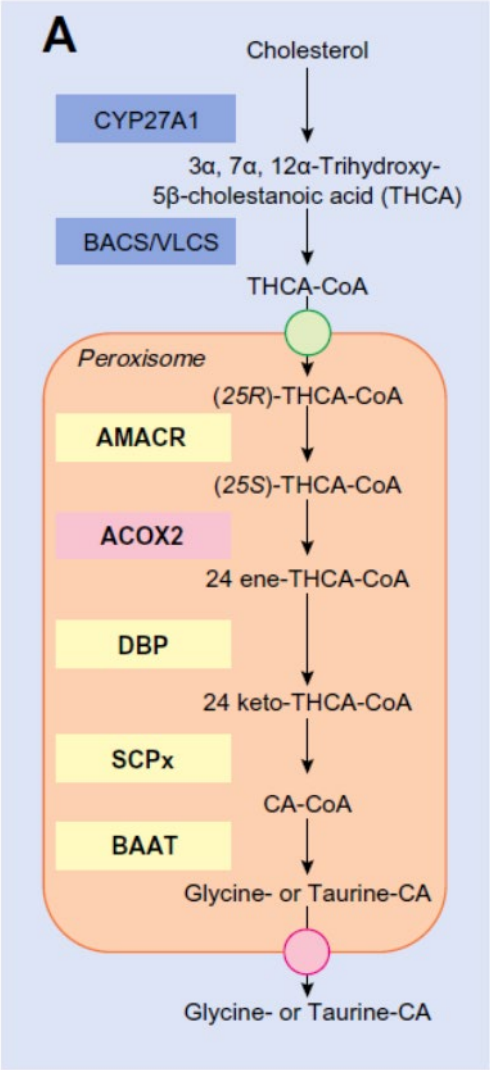
Classical（又は neutral）pathway では、7α-hydroxycholesterol 合成に続いて、ステロイド骨格への酸化還元及び水酸化の修飾が行われ、その結果、以下に示す各合成過程においてコール酸経路又は CDCA 経路のいずれかに向かうステロール中間体が生成される。

- 7α-hydroxycholesterol は 7α-hydroxy 4-cholesten-3-one に変換される。この反応は、ミクロソームのニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NAD）依存性の酵素 3β-hydroxy-Δ^5-C27-steroid oxidoreductase（3β-hydroxy-Δ^5-C27steroid dehydrogenase/isomerase、3β-HSD）によって触媒される。
- 7α-hydroxy 4-cholesten-3-one は、肝ミクロソームのチトクローム P450、12α-hydroxylase（CYP8B1）によって 7α,12α-dihydroxy-4-cholesten-3-one に変換される。この反応による 12α-ヒドロキシル化の結果、コール酸経路に向かう（ジヒドロキシ）中間体が合成される。この反応を受けない中間体は CDCA に変換される。
- 7α,12α-dihydroxy-4-cholesten-3-one 及び 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one はいずれも可溶性の Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase（Δ^4-3-oxoR 又は 5β-reductase）による還元を受ける。
- その結果として生じた 3-oxo-5β (H) sterol 及び 3-hydroxo-5β (H) sterol は、アイソザイムの一群を構成する可溶性の 3α-hydroxysteroid dehydrogenase により変換される。これがステロイド骨格の最終修飾であり、この反応によって中間体、5β-cholestane-3α,7α,12α-triol 及び 5β-cholestane-3α,7α-diol（胆汁アルコール）が生成される。
- ステロイド側鎖の酸化には sterol 27-hydroxylase（CYP27A1）が関与し、C27-胆汁酸中間体である 3α,7α-dihydroxycholestanoic acid 及び 3α,7α,12α-trihydroxy-5β-cholestanoic acid が生成する (Patni & Wilson, updated 2020), (Monte, et al., 2009)。
- 次に、胆汁アルコールは一連の側鎖の酸化反応を受け、3 個の炭素原子を失う。これらの反応は、最初にミトコンドリアの酵素、次にペルオキシソームの酵素に触媒され、最終産物としてコール酸及び CDCA を産生する。

C24-胆汁酸は、ペルオキシソームによる側鎖のβ酸化により C27-胆汁酸中間体から生成する（図 2.5-3）(Ferdinandusse, et al., 2009)。側鎖は CoA-チオエステルに活性化された後、β酸化を受けて短縮される。その後、C27-胆汁酸アシル CoA は ATP 結合カセットサブファミリーD メンバー3（ABCD3）によってペルオキシソーム内に輸送される (Ferdinandusse, et al., 2014), (Baes & Van Veldhoven, 2016)。一次胆汁酸を合成するためのペルオキシソームによる胆汁酸合成の過程は次のとおりである。

- 側鎖の酸化に先行して、trihydroxycholestanoyl-CoA が α-methylacyl-CoA racemase（AMACR）によってラセミ化されて(25S)立体異性体となり、これがペルオキシソームでの側鎖のβ酸化の基質となる (Setchell, et al., 2003)。
- 側鎖の酸化の際、acyl-CoA oxidase 2（ACOX2）が(25S) trihydroxy-cholestanoic acid の脱水素反応を触媒し、24,25-trans-不飽和誘導体が生成する (Russell, 2003)。
- D-二頭酵素（DBP）は胆汁酸中間体であるジヒドロキシ-コレスタン酸及びトリヒドロキシ-コレスタン酸の水和及び脱水素反応を触媒する (Ferdinandusse, et al., 2009)。
- 酸化過程の後、ステロールキャリアプロテイン X（SCPX）が C24-C25 結合を切断し、プロピオニル CoA 及び胆汁酸中間体 C24-CoA が生成する (Russell, 2003)。

図 2.5-3 ペルオキシソームでの胆汁酸合成過程



ACOX2: acyl-CoA oxidase 2; AMACR: alpha methylacyl-CoA racemase; BAAT: bile acid CoA amino acid N-acyltransferase; BACS: bile acid CoA synthetase; CA: cholic acid; DBP: D-bifunctional protein; CYP27A1: sterol 27-hydroxylase; SCPx: sterol carrier protein X; VLCS: very long chain acyl-CoA synthetase (Monte, et al., 2017)

Acidic pathway 及びその他の経路

Acidic pathway やその他の Alternative pathway は、胆汁うっ滞等の特定の状態や特定の組織で、特に出生前及び出生直後の発育時に誘導されると考えられる (Setchell & O'Connell, 2007)。例えば、oxysterol 7α-hydroxylase の遺伝的欠損により致死的肝疾患をきたした乳幼児 2 例が確認された (Setchell, et al., 1998), (Ueki, et al., 2008a)ことは、生後まもないヒトでは Acidic pathway が重要であることを示唆している。Acidic pathway 又は Alternative pathway の第一段階は、ミトコンドリアの sterol 27-hydroxylase（CYP27A1、図 2.5-1）によるコレステロールから 27-ヒドロキシコレステロールへの変換である (Patni & Wilson, updated 2020)。

コレステロールをコール酸及び CDCA まで変換する経路に関係なく、両一次胆汁酸の CoA チオエステルは最終的にグリシン及びタウリンと抱合される。ヒトではグリシン抱合体が多く、正

常成人におけるグリシンとタウリンの抱合比は 3.1：1 である。コール酸及び CDCA の 2 種類の抱合型一次胆汁酸は、その後毛細胆管胆汁中に分泌され、胆嚢胆汁中に貯えられる。

肝臓の毛細胆管膜を介した輸送は ATP 依存性のプロセスで、毛細胆管膜にある胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）が補助している (Russell, 2003)。BSEP の発現は FXRα を介して胆汁酸によってアップレギュレートされ れ (Lew, et al., 2004)、胆汁酸が高濃度で存在すると胆汁流が増加する。また、胆汁酸がさらに抱合を受けることがあり（アミド、硫酸塩、エーテルグルクロニド及びエステルグルクロニドとなり）、これによって可溶性が増す。このような抱合体は腎から排泄され、肝臓及び体液中の胆汁酸濃度が上昇する胆汁うっ滞では特に重要な現象となる (Setchell & O'Connell, 2007)。

結腸では、細菌の酵素の作用によって抱合型一次胆汁酸の脱抱合が生じ、遊離胆汁酸が生成する (Ross, 2008)。また、胆汁中に分泌された抱合型一次胆汁酸から、腸内細菌叢の作用によって二次胆汁酸が生成する。生成する二次胆汁酸の大部分は、DCA（コール酸由来）及びリトコール酸（CDCA 由来）が占める。抱合によって胆汁酸の水溶性が高まり、腸及び十二指腸の細胞膜をほぼ透過しなくなるため、胆汁酸が腸管に留まることになる。これによって腸管内の胆汁酸濃度が上昇し、十分な濃度に達するとミセルを形成する。ミセルは脂質を乳化し、主に空腸での吸収を可能にする。このように、胆汁酸はほとんど吸収されることなく腸肝循環を介して肝臓に戻り、肝臓でグリシン及びタウリンと抱合されて胆汁中に分泌される (Ross, 2008), (Stamp & Jenkins, 2008)。さらに、胆汁酸、特に一次胆汁酸は、cholesterol 7α-hydroxylase を阻害することによって一次胆汁酸の de novo 合成を阻害する。

2.5.1.3.1　先天性胆汁酸代謝異常症（IEBAS）の臨床的・病態生理学的側面

IEBAS 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若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。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。

IEBAS は、大別するとコレステロールの側鎖又はステロイド骨格での反応の触媒を担う酵素の欠損症かペルオキシソーム病に分類できる。いずれの障害も一次胆汁酸合成の異常症であるが、一次胆汁酸（コール酸及び CDCA）合成の障害の程度は各障害によって異なる。

図 2.5-1 に、コール酸及び CDCA のコレステロールからの一連の合成反応を示した。この図で、IEBAS に関与する反応の代謝異常症をボックス内に示した。

コレステロールのステロイド骨格又は側鎖の障害位置によって IEBAS は以下の病型に分類されている。

1)　ステロイド骨格の修飾に関わる反応の障害

以下に、ステロイド骨格の修飾における代謝異常症を示す。この種の障害を有する小児は、一次胆汁酸合成が著しく損なわれる　(Clayton, et al., 1987), (Setchell, et al., 1988), (Ichimiya, et al., 1990), (Daugherty, et al., 1993), (Jacquemin, et al., 1994), (Clayton, et al., 1996), (Setchell, et al., 1998), (Akobeng, et al., 1999), (Balistreri, 1999), (Kobayashi, et al., 2000), (Setchell & O'Connell, 2007), (Ueki, et al., 2008b)。

患者の臨床症状には個人差があるが、一般に進行性の胆汁うっ滞が主症状で、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、肝硬変及び肝不全に至る。胆汁うっ滞があるにもかかわらず血清γ-グルタミン酸トランスフェラーゼ（GGT）活性が正常でそう痒症が認められないため、このような特徴が有用なマーカーとなる。また、胆汁うっ滞があるにもかかわらず通常の分析法（3α-ヒドロキシ胆汁酸の検出）による血清中胆汁酸濃度は正常又は検出限界未満であり、同じく代謝異常症の有用なマーカーとなる (Jacquemin, et al., 1994), (Setchell & O'Connell, 2007)。

ステロイド骨格の反応の障害として以下の 4 つの欠損症が特定されている。

- 3β-hydroxy-Δ^5-C27-steroid oxidoreductase（3β-HSD）欠損症（2.5.1.3.1.1 項）
- Δ^4-3-oxosteroid-5-β-reductase（Δ^4-3-oxoR、一部の文献では 5β-リダクターゼ）欠損症（2.5.1.3.1.2 項）
- Oxysterol 7α-hydroxylase（CYP7B1）欠損症（2.5.1.3.1.3 項）
- Cholesterol 7α-hydroxylase （CYP7A1）欠損症（2.5.1.3.1.4 項）

2)　側鎖の修飾に関わる反応の障害

図 2.5-3 に、ペルオキシソームでの側鎖の修飾に関わる一連の反応を示した。側鎖の修飾における障害を有する患者は、一般に脂溶性ビタミンの吸収不良による神経系の障害又は症候群を呈する (Koopman, et al., 1985), (Björkhem, et al., 1987), (Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988b), (Clayton, 1991), (Björkhem, 1994), (Balistreri, 1999), (Setchell & O'Connell, 2007)。側鎖の修飾における障害では、一次胆汁酸の合成が完全に損なわれることはないため、肝疾患の徴候が軽度であるか、みられないことがある。

側鎖の反応の障害として以下の複数の欠損症が特定されている。

- sterol 27-hydroxylase（CYP27A1）欠損症：脳腱黄色腫症（CTX）（2.5.1.3.1.5 項）
- -　単独酵素欠損によるペルオキシソーム病：
  - ABCD3 欠損症（2.5.1.3.1.6 項）
  - AMACR 欠損症（2.5.1.3.1.7 項）
  - ACOX2 欠損症（2.5.1.3.1.8 項）
  - DBP 欠損症（2.5.1.3.1.9 項）
  - SCPX 欠損症（2.5.1.3.1.10 項）

なお、ペルオキシソーム病には別のグループがある。具体的には、ペルオキシソームの形成異常に起因するペルオキシソーム形成異常症（PBD）である。この臨床に関する概括評価では、PBD は扱わない。

本剤等の外因性コール酸の経口摂取によって肝障害を伴う IEBAS が治療可能であることが実証されている。これら IEBAS の各病型について詳細を以下の項で説明する

2.5.1.3.1.1　3β-HSD 欠損症

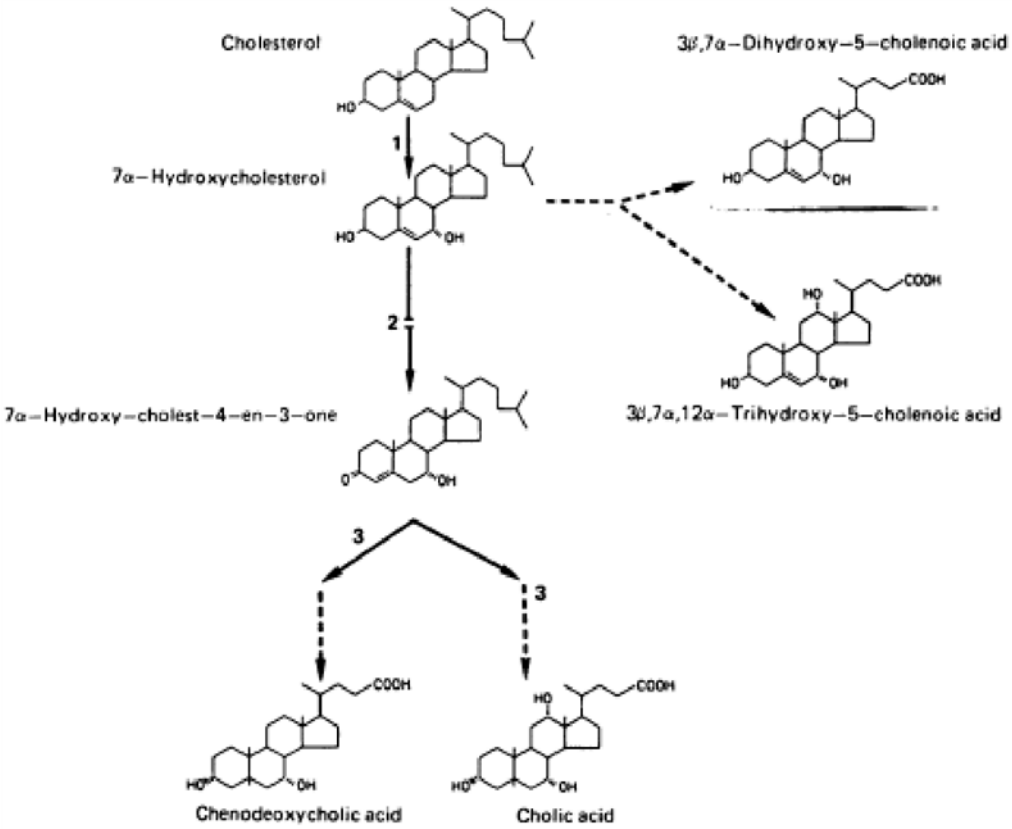
遺伝的観点からは、3β-HSD 欠損症は常染色体劣勢遺伝疾患に該当する。相補的 DNA とそれをコードする遺伝子が特定されている (Schwarz, et al., 2000)。3β-HSD 遺伝子（HSD3B7）は染色体 16pl1.2-12 に位置している (Schwarz, et al., 2000)。

ステロール特異的 3β-HSD 酵素の欠損により、7α-hydroxycholesterol が肝細胞内に蓄積する。胆汁酸合成に関与するその他の酵素が側鎖の酸化等の以後の変換を触媒するため、正常一次胆汁酸の代わりに 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 及び 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid が生成する。これらの分子は 3β-HSD 酵素の基質の特徴である 3β-hydroxy-Δ^5 構造を保持している（図 2.5-4）。その後、抱合を受けて硫酸塩及び糖硫酸塩となり、尿中及び血漿中に大量にみられるほか、少量が胆汁中にみられる場合もある (Ichimiya, et al., 1991)。これらの異常胆汁酸は毛細胆管膜を介して輸送されにくく、抱合型胆汁酸の輸送を妨げる (Stieger, et al., 1997)。これらの異常胆汁酸の毒性は主にこのような胆汁うっ滞性によるものであり、この特性によって細胞内に蓄積する (Setchell & O'Connell, 2007)。一次胆汁酸が不足するため、一次胆汁酸合成のフィードバックによる自動的な合成抑制が中断され、肝毒性のある胆汁酸代謝中間産物が継続して合成される。

IEBAS の有病率、特に 3β-HSD 欠損症の正確な有病率は不明である。2017 年に、欧州で 3β-HSD 欠損症の有病率を明らかにする大規模な調査が行われ (Jahnel, et al., 2017)、EU 加盟国 21 カ国で 3β-HSD 欠損症患者が 55 例特定された。3β-HSD 欠損症の有病率は、1,000 万人あたり 0.99 例以上と推定された。

臨床症状にも発症時の年齢にもばらつきが大きいことがあるが（0.1～26 歳）、3β-HSD 欠損症患者の大半は乳児期に症状を呈する (Bove, et al., 2004), (Fischler, et al., 2007), (Kobayashi, et al., 2000), (Gonzales, et al., 2009), (Subramaniam, et al., 2010), (Heubi, et al., 2017), (Heubi & Setchell, 2020), (Al-Hussaini, et al., 2017), (Ahmad, et al., 2019), (Rinawi, et al., 2015), (Bossi, et al., 2017)。文献に報告されている 3β-HSD 欠損症の乳児のほぼ全例で、進行性の黄疸、アミノトランスフェラーゼ値の上昇、血中抱合型ビリルビン濃度の上昇が認められた。3β-HSD 欠損症患者の臨床所見としては通常、肝腫大、脂溶性ビタミンの吸収不良、脂肪便、脾腫が認められる。そう痒症は通常みられない。血清ビリルビン濃度及びアミノトランスフェラーゼ濃度の上昇とは対照的に、血清 GGT 濃度は正常であり、血清総胆汁酸濃度は正常又は低値となる (Setchell & O'Connell, 2007), (Gonzales, et al., 2009), (Heubi, et al., 2007)。肝臓の組織学的検査では、胆汁うっ滞、巨細胞、様々な程度の線維症（門脈又は小葉）及び炎症が示される (Bove, et al., 2004), (Sundaram, et al., 2008), (Gonzales, et al., 2009)。また、原因不明の腎嚢胞が患者の一部で観察される (Gonzales, et al., 2009), (Bossi, et al., 2017)。

図 2.5-4 3β-HSD 欠損症における欠損箇所を示したヒトのコレステロールからの胆汁酸生合成経路［出典 (Ichimiya, et al., 1990)］



The numbers indicate the key enzymes involved in the early stages of the pathway: (1) cholesterol 7α-hydroxylase; (2) 3β-Hydroxy-Δ^5-C27-steroid oxidoreductase; (3) Δ^4-3-oxosteroid-5β-reductase

3β-HSD 欠損症の診断は、尿の分析に適した分析法（FAB-MS、GC-MS 等）を用いて、定量分析で胆汁うっ滞と合致する尿中胆汁酸排泄量の上昇が認められ、定性分析で一次胆汁酸の正常なグリシン及びタウリン抱合体が認められず、3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 及び 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid 濃度の上昇が認められた場合に確定される。遺伝子塩基配列決定により分子的に診断が可能であり、突然変異のスペクトルが特徴づけられている (Schwarz, et al., 2000), (Cheng, et al., 2003), (Gonzales, et al., 2009), (Fischler, et al., 2007), (Haas, et al., 2012), (Molho-Pessach, et al., 2012), (Al-Hussaini, et al., 2017), (Bossi, et al., 2017), (Ahmad, et al., 2019), (Kimura, et al., 2021)。

2.5.1.3.1.2　Δ^4-3-oxoR 欠損症

遺伝的観点からは、Δ^4-3-oxoR 欠損症は常染色体劣勢遺伝疾患に該当する。相補的 DNA 及びそのコード遺伝子が明らかになっている (Kondo, et al., 1994)。Δ^4-3-oxoR 遺伝子（SRD5B1 又は AKR1D1）は第 7 染色体に位置している (Charbonneau & Luu-The, 1999)。

Δ^4-3-oxoR が欠損していると、ステロイド骨格の C4-C5 間の二重結合を還元できない。その結果、患者の尿中及び血清中に正常一次胆汁酸が低濃度でみられ、胆汁酸合成の中間体が蓄積する（図 2.5-5）。3-oxo-7α-hydroxy-4-cholenoic acid 及び 3-oxo-7α,l2α-dihydroxy-4-cholenoic acid が尿中

胆汁酸の 90%を占め、血清中のアロケノデオキシコール酸、アロコール酸及び Δ^4oxo-3-胆汁酸が高濃度で存在し、ごく少量の正常な一次胆汁酸が存在する。一次胆汁酸が不足するため、一次胆汁酸合成のフィードバックによる自動的な合成抑制が中断され、肝毒性のある胆汁酸代謝中間産物が継続して合成される。この欠損における肝障害は、一次胆汁酸合成の減少と蓄積した Δ^4-3-oxo-3-胆汁酸の肝毒性の結果である。

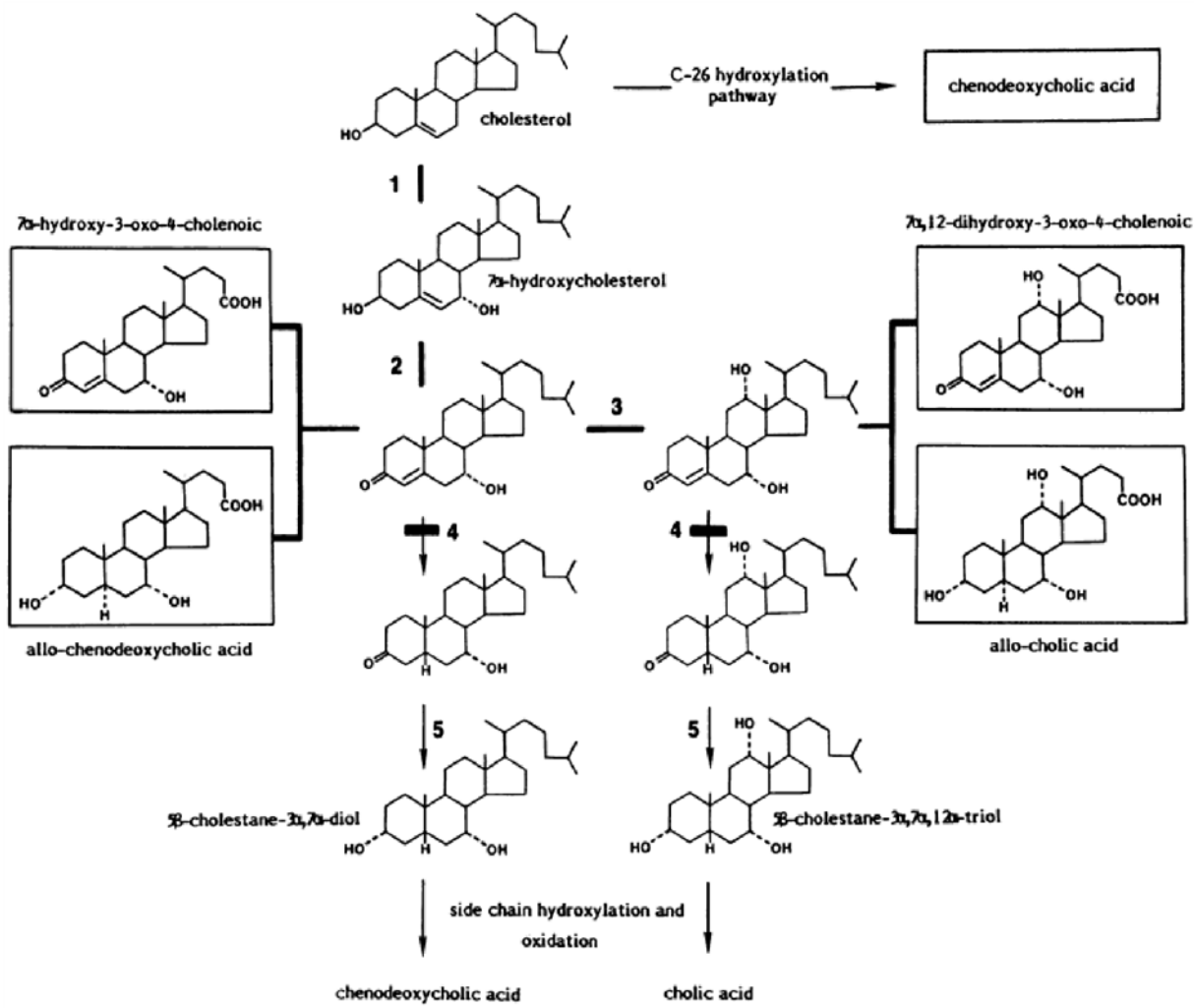
2017 年に、欧州で Δ^4-3-oxoR 欠損症の有病率を明らかにする大規模な調査が行われ (Jahnel, et al., 2017)、EU 加盟国 21 カ国で Δ^4-3-oxoR 欠損症患者が 8 例特定された。Δ^4-3-oxoR 欠損症の有病率は、1,000 万人あたり 0.14 例以上と推定された。

有病率は国によって大きく異なる。この事実は、Δ^4-3-oxoR 欠損症の発生率及び有病率を推定するにあたっては、Δ^4-3-oxoR 欠損症では（一次胆汁酸療法か肝移植による治療を行わなければ）生まれてまもなく死亡する可能性があるほか、その診断には専門的な知識及び高度な検査法を必要とするという根本的な問題が存在することを浮き彫りにしている。したがって、正確に診断された患者数（発生率及び有病率の推定に必要な数字）及び 3β-HSD 欠損症を抱えながらも生存している患者数（有病率の推定に必要な数字）は、患者が受けられる診療水準に大きく左右される。

既知の Δ^4-3-oxoR 欠損症の症例は、すべて乳児期早期に診断されている (Setchell, et al., 1988), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, et al., 2009), (Ueki, et al., 2008b) , (Seki, et al., 2013), (Heubi, et al., 2017), (Zhang, et al., 2019))。肝機能検査では、血清アミノトランスフェラーゼ値の上昇、著しい高ビリルビン血症及び凝血異常が認められる。3β-HSD 欠損症と同様に、血清 GGT 濃度は通常正常又はわずかに上昇している。肝生検では、肝細胞及び毛細胆汁うっ滞、並びに髄外造血の巨細胞及び偽腺管構造形成の結果として、顕著な小葉の乱れが示された。電子顕微鏡写真では、外観がスリット状であり、通常の微絨毛がなく、様々な量の電子密度の高い物質を含む小さな胆管を示した (Bove, et al., 2004)。

Δ^4-3-oxoR 欠損症は、allo-及び 3-oxo-Δ^4 胆汁酸の尿中排泄の上昇を尿の分析に適した分析法（FAB-MS、GC-MS 等）によって定量的に測定し、診断される (Setchell & O'Connell, 2007)。しかし、3-oxo-Δ^4 胆汁酸は他の形態の進行性肝疾患にも存在し、二次性の Δ^4-3-oxoR 欠損症を引き起こす可能性のある進行性肝疾患患者との鑑別が重要となる。

図 2.5-5 Δ4-3oxoR 欠損症における欠損箇所を示したヒトのコレステロールからの胆汁酸生合成経路

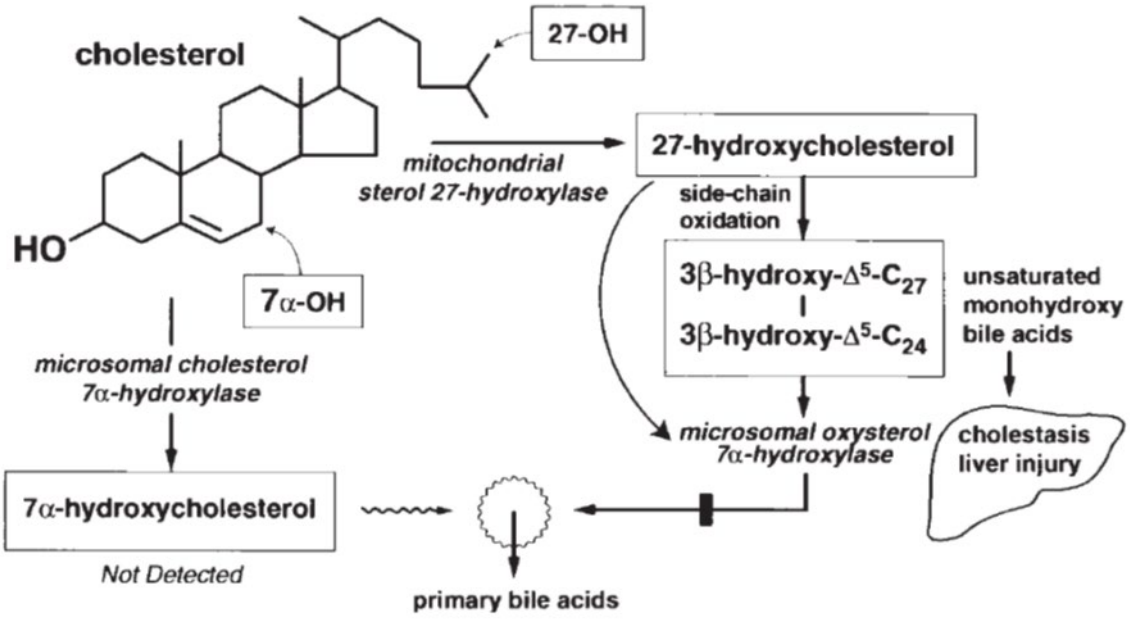


The numbers indicate the key enzymes involved in the early stages of the pathway: (1) cholesterol 7α-hydroxylase; (2) 3β-Hydroxy-Δ5-C27-steroid oxidoreductase; (3) 12α-hydroxylase; (4) Δ4-3-oxosteroid-5β-reductase; (5) 3αhydroxysteroid dehydrogenase. 出典 (Setchell, et al., 1988)

2.5.1.3.1.3　Oxysterol 7α-hydroxylase（CYP7B1）欠損症

Oxysterol 7α-hydroxylase 遺伝子（CYP7B1）は第 8 染色体に位置し、肝臓及び肝外組織に発現する。基質及び生理機能は発現する組織によって異なる (Wu, et al., 1999), (Stiles, et al., 2009)。肝臓では、oxysterol 7α-hydroxylase は胆汁酸合成の acidic pathway に関与し、3β-hydroxy-5-cholestenoic acid から 3β,7α dihydroxy-5-cholestenoic acid へのヒドロキシル化を触媒する（詳細は 2.5.1.3 項及び図 2.5-1）。この経路は生後 1 年間に特に重要な役割を果たしていると考えられている (Stiles, et al., 2009), (Hong, et al., 2018)。Oxysterol 7α-Hydroxylase の欠損により胆汁酸合成の acidic pathway が遮断され、肝毒性を有するオキシステロールをはじめとする胆汁酸中間体が蓄積する(Setchell, et al., 1998), (Stiles, et al., 2009), (Hong, et al., 2018)。

図 2.5-6 oxysterol 7α-hydroxylase 欠損症が胆汁酸合成経路に及ぼす影響



出展　（Setchell et al.1998）

oxysterol 7α-hydroxylase 欠損症による IEBAS は極めて稀な常染色体劣勢遺伝疾患である(Hong, et al., 2018)。これまでに計 7 例しか報告されておらず (Mizuochi, et al., 2011)、 (Kimura, et al., 2012)、7 例のうち 3 例は若年で死亡した(Setchell, et al., 1998), (Chen, et al., 2020)。

乳児における胆汁うっ滞を伴う oxysterol 7α-hydroxylase 欠損症による IEBAS は、CYP7B1 変異のゲノム DNA 解析と併せて、GC-MS や FAB-MS 等の分析法による尿中及び血清中胆汁酸分析によって診断される(Setchell, et al., 1998), (Kimura, et al., 2012), (Hong, et al., 2018)。過量の 3β-monohydroxy-Δ^5-C24 胆汁酸が血清中に検出された場合、血清中 3β-hydroxy-5-cholestenoic acid 及び尿中 27-hydroxycholesterol が高値であることを確認することによって診断を確定することが推奨されている(Kimura, et al., 2012)。

2.5.1.3.1.4　cholesterol 7α-hydroxylase （CYP7A1）欠損症

コレステロールから胆汁酸への生合成過程の律速酵素である cholesterol 7 α -hydroxylase（CYP7A1）の欠損症である。発症頻度は不明である。現在までのところヒトでは 1 家系 3 例の報告がされているだけである (Pullinger, et al., 2002)。

ヒトでは、コレステロールから胆汁酸生合成が行われている最初の律速酵素 CYP7A1 が欠損するため高コレステロール血症をきたす。HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）に抵抗性の高 LDL 血症を起こす (Setchell, 2014)。肝臓内でコレステロールが増加するとコレステロールの調整に関わる sterol regulatory element binding protein(SREBP)の加水分解が抑制され、LDL 受容体の発現が減少する。その結果、肝臓内への LDL や VLDL の取り込みが抑制され、血中 LDL および TG 値が上昇する。通常 HMG-CoA 還元酵素阻害薬により肝臓でのコレステロール生合成が低下

すると、コレステロール恒常性維持のために肝臓での LDL 受容体の発現が上昇し、血液中から肝臓へ LDL コレステロールの取り込みが促進する。

その結果、血中 LDL 値は低下する。CYP7A1 欠損症では、元来 LDL 受容体発現が低下しており HMG-CoA 還元酵素阻害薬に抵抗性を示すと考えられている。

Cyp7a1 ノックアウトマウス（欠損マウス）は、生後 18 日までに 85%が死亡する (Ishibashi, et al., 1996)。これらは 2 峰性の死亡曲線を示し、生後 4 日以内に 40%が、残りは 11-17 日の間に死亡が確認されている。症状としては脂肪便と脂肪吸収障害（皮膚カサカサ、体重増加不良）がみられる。そこで、総合ビタミンを補充した場合前半の死亡が阻止され、さらに、コール酸を補充した場合後半の死亡が阻止された。また、欠損マウスを妊娠した母体マウスに総合ビタミン剤とコール酸を補充した場合、ほぼ乳児期の欠損マウスの死亡は阻止された。さらに興味ある事に乳児期に死亡を免れたマウスは野生型との差異が無く、脂肪便も見られなくなる。この時点で Cyp7a1 欠損を代償する脂肪酸生合成経路が律速していると考えられた(Ishibashi, et al., 1996)。これは、離乳後に Cyp7a1 欠損の代償機構が発達し、Cyp7a1 非存在下においても正常に近い胆汁酸生合成が行われる事を示している。この代償経路は Cyp7b1 が関与する alternate(acidic)pathway であることを示唆する実験成績が得られている (Schwarz, et al., 1996) 。

ヒトとマウスでは表現系は異なるとされているが、もし同じならば、CYP7A1 欠損症は乳児期オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症と同様な症状を起こし肝不全に至ると考えらえる。しかし、総合ビタミン剤および 1 次胆汁酸療法で乳児期を乗り切れば報告例と同様に生存の可能性もある。

- 臨床症状

報告例では、血中コレステロール（<300 mg/dL）、LDL コレステロール（<180 mg/dL）、TG 値の高値を認める (Pullinger, et al., 2002) 。ヒトでは若年期に胆石症、動脈硬化症や狭心症を発症することもある。また、胆汁酸生合成が進行しないため便中の総胆汁酸値は正常値の 6%まで低下する(Pullinger, et al., 2002) 。

- 肝病理組織

報告例では、肝臓病理は脂肪変性が特徴的で、胆汁うっ滞、線維化、炎症所見は乏しい (Pullinger, et al., 2002) 。新生児期の胆汁うっ滞症例は未だ発見されていないので乳児期の肝病理は不明である。

- 胆汁酸分析値：尿、血清、胆汁など

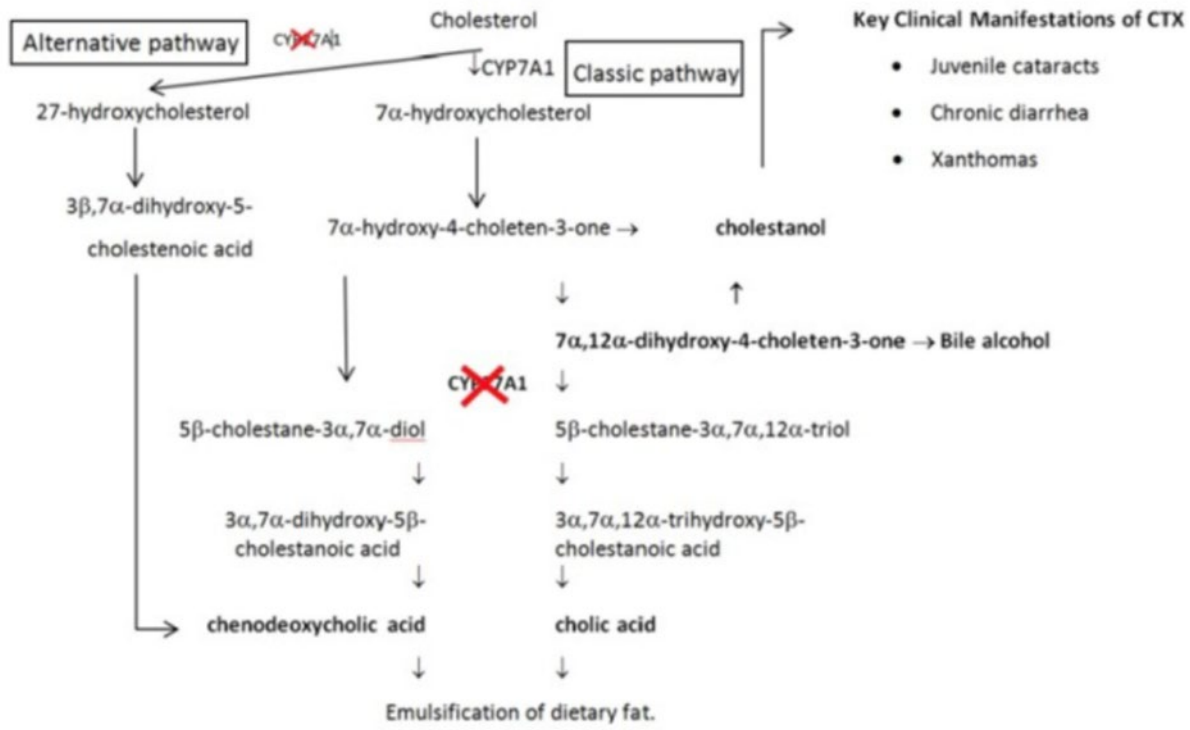
報告例では、CYP7A1 の酵素活性はコントロールの 30%程度で、CYP27A の酵素活性はコントロールの 2 倍であった。したがって、血清中胆汁酸は chenodeoxycholic acid type が cholic acid type より多く生合成されるようである。これは便中胆汁酸分析と同様な所見である。また、血清総胆汁酸値は正常か極少量増加する(Pullinger, et al., 2002) 。

2.5.1.3.1.5　Sterol 27-hydroxylase（CYP27A1）欠損症脳腱黄色腫症

ミトコンドリアの sterol 27-hydroxylase（CYP27A1）は、胆汁酸合成の classical pathway 及び alternative pathway におけるコレステロールからコール酸及び CDCA への変換に関与している

（2.5.1.3 項、図 2.5-1、図 2.5-3、図 2.5-7） (Nie, et al., 2014), (Patni & Wilson, updated 2020)。Sterol 27 hydroxylase 遺伝子（CYP27A1）は第 2 染色体に位置している。脳腱黄色腫症（CTX）は、CYP27A1 遺伝子のホモ接合性又は複合ヘテロ接合性の変異に起因する常染色体劣勢遺伝疾患で、胆汁酸合成量の低下により血漿中コレステロール濃度が上昇し、毒性のあるコレスタノール及びコレステロールが様々な組織に蓄積する。提唱されている病理学的機序は、sterol 27-hydroxylase の欠乏によって CDCA 及びコール酸の合成が妨げられ、classical pathway における胆汁酸合成の最初の律速段階を触媒する cholesterol 7α hydroxylase の負のフィードバック制御が阻害されることである (Patni & Wilson, updated 2020)。その結果、コレスタノール及びその前駆物質である 7α hydroxy-4-cholesten-3-one が蓄積する（図 2.5-7）。胆汁酸アルコールはグルクロン酸抱合され、血液、尿及び便中で大量に検出される。コレスタノール及びコレステロールの蓄積は様々な組織に傷害を与える。また、胆汁酸アルコール濃度の上昇によって血液脳関門が阻害される。

図 2.5-7 脳腱黄色腫症において sterol 27-hydroxylase 欠損が胆汁酸合成経路に及ぼす影響



出展 (Patni & Wilson, updated 2020)

CTX は稀な疾患であり、米国白色人種における有病率は 10 万人あたり 3～5 例と推定され、女性の方が男性よりもわずかに発生率が高いと考えられている (Salen & Steiner, 2017)。最も発生率が高いのは東南アジアであり、モロッコのユダヤ人集団等、特定の集団で特に発生率が高いことが報告されている (Salen & Steiner, 2017)。

CTX 患者は多臓器障害、様々な神経症状及び非神経症状を伴い、臨床像が多様である (Nie, et al., 2014), (Patni & Wilson, updated 2020)。乳児及び小児数例では、血清アミノトランスフェラー

ゼ、総ビリルビン及び抱合型ビリルビンが高値で血清 GGT が正常であったことから sterol 27-hydroxylase 欠損症であることがわかった (Heubi, et al., 2007)。CTX の初発症状は、新生児期の胆汁うっ滞性黄疸及び乳児期の成長不良を伴う下痢であることが多い (Nie, et al., 2014), (Patni & Wilson, updated 2020)。乳児期早期に胆汁うっ滞性肝疾患を発症し、死に至る場合がある (Clayton, et al., 2002), (von Bahr, et al., 2005), (Gong, et al., 2017)。CTX の特徴は、小児期にほとんどの患者で発症する白内障等の眼症状の早期発症、30 歳までに多くの患者で発症する大型腱黄色腫のほか、10 代後半又は若年成人で発症し、知的能力障害、認知症、精神症状、脊髄不全麻痺、錐体路徴候、小脳性運動失調を特徴とする進行性の神経機能障害である (Nie, et al., 2014), (Patni & Wilson, updated 2020)。それ以降の年齢では、骨粗鬆症、若年でのアテローム性動脈硬化症、心血管症状、呼吸器症状なども報告されている。

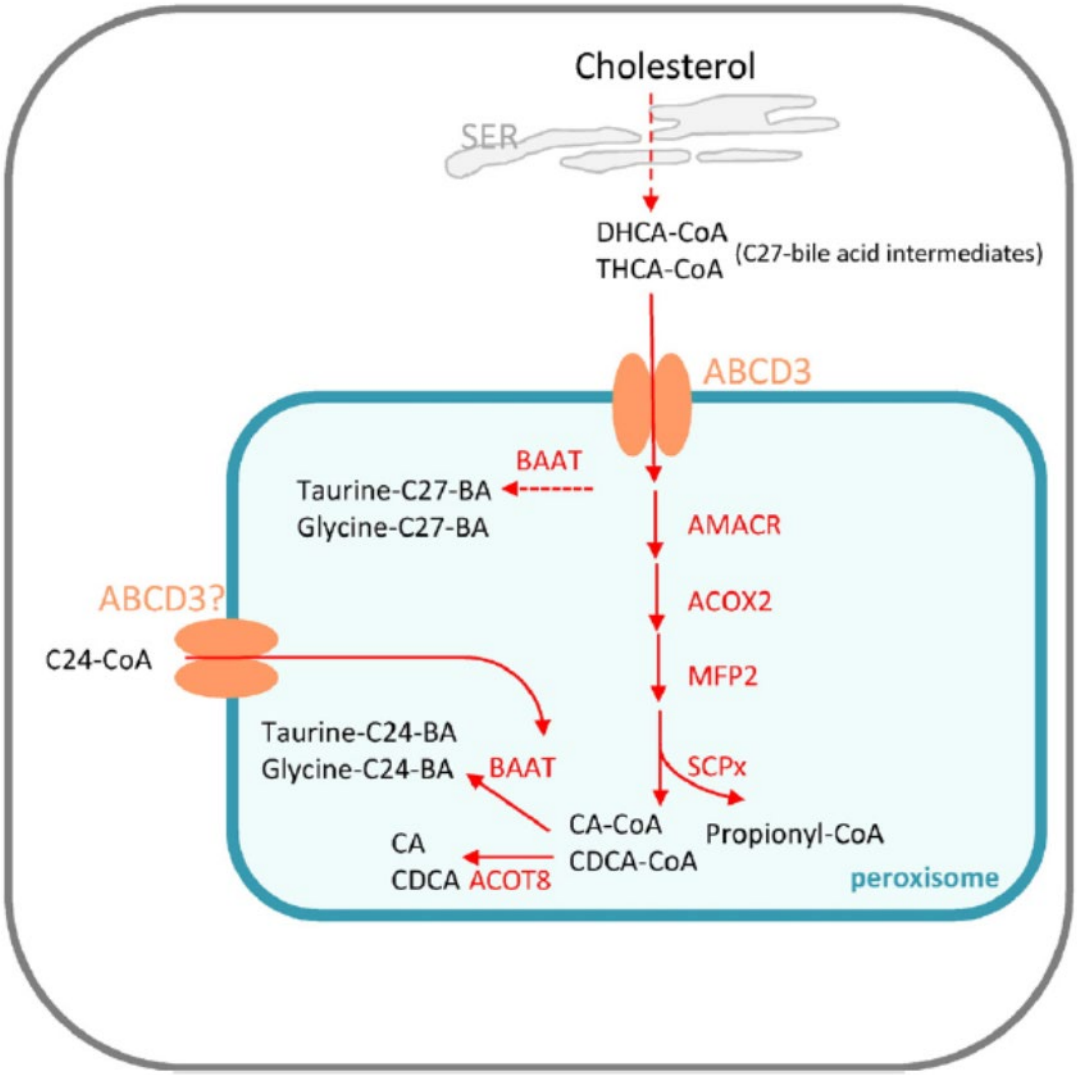
CTX の診断は、臨床症状、生化学的検査、神経画像検査、CYP27A1 変異のゲノム DNA 解析に基づいて行われる (Nie, et al., 2014), (Heubi, et al., 2007), (Patni & Wilson, updated 2020)。

CTX 患者の重症化及び死亡を防ぐには、早期の診断及び治療が極めて重要である (Nie, et al., 2014), (Patni & Wilson, updated 2020)。

2.5.1.3.1.6　ATP 結合カセットサブファミリーD メンバー3（ABCD3）欠損症

ATP 結合カセットサブファミリーD メンバー3 遺伝子（ABCD3）は第 1 染色体に位置し、肝臓のほか腎臓等の肝外組織にも発現する (Gärtner, et al., 1993), (Wanders, et al., 2007)。ABCD3 はペルオキシソーム膜に局在し、C27 胆汁酸中間体を側鎖の酸化のためにペルオキシソーム内に輸送するため、胆汁酸生合成において極めて重要である（図 2.5-8、2.5.1.3 項） (Ferdinandusse, et al., 2014), (Baes & Van Veldhoven, 2016)。また、分岐鎖脂肪酸及び長鎖ジカルボン酸脂肪酸をペルオキシソーム内に輸送するため、これらの脂肪酸の代謝にも重要である。ABCD3 欠損症では胆汁酸中間体がペルオキシソーム内に輸送されず、成熟 C24-胆汁酸が著しく減少し、肝臓をはじめとする臓器への毒性を有する C27-胆汁酸が蓄積する。

図 2.5-8 胆汁酸合成における ATP 結合カセットサブファミリーD メンバー3（ABCD3）トランスポーターの役割



ペルオキシソームでの胆汁酸代謝。滑面小胞体における胆汁酸合成の classical pathway では、最初にコレステロールの環状構造がヒドロキシル化された後、ステロール側鎖がカルボキシルに酸化されて CoA エステルに活性化される。ABCD3 トランスポーターを介して取り込まれた後、まず AMACR によって 25R-メチル異性体が 25S-立体異性体に変換される。代謝に必要な酵素が欠損したマウス及びヒトで C27-胆汁酸の蓄積が報告されている。ACOT8: acyl-CoA thioesterase 8; ACOX2: acyl-CoA oxidase 2; AMACR: alpha methylacyl-CoA racemase; BAAT: bile acid CoA amino acid N-acyltransferase; BACS: bile acid CoA synthetase; CA cholic acid; CDCA: chenodeoxycholic acid, BA: bile acid, DHCA: dihydroxy-cholestanoic acid; THCA: trihydroxy-cholestanoic acid; DBP: D-bifunctional protein; CYP27A1: sterol 27-hydroxylase; SCPx: sterol carrier protein X.
出典 (Baes & Van Veldhoven, 2016).

ABCD3 欠損症による IEBAS は極めて稀な疾患で、文献ではこれまでに乳児期に診断されたトルコ人女児 1 例しか報告されていない(Ferdinandusse, et al., 2014)。患者は肝疾患の進行により 4 歳時に肝移植を要し、移植後まもなく死亡した。

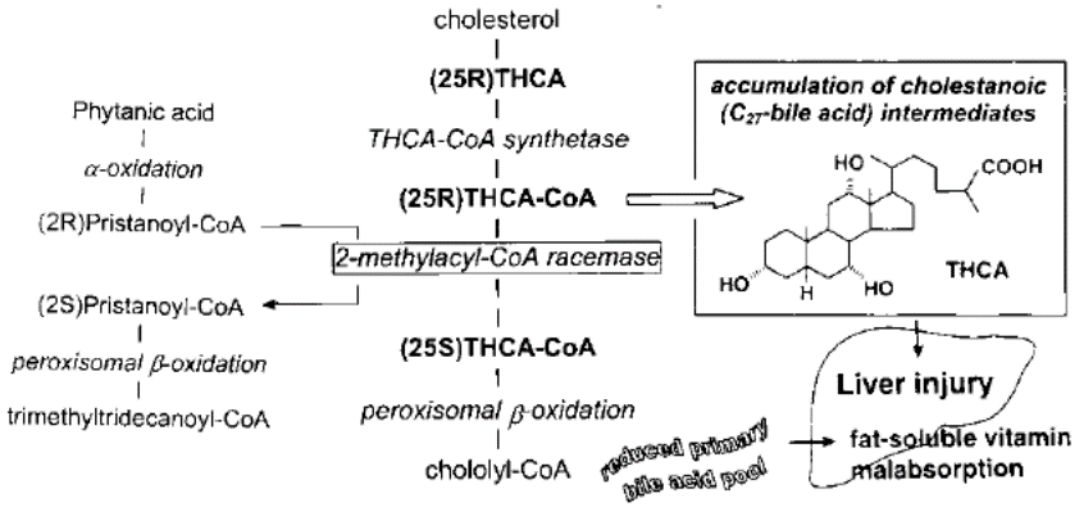
ABCD3 欠損症の診断にあたっては、様々な方法を組み合わせることが可能である (Ferdinandusse, et al., 2016)。ゲノム DNA 解析のほか、エレクトロスプレーイオン化タンデム質

量分析（ESI-MS/MS）等の分析法による尿中及び血漿中の C24 胆汁酸及び C27 胆汁酸の生化学的検査、GC-MS による血液中及び血清中の極長鎖脂肪酸（VLCFA）、フィタン酸、プリスタン酸等のペルオキシソーム代謝産物の生化学的検査が挙げられる。

2.5.1.3.1.7　メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症

α-メチルアシル CoA ラセマーゼ遺伝子（AMACR）は第 5 染色体に位置し、この遺伝子の変異が常染色体劣勢遺伝疾患に該当する AMACR 欠損症の原因となる (Setchell, et al., 2003), (Sundaram, et al., 2008)。AMACR は胆汁酸合成の classical pathway においてトリヒドロキシコレスタン酸の立体異性体（25S）へのラセミ化を触媒する。この立体異性体は、一次胆汁酸の生成に必要なペルオキシソームでの側鎖の β 酸化の基質である（図 2.5-3、2.5.1.3 項） (Setchell, et al., 2003), (Sundaram, et al., 2008), (Herebian & Mayatepek, 2011)。この基質は分岐鎖脂肪酸であるプリスタン酸と同様の反応を示す。したがって、AMACR 欠損症では胆汁酸合成及び分岐鎖脂肪酸代謝が損なわれ、血清中及び尿中コレスタン酸濃度及びプリスタン酸濃度が上昇し、一次胆汁酸プールが減少する（図 2.5-9）

図 2.5-9 α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症が胆汁酸合成及び脂肪酸代謝に及ぼす影響



出典 (Setchell, et al., 2003)

AMACR 欠損症による IEBAS は極めて稀である (Heubi, et al., 2007)。文献ではこれまでに約 14 例が報告されており、9 例が成人、1 例が 10 代、4 例が乳児である (Haugarvoll, et al., 2013)。AMACR 欠損症患者は症状が多様である。報告された成人及び 10 代の患者は、主に痙攣発作、運動失調、振戦、痙性不全対麻痺、ニューロパチー等の神経症状のほか、眼をはじめとする器官の症状を呈したが、肝障害は顕著な症状として報告されていない。乳児における症状は様々で、異常胆汁酸の合成、凝固異常、新生児胆汁うっ滞、肝炎を呈した (Setchell, et al., 2003),

(Haugarvoll, et al., 2013)。脂溶性ビタミンの吸収不良（ビタミン D 及び E の欠乏）が認められた(Setchell, et al., 2003)。

AMACR 欠損症の診断は、FAB-MS 及び GC-MS による尿、血清及び胆汁酸分析での一次胆汁酸濃度が正常値未満であること、コレスタン酸及びプレスタン酸濃度の顕著な上昇、AMACR 遺伝子の DNA 解析に基づいて行われる (Setchell, et al., 2003), (Setchell & Heubi, 2006), (Heubi, et al., 2007)。神経症状を呈する患者では、放射線診断も有用な場合がある (Haugarvoll, et al., 2013)。

AMACR 欠損症で肝症状のある乳児の肝酵素を正常化して神経症状の発症を予防するには、コール酸による一次胆汁酸療法が有効であることが確認されている (Setchell, et al., 2003), (Heubi, et al., 2007)。

2.5.1.3.1.8　アシル CoA オキシダーゼ（ACOX2）欠損症

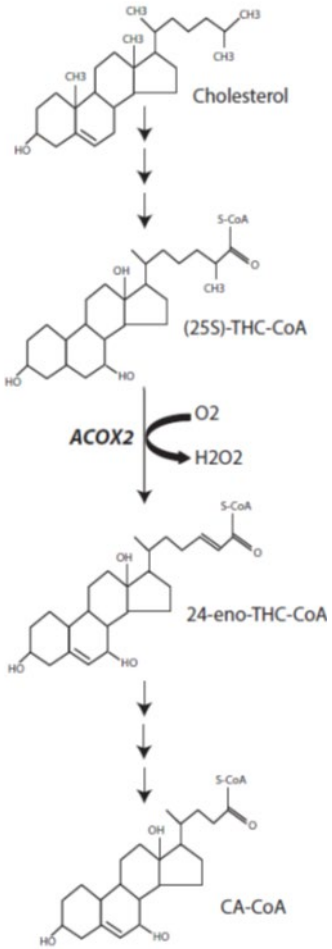
アシル CoA オキシダーゼ 2 遺伝子（ACOX2）は第 3 染色体に位置し、肝臓のほか腎臓等の肝外組織にも発現する (Baumgart, et al., 1996), (Ferdinandusse, et al., 2018)。ペルオキシソームの ACOX2 はヒトアシル CoA オキシダーゼ 3 種のうちのひとつで、3 種のうち唯一胆汁酸生合成に関与する(Ferdinandusse, et al., 2018)。ACOX2 は側鎖の酸化の際、C27-胆汁酸中間体から C24-胆汁酸への β 酸化の第一段階である(25S)トリヒドロキシ-コレスタン酸から 24,25-トランス不飽和誘導体への脱水素反応を触媒する (Russell, 2003), (Vilarinho, et al., 2016), (Monte, et al., 2017),（図 2.5-10、図 2.5-3、2.5.1.3 項）。また、ACOX3 酵素と同様に、2-メチル分岐鎖脂肪酸の酸化も触媒する(Ferdinandusse, et al., 2018), (Heubi, et al., 2007)。ACOX2 欠損症患者では、ACOX2 の上流で C27-胆汁酸中間体が蓄積し、胆汁うっ滞性肝疾患を発症する(Ferdinandusse, et al., 2018)。

ACOX2 欠損症による IEBAS は極めて稀な疾患で、発見されたのはごく最近である(Vilarinho, et al., 2016), (Monte, et al., 2017), (Ferdinandusse, et al., 2018)。ACOX2 欠損症はこれまでに 4 例しか報告がない。

患者はいずれも血清中及び尿中の C24-胆汁酸濃度が低値、C27-胆汁酸濃度が高値で、肝トランスアミナーゼ値が高値であった(Vilarinho, et al., 2016), (Monte, et al., 2017), (Ferdinandusse, et al., 2018)。2 例ではこれ以外の症状は認められなかった(Monte, et al., 2017)。1 例ではこれ以外に肝線維症、脂肪便、脂肪吸収不良、低脂血症、ビタミン D 欠乏のほか、軽度の発育遅延、知的能力障害、不明瞭発語、垂直性注視麻痺、軽微な測定障害、軽度の歩行失調等の神経症状がみられた(Vilarinho, et al., 2016)。この 3 例は全般的に軽症であった。1 例の経過は重症で、新生児高抱合型ビリルビン血症及び黄疸、関節拘縮、ニューロパチー、ミオパチーを呈し、生後 6 カ月で死亡した(Ferdinandusse, et al., 2018)。著者はこの症例について、両親が近親婚であるために別の遺伝子疾患の可能性を排除できないとしている。

ACOX2 欠損症による IEBAS は、ACOX2 変異のゲノム DNA 解析、並びに HPLC-MS/MS 及び HPLC-四重極飛行時間型（TOF）質量分析等の分析法を用いて血清中及び尿中胆汁酸を分析し、C24-胆汁酸濃度が低下していて 3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コレスタン酸及び 3α,7α,12α-トリヒドロキシ-5β-コレスタン酸等のタウリン抱合型を主とする C27-胆汁酸濃度が上昇していれば診断が確定される(Vilarinho, et al., 2016), (Monte, et al., 2017), (Ferdinandusse, et al., 2018)。

図 2.5-10 図 2.5 10 ACOX2 によるトリヒドロキシコレスタノイル CoA の β 酸化

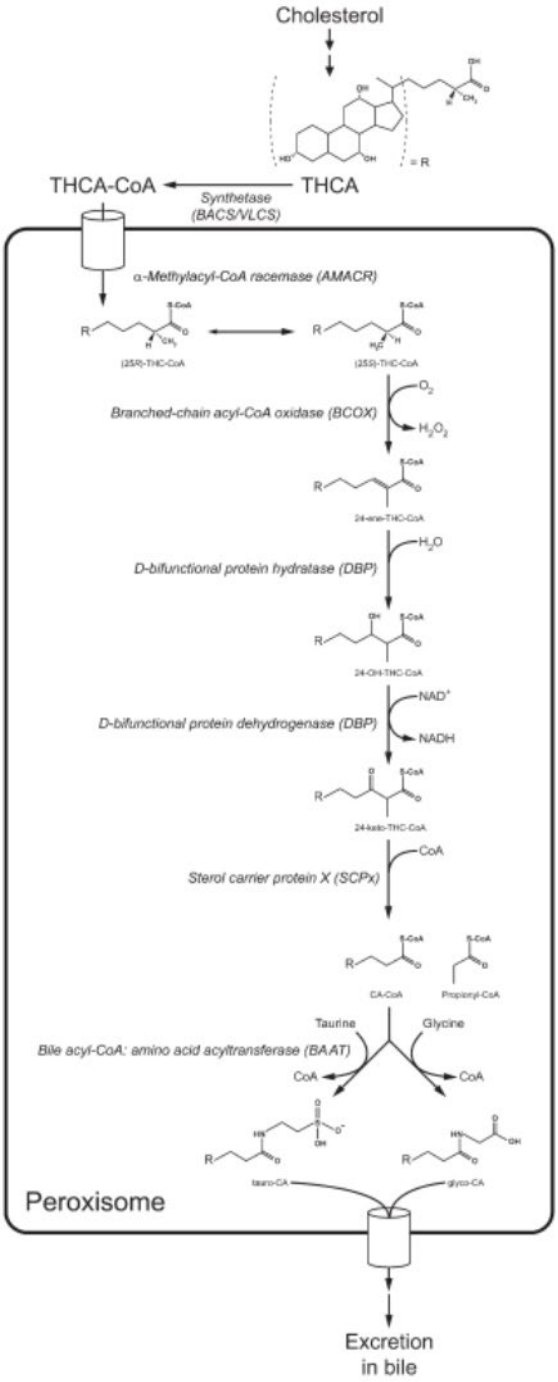


ACOX2: acyl-CoA oxidase 2; CA: cholic acid; THC-CoA: 3α,7α,12α-trihydroxy-5β-cholestanoic acid-Coenzyme A. 出典 (Vilarinho, et al., 2016).

2.5.1.3.1.9　D-二頭酵素（DBP）欠損症

DBP 欠損症は、HSD17B4 遺伝子のホモ接合性変異又は複合ヘテロ接合性変異によってペルオキシソームによる脂肪酸の β 酸化が損なわれる常染色体劣勢遺伝疾患による先天性代謝異常症である(Ferdinandusse, et al., 2006a), (Sundaram, et al., 2008), (Aubourg & Wanders, 2013)。

図 2.5-11 胆汁酸生合成におけるペルオキシソームでの反応



BCOX: branched chain acyl-CoA oxidase = acyl-CoA oxidase 2 (ACOX2); THCA: trihydroxy-cholestanoic acid. 出典 (Ferdinandusse, et al., 2009)

DBP 欠損症の有病率は 10 万人あたり約 1 例と推定されている(Ferdinandusse, et al., 2006a), (Aubourg & Wanders, 2013)。文献では、乳児期発症で臨床症状が重度の DBP 欠損症が約 160 例報告されている (Suzuki, et al., 1997), (van Grunsven, et al., 1998), (Itoh, et al., 2000), (Paton & Pollard, 2000), (Nakano, et al., 2001b), (Ferdinandusse, et al., 2006a), (Buoni, et al., 2007), (Ghirri, et al., 2011), (Mizumoto, et al., 2012), (Konkoľová, et al., 2015), (Nascimento, et al., 2015), (Incecik & Mungan, 2019),

(Arora, et al., 2020), (Bae, et al., 2020), (Chapel-Crespo, et al., 2020), (Landau, et al., 2020), (Savage, et al., 2020)。このほか、重症度の低い若年発症型が約 15 例報告されている (Pierce , et al., 2010), (McMillan, et al., 2012), (Lieber, et al., 2014), (Lines, et al., 2014), (Amor, et al., 2016), (Demain, et al., 2017), (Matsukawa, et al., 2017)。

DBP 欠損症に共通する臨床像は、新生児期又は乳児期に発症して急速に進行する重度の多臓器障害で、通常は若年で死に至る。Ferdinandusse et al.が報告した DBP 欠損症 126 例のコホートが、最も包括的な臨床像の概要を示している(Ferdinandusse, et al., 2006a)。ほとんどの患者が生後 1 カ月以内に新生児筋緊張低下及び痙攣発作を呈する(Ferdinandusse, et al., 2006a), (Sundaram, et al., 2008), (Aubourg & Wanders, 2013)。さらに、臨床症状としては頭蓋顔面奇形、視力及び聴力障害、末梢性ニューロパチー、精神運動制止遅滞のほか、黄疸、高ビリルビン血症、肝腫大、線維症、脂肪肝等の肝疾患が挙げられる。このほか副腎機能不全が報告されている(Chapel-Crespo, et al., 2020), (Landau, et al., 2020)。脳 MRI 所見としては通常、生後 1 年までに脳白質の成熟遅延が認められ、それ以降に大脳半球の脱髄病変及び大脳の萎縮が認められる(Ferdinandusse, et al., 2006a)。生化学的所見としては血漿中 VLCFA 濃度の上昇が認められるが、フィタン酸及びプリスタン酸濃度は食事による摂取に依存するため個人差が大きい。ジヒドロキシ-コレスタン酸及びトリヒドロキシ-コレスタン酸の蓄積も個人差が大きい。DBP 欠損症患者にみられる α-トコフェロール濃度の顕著な低下は、一次胆汁酸の産生障害による脂溶性ビタミンの吸収不良と相関があることが示唆されている (Ferdinandusse, et al., 2003)。

DBP 欠損症患者のほとんどは発達のマイルストーンをひとつも達成することなく 2 歳までに死亡するが、比較的軽症で 11 歳まで生存した症例が報告されている(Ferdinandusse, et al., 2006a)。DBP 欠損症の生存に関する転帰は型によって異なり、1 型が最も短命で（死亡時平均年齢が 7 カ月齢）、2 型（死亡時平均年齢が 11 カ月齢）及び 3 型（死亡時平均年齢が 18 カ月齢）は生存期間が若干長い。生化学的分析でも、複数の生化学的パラメータと生存期間とに明らかな相関が示されており、培養皮膚線維芽細胞の C26:0 の β 酸化活性は、特に優れた余命予測マーカーである。C27-胆汁酸中間体の蓄積と DBP 欠損症の型との間に相関は認められていない。2 年以上生存した患者とそうでない患者を比較した場合、胆汁酸及び胆汁酸中間体の血漿中濃度と余命の間に統計的有意な相関が認められた。生存期間の長い患者ほど、ジヒドロキシ-コレスタン酸及びトリヒドロキシ-コレスタン酸の蓄積が少なく、コール酸及び CDCA の濃度が高い傾向があった。

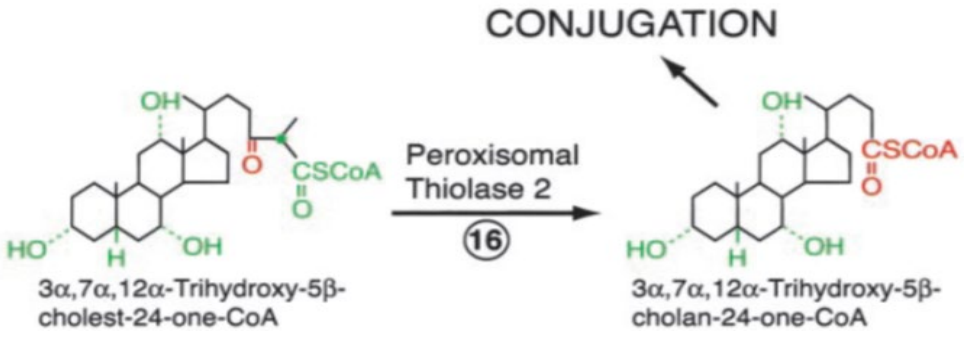
DBP 欠損症の診断は、様々な方法を組み合わせて行われる (Ferdinandusse, et al., 2016)。ゲノム DNA 解析のほか、ESI-MS/MS 等の分析法による尿中及び血漿中の C24-胆汁酸及び C27-胆汁酸の測定、GC-MS による血液中及び血清中の VLCFA、フィタン酸、プリスタン酸等のペルオキシソーム代謝産物の測定等の生化学的検査が挙げられる。DBP 欠損症患者では、胆汁酸生合成におけるペルオキシソームでの側鎖の酸化が損なわれるため、ジヒドロキシ-コレスタン酸及びトリヒドロキシ-コレスタン酸等の C27-胆汁酸中間体、並びに 24-OH-トリヒドロキシコレスタン酸が血漿中及び尿中に蓄積する。また、DBP 欠損症患者の特徴として、ヒドロキシル化及びジヒドロキシル化した 24-ene-trihydroxycholestanoic acid のタウリン抱合体が尿中で検出される。ペルオキシソームでの β 酸化が阻害されるために VLCFA が蓄積し、分岐鎖脂肪酸の代謝が阻害されるためにフィタン酸及びプリスタン酸が食事に含まれる場合にはそれぞれ蓄積する。注意すべ

き点として、生化学的プロファイルが正常又は非定型の重症度の低い症例が報告されている(Chapel-Crespo, et al., 2020)。DBP 欠損症の診断に用いられるその他の検査法として、患者由来の皮膚線維芽細胞を用いるペルオキシソーム検査、DBP 酵素活性測定、イムノブロット法等がある (Ferdinandusse, et al., 2016)。DBP 欠損症の重症小児患者の場合、重度の筋緊張低下、痙攣発作、肝疾患、異形症を呈し、MRI 所見が類似している ACOX1 欠損症及び Zellweger スペクトラム障害（ZSD）と臨床症状に基づいて鑑別することは不可能である。いずれの疾患も VLCFA が異常値を示し、ZSD 及び DBP 欠損症では乳児期にはまだ食事依存性のフィタン酸及びプリスタン酸濃度の上昇が認められないため、鑑別に用いることはできない。このような場合には、線維芽細胞を用いる胆汁酸及びプラスマローゲンの合成能の評価による診断の確定が推奨されている。

2.5.1.3.1.10　ステロールキャリアプロテイン X（SCPX）欠損症

ステロールキャリアプロテイン X（SCPX）は、主に肝臓に発現する SCP2 遺伝子の産物である (Seedorf, et al., 1994)。SCP2 遺伝子には 2 つの代替プロモーターが存在し、この遺伝子の 2 番目の産物がステロールキャリアプロテイン 2（SCP2）である。SCPX は、プリスタン酸等の分岐鎖脂肪酸のペルオキシソームでの β 酸化及び胆汁酸生合成におけるペルオキシソームでの側鎖の酸化においてチオール開裂を触媒する（図 2.5-12、胆汁酸の側鎖の酸化における役割に関しては図 2.5-3）(Russell, 2003), (Ferdinandusse, et al., 2006b), (Ferdinandusse, et al., 2016)。したがって、SCPX 欠損症では分岐鎖脂肪酸の代謝が損なわれ、血清中及び尿中プリスタン濃度が上昇し、胆汁酸合成が損なわれる。

図 2.5-12 胆汁酸の側鎖の酸化において SCPX（ペルオキシソームチオラーゼ 2）が触媒するチオール開裂



The chemical modification introduced by the enzyme is indicated in red, cumulative changes to sterol intermediates are indicated in green. SCPX cleaves the C24-C25 bond to form propionyl-coenzyme A and a C24-coenzyme A bile acid intermediate. The products of side chain oxidation are substrates for conjugation. 出典 (Russell, 2003).

SCPX 欠損症は極めて稀な疾患で、文献ではこれまでに 45 歳時に診断された白人男性 1 例しか報告されていない(Ferdinandusse, et al., 2006b)。この患者は、小児期及び青年期に発症し、斜頚、ジストニア、運動ニューロパチー、軽微な小脳症状、眼振、嗅覚減退等の神経症状、並びに高性腺刺激ホルモン性の性腺機能低下及び無精子症を呈した。MRI では、白質脳症及び視床及

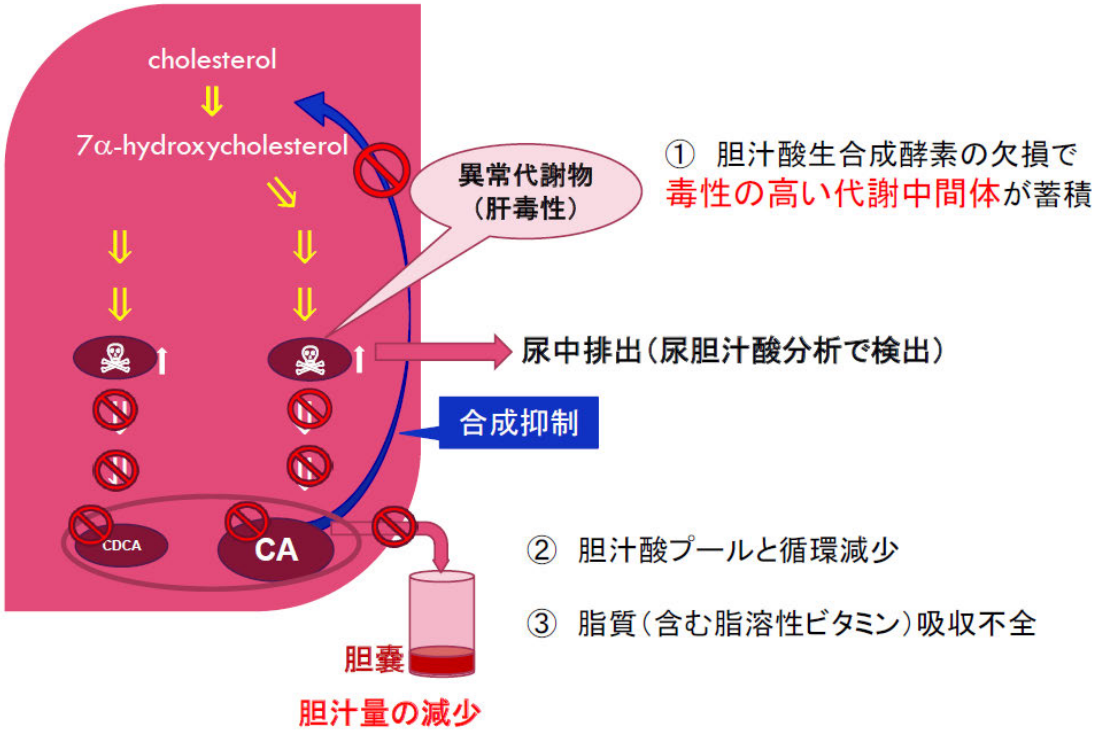
び橋部の病変が認められた。血漿メタボローム解析では、分岐鎖脂肪酸プリスタン酸の蓄積及びフィタン酸の軽微な上昇が認められた。微量の C27-胆汁酸中間体、ジヒドロキシ-コレスタン酸及びトリヒドロキシ-コレスタン酸が血漿中及び尿中に検出され、異常胆汁アルコールグルクロニドが尿中に排泄されていた。

SCPX 欠損症の診断は、様々な方法を組み合わせて行われる(Ferdinandusse, et al., 2016)。ゲノム DNA 解析のほか、ESI-MS/MS 等の分析法による尿中及び血漿中の C24-胆汁酸及び C27-胆汁酸の測定、GC-MS による血液中及び血清中の VLCFA、フィタン酸、プリスタン酸等のペルオキシソーム代謝産物の測定等の生化学的検査が挙げられる。

2.5.1.4　IEBAS に対するコール酸の作用機序

IEBAS 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ステップにおいていずれか一つの酵素欠損していることにより、最終代謝産物である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が蓄積されることにより肝障害を引き起こす。これらの患者では胆汁酸の大半を占めるコール酸が不足しており、cholesterol 7α-hydroxylase に対する負のフィードバックがかからず、コレステロールから胆汁酸への代謝が止まらなくなり、異常な中間代謝産物がさらに増加するという悪循環を起こしている(図 2.5-13)。

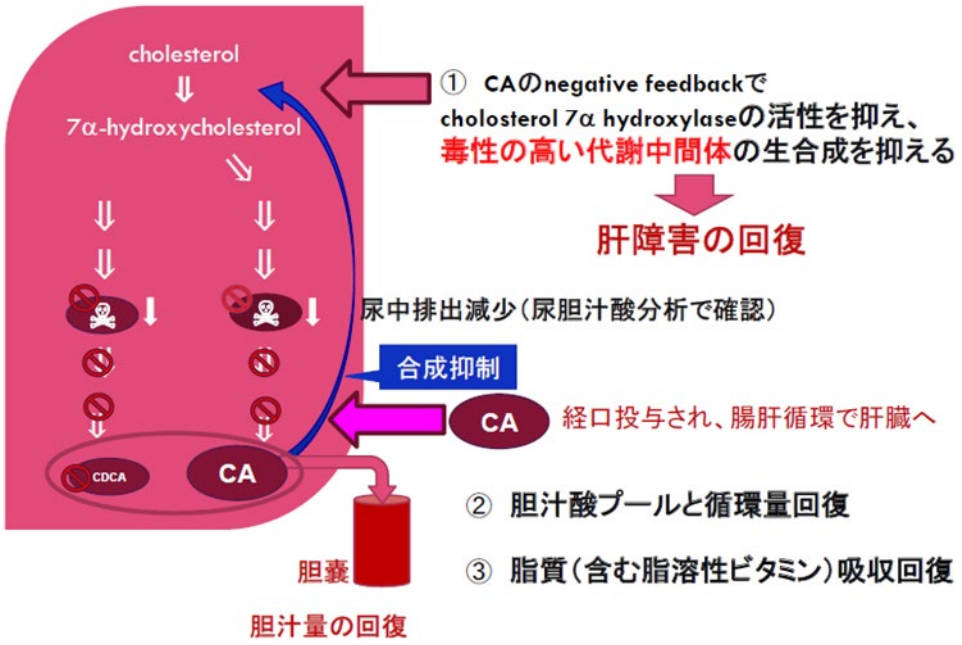
図 2.5-13 先天性胆汁酸代謝異常症の発症機序



IEBAS における肝毒性のある胆汁酸前駆物質の産生による肝疾患は進行性で、未治療の場合、肝硬変及び肝不全により死亡する。

本剤の経口投与は、体外からコール酸を補充することにより肝臓において cholesterol 7α-hydroxylase のダウンレギュレーションに働きかけ、異常な胆汁酸の産生を抑制する (Setchell & O'Connell, 2007)。また、コール酸の経口投与は、胆汁の流れを刺激することにより、毒性のある胆汁酸前駆体及び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。さらに、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を改善する(図 2.5-14)。

図 2.5-14 コール酸の作用機序



2.5.1.5　国内における既存治療法の課題と IEBAS の治療上の問題点と本剤の必要性

本剤の予定される適応症である IEBAS は、生命にかかわる極めて重篤な遺伝性の疾患であり、無治療の場合、症状の進行により死亡する可能性も高い。

既存の標準的な治療法の欧米と日本との比較を表 2.5-1 に示した。

表 2.5-1 既存の標準的な治療法（欧米と日本の比較）

	日本	欧州	米国
栄養療法	脂溶性ビタミン補給、中鎖脂肪酸主体の栄養（MCT ミルクなど）		
標準的な薬物療法	CDCA（適応外）	コール酸 (適応症)	
肝移植	肝硬変が進行し、1 次胆汁酸補充療法が無効な場合		

栄養療法に関しては、国内と欧米に違いはなく、脂溶性ビタミン補給、中鎖脂肪酸主体の栄養（MCT ミルクなど）が、急性期（胆汁うっ滞性肝障害）には必要と考えられている。ただし、補助的な治療法であり、治療効果には限界があると考えられる。なお、コール酸の治療等により胆汁うっ滞性肝障害から回復した後は、これらの治療が不要となる。

肝移植に関しても、国内と欧米に違いはなく、本疾患が肝臓に存在する胆汁酸生合成に関わる酵素の先天的欠損に寄ることから、肝移植による酵素補充は根治療法になると考えられている。肝硬変が進行し 1 次胆汁酸製剤が無効な場合は、肝移植が唯一の治療法となる。

薬物療法に関しては、欧州・米国と日本では標準的治療に違いがあり、現在、日本では本疾患に有効性が期待できる医薬品は、ケノデオキシコール酸（適応外使用）のみとなっている。ケノデオキシコール酸は用量依存的に肝障害を起こすことが知られており、長期投与の安全性が確立されていない（2.5.5.4 項）。また、コール酸と違いケノデオキシコール酸は妊婦に禁忌である。本疾患は生涯に亘っての治療を要し、肝症状が重篤化した場合、残された選択肢が肝移植しかないことを考えると、長期投与における安全性及び妊婦への投与が可能である点で RM1319 はケノデオキシコール酸に勝ると考えられる。したがって RM1319（コール酸）の臨床的な有用性は大きく、既に欧米においてはコール酸が標準的治療法となっている (Gonzales, et al., 2009); (Setchell & O'Connell, 2007); (Sundaram, et al., 2008); (Gonzales, et al., 2018)）ことから、本邦においても早急に臨床現場に提供されることが望まれている。

2.5.1.6　コール酸含有製剤の承認及び販売状況

2.5.1.6.1　既承認の製剤

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、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)。

国内では、先天性代謝異常症を適応症として承認された医薬品はなく、適応外使用でケノデオキシコール酸が使用されている。

2.5.1.6.2　本剤の承認及び販売状況

本剤の有効成分であるコール酸は、最初に欧州連合（EC）において 2002 年 12 月 18 日に先天性一次胆汁酸代謝異常症の治療薬として希少疾病用医薬品の指定（EU/3/02/127）を受けた。

その後、本剤 （欧州ではコール酸 50 mg 及び 250 mg 含有硬カプセル剤）が、生後 1 カ月から 18 歳までの乳児、小児、青年における 3β HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症による先天性一次胆汁酸代謝異常症の治療薬として、2013 年 9 月 12 日に EU で承認された。2019 年 4 月には EU で製造販売許可が更新された。また、本剤は EU 以外の複数の国々でも承認を取得した。

本剤の世界各国での承認状況を以下の表 2.5-2 に要約した。

表 2.5-2 本剤の世界各国での製造販売承認状況

国	製剤	承認取得日	医薬品販売承認番号	発売日
EU 加盟国				
EU 各国 a)	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤 a,b	2013 年 9 月 12 日	EU/1/13/870/001	[redacted]
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤		EU/1/13/870/004	
EU 加盟国以外				
アルゼンチン	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤 30 個、60 個、120 個入	2019 年 5 月 17 日	1-0047-0000-014024-17-6	[redacted]
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤 30 個、60 個、120 個入			
コロンビア b)	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤 30 個入	2019 年 8 月 15 日	2019M-0019109	[redacted]
アラブ首長国連邦	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤 30 個	2021 年 1 月 18 日	49198-1561-61650	[redacted]
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤 30 個		49198-1561-61644	
アルジェリア	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤 30 個入	2021 年 7 月 11 日	21/14 N 388/242	[redacted]
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤 30 個入		21/14 N 389/242	
英国	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤	2013 年 9 月 12 日 c)	PL 44776/0003	[redacted]
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤		PL 44776/0002	

a) Orphacol is commercialised in [redacted] and [redacted] based on a special agreement for treatment reimbursement without a formal commercialisation declaration (in [redacted] on a “named-patient basis for reimbursement”).

b) Despite receiving the marketing authorisation for Orphacol 50 mg, 30 hard capsules in Colombia on 15 August 2019, the product was still supplied through named patient programme until [redacted].

c) The marketing authorisation for the UK was automatically authorised after BREXIT on 01 January 2021; this was previously approved under the centralised EU procedure, initially granted on 12 September 2013.

共同開発者の CTRS は、製造販売承認を取得した地域のほか、EU 以外の[redacted]

[redacted]等の国々で、拡大アクセスプログラム（EAP）/指定患者プログラム（NPP）により本剤を提供してきた。これらのプログラムの概要を表 2.5-3 に記載する。

表 2.5-3 本剤の拡大アクセスプログラム/指定患者プログラムの概要

国	患者への初回投与日	状況	投与患者数
[redacted]			

a) During the previous reporting interval 1 patient from [redacted] was on short-term treatment (1 week); he was in serious infectious condition and he passed away due to cerebral oedema and hepatic encephalopathy.

b) Two patients from [redacted], one with 3β-HSD deficiency (1) and one with unknown indication (1), stopped treatment in March 2017 and June 2019, respectively.

c) Patients from [redacted], [redacted] and the [redacted] are not considered part of EAPs/NPPs anymore, and are accounted for within the post-authorisation exposure.

d) One patient from [redacted], with 3β-HSD deficiency stopped treatment during the reporting interval 13 September 2018 to12 September 2019 (PSUR#9).

2.5.1.7　臨床開発計画

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。（1.13.2 項、1.13.3 項）

その後、申請者は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。その後も試験は継続し、投与 74 週で長期継続投与の評価結果を追加提出する予定である。今般、長期投与時（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。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤（コール酸 50 mg 硬カプセル剤）は、3β-HSD 又は Δ^4-3-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製剤に基づき、CTRS によって開発された (Gonzales, et al., 2009)。

本剤組成を以下の表 2.5-4 に示す。

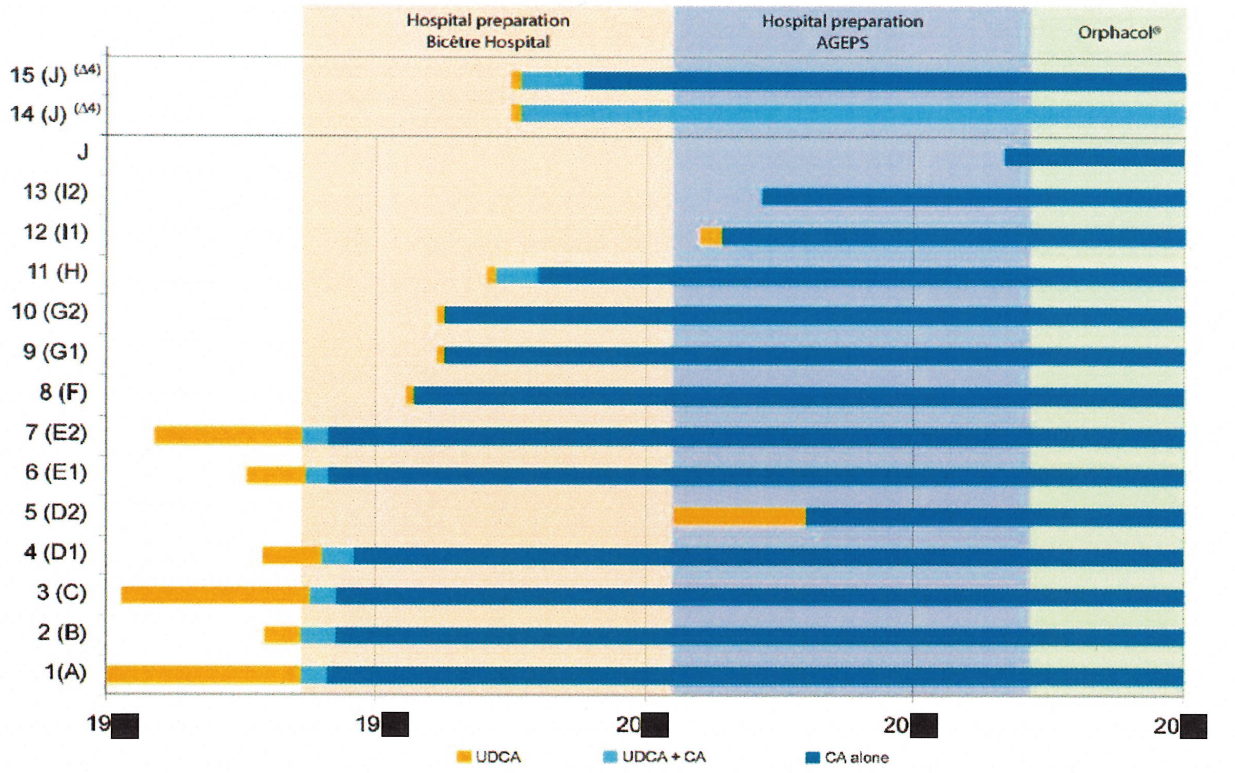
表 2.5-4 本剤 オファコルカプセル 50 mg の組成

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				
・乳糖一水和物	[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（FD&C Blue 2）	[redacted]%		着色剤	社内資料
・二酸化チタン	[redacted]%		着色剤	
・ゼラチン	Qsp [redacted]%		カプセル主成分	欧州薬局方* 0150 条 社内資料

賦形剤はいずれもよく知られたものであり、カプセル剤に一般的に使用されるものである。硬カプセル剤は服用後[redacted]分で[redacted]%以上溶解する（3.2.P.5.1 項）。

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（AGEPPS）から供給された（図 2.5-15）。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、使用期間中の原薬及び製剤の同等性は、Bicêtre Hospital の Jacquemin 研究グループの記録によって裏付けられている。20[redacted]年[redacted]月以降は、この施設の患者には本剤が投与されていた（2.3.P.2 項）。

図 2.5-15 時系列グラフ：Bicêtre Hospital でのコール酸による患者の治療



出展 (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009.

他のすべての患者の治療に用いられた製剤に関する情報は文献には記載されていない。

国内の第 III 相臨床試験で使用した製剤及び市販予定の製剤は、外国で市販されている製剤と同じものであり、AGEPS が Bicêtre Hospital にて確立した方法及び規格に基づいて製造されている。現在の本邦における原薬の供給元は[redacted]社（[redacted]）である。

本剤と文献記載製剤を比較する相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する試験は以下に示す理由から必要ないと考えられる。

- 極めて関連性の高い文献に記載された試験で使用された物質と市販用製剤との間で、製剤及び製造上の違いはごくわずかである。
- 文献に記載された試験で使用された物質は現時点ではその物質が入手できないため、比較試験は実施不可能である。
- 投与量は、各患者の代謝反応に基づいて個別に調節され、モニターされる。投与中の患者はその薬力学的反応について定期的にモニターされ、投与を開始する患者は個別に調節された用量を投与される。したがって、現行製剤と文献研究で用いられた製剤を比較する相対的バイオアベイラビリティの試験は有用ではないと考えられる。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

コール酸を用いた薬物動態試験及び薬力学試験は実施していない。

本項では、本剤の有効成分であるコール酸の薬理学的特性を記載する。これについては文献で多数の項目に関して試験及び検討されている。

2.5.3.1　臨床薬物動態

一次胆汁酸であるコール酸は、内因性分子であり、正常なヒト胆汁、血液及び他の体液中に存在する。その代謝産物である二次及び三次胆汁酸は、正常なヒト胆汁、血液及び体液中に等しく存在し、重要な生物学的機能を果たす。したがって、コール酸は一般にその動態と力学について、及びこれより程度は低いが、外因性の薬理学的作用物質として文献で研究されている。外因性に投与されるいずれのコール酸も、投与されるとあらゆる点で内因性分子のように挙動するという点で、その薬物動態学的特性（代謝を含む）が従来の合成低分子医薬品とは根本的に異なると理解することは、コール酸を薬理学的作用物質として評価するために重要である。したがって、内因性コール酸の動態と力学に関するデータは本剤の臨床薬理に関する情報として利用可能である。

コール酸等の一次胆汁酸の生合成については既に述べた（2.5.1.3 項）。新たに合成された一次胆汁酸は腸肝循環に入る。腸肝循環の詳細については、2.4.3.1 項を参照のこと。

放射性標識同位元素を用いて、幼児及び小児を含めたヒトを対象とする胆汁酸の動態パラメータの研究が実施された。本試験では、胆汁酸は遊離酸として非抱合体の形態で経口投与された。この結果、投与された胆汁酸は回腸吸収、肝抽出を経た後抱合体として胆汁中に分泌されてから内因性胆汁酸とともに腸肝循環に入ると予想される。これは、3β-HSD 欠損症と推定される患者の CDCA を用いて得られた知見である (Vanderpas, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)。投与された胆汁酸は、胆汁うっ滞がなければ未変化体か腸内細菌による代謝を受けた状態で主に糞便中に排泄されるのに対して、腎排泄が N-アセチルグルコサミン抱合体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、グルクロン酸及び硫酸の二重抱合体のマイナーな排泄経路であった (Setchell & O'Connell, 2007)。

2.5.3.1.1　試験の概要

文献で胆汁酸動態に関する試験数件が参照可能である（2.7.6 項）。本申請にあたり、健康被験者、重要な年齢（出生前、小児）の被験者及び生殖状態（妊娠、授乳）にある被験者の体液（血清、尿、胆汁）中のコール酸濃度を取り上げている文献を対象とするレビューを実施した。続いて、健康成人におけるコール酸の恒常性に関する定量的データ、並びにコール酸投与が胆汁及び胆汁酸プールの組成に及ぼす影響を検討した薬力学的試験の定量的データを提示する。患者から得られた薬物動態及び薬力学のデータは少ないが、それぞれの該当する項（2.5.4 項、2.7.2.3.1 項、2.7.2.3.2 項）に提示する。

バイオアベイラビリティ（食事の影響に関するものを含む）、外因性及び内因性要因を検討する薬物動態試験、患者又は患者母集団の薬物動態に関するデータは文献にないため、本申請に含

めない。現状の科学的知見では、以下に示す理由により、これらの薬物動態情報を得ることができない。

- 根本的な問題として、患者はコール酸を含め内因性の一次胆汁酸合成が全部又はほとんど欠乏しているため、健康な被験者とはコール酸に対する薬物動態学的反応が基本的に異なると考えられる。また、肝障害を予防するために治療を継続する必要があるため、適応患者を対象とした従来の単回投与試験は不可能である。
- 外因性に投与したコール酸と内因性のコール酸とを区別するには同位体標識が唯一の方法であり、このような標識法は十分に確立されている。しかし、本剤のような経口固形製剤の場合、粒子サイズが異なるなどの理由により、製剤に含めた標識化合物が非標識化合物とは異なる挙動を示す可能性があるため、バイオアベイラビリティを検討するにあたっては本法の有用性は限られている。実際、コール酸を標識した経口液剤とカプセル剤でみかけの動態パラメータ（プールサイズ、代謝回転率）に有意差がみられている (Koopman, et al., 1988a)。
- コール酸は胆汁酸の一部として初回通過時に効率よく肝抽出を受けて、改めて腸肝循環に入る。したがって、吸収動態を正確に測定するには門脈からの採血が必要であるが、外科治療を必要とするケース以外には倫理的に実施不可能である (Angelin, et al., 1982)。末梢血漿の検体採取は、内因性濃度の低い胆汁酸で相対的バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を試験する場合に適した方法であるが (Setchell, et al., 2005)、本剤には当てはまらない。
- 十二指腸中の胆汁にみられる投与胆汁酸の増加分は二次的な指標になるが、十二指腸への挿管を要する。低侵襲性の方法として Enterotest®を飲み込んでからひもを引き上げる方法があるが、信頼性が低くなる。したがって、健康な成人被験者を対象として薬物動態試験を実施することは原理上可能であるものの、これらの試験は侵襲性が高いか、データの正確性が大きく損なわれるおそれがあるかのいずれかとなる。
- 患者データを検討するにあたっては、患者集団に幼児、小児、青年が多いことを考慮に入れる必要がある。倫理的観点から、こうした若齢者集団でアイソトープによる標識、採血、胆汁サンプリング（十二指腸へ挿管する場合がある）をいずれかのみであっても使用することは、基本的に容認されない。一方で、成人患者データを小児へ外挿することは、肝臓の成熟が乳児期及び小児期に進行することを考えると問題が多い。

しかし、患者の代謝反応を投与開始時及び投与継続中に定期的に検討し、これに基づいて各患者に最適な投与量を設定することで、こうしたデータ不足の問題を軽減することができる。このようなモニタリングをすることで、患者間及び患者内にみられる可能性がある薬物動態の変動に関係なく、安全かつ有効な用量を確実に投与できる。

2.5.3.1.2　ヒト体液中の通常のコール酸濃度

胆汁酸プールは大部分が腸肝循環内に限局していて全身への分布は少ないため、血清中の総胆汁酸濃度は低く、約 1～12 µmol/L となる（2.7.2.2.2.2.2 項）。ヒト末梢血清中の総胆汁酸濃度は食事の摂取によって変動し、低値では夜間（空腹時）の 2～5 µmol/L、高値では日中の 10～16

μmol/L となる (Everson, 1987)。肝門脈血漿（すなわち、腸肝循環内）では、空腹時コール酸濃度は平均 6.13 ± 2.57 μmol/L であったが、食後の最大濃度は平均 18.42 ± 4.17 μmol/L であった (Angelin, et al., 1982)。コール酸は、小児や妊婦を含め正常な状態のヒトの血清及び血漿に存在し (Barth, et al., 2005)、その範囲は 0.05～6.7 μmol/L である。また、正常な状態の小児では、健康な成人とほぼ同じ範囲の値となる。前述したように、血清胆汁酸濃度は日によって、また食事摂取量との関係でも大きく変動するため、この広い正常範囲が予測される。コール酸の血清濃度は、正式に示されているわけではないが、総胆汁酸の濃度に応じて変動すると想定される。3β-HSD 欠損症でも Δ^4-3-oxoR 欠損症でもコール酸投与によって総血清胆汁酸濃度を正常値に保つことができ、総血清胆汁酸に占めるコール酸の割合が 40%、その代謝産物である DCA の割合は 35%であった (Gonzales, et al., 2009)。

コール酸は、ヒト胎児中にも成人及び小児と同様の濃度（0.19～7.5 μmol/L）で検出される (Courillon, et al., 1998)。また、正常な状態の羊水にも他の胆汁酸とともにコール酸が低濃度で含まれている (Nakagawa & Setchell, 1990)。

胆嚢胆汁中のコール酸の正常濃度は、その抱合体であるグリココール酸及びタウロコール酸抱合体として 4～74 mmol/L の範囲にあるが、測定法によってわずかに変動する (Perwaiz, et al., 2001)。コール酸は胆嚢及び肝胆汁の約 35%（範囲：22～44%）を占める (Ahlberg, et al., 1981), (Perwaiz, et al., 2001)。症候性胆石症に対して実施された胆嚢摘出時にコール酸投与患者 1 例より採取された胆嚢胆汁の胆汁組成に関する定量的なデータによると、胆汁酸濃度が正常であったが、非生理的な胆汁酸代謝産物がなく、コール酸及び DCA のみ存在していた。

胆汁酸の 1 日排泄量は 7.0 ± 0.8 μmol/24 hr であり、24 時間尿量とは無関係であった (Almé, et al., 1977)。コール酸が総胆汁酸の 2～7%を占めていた。尿中総胆汁酸の残りの部分は、他の様々な胆汁酸代謝産物で構成されていた。別の報告では、胆汁酸の尿中排泄量が 1 μmol/日未満と大幅に低値であった (Bernstein, et al., 2005)。したがって、総合成量を 1 日あたり約 10 μmol/kg 体重と想定し（2.5.3.1.3.4 項）、排泄によって失われた量を定量的に置き換えるとすると、腎排泄はコール酸及びその代謝産物にとってマイナー（≤ 1%）な排出経路と考えられる。

初乳及び乳汁中では、コール酸が血清と同様の濃度（0.89 ± 0.13 μmol/L、範囲：0.29～2.86 μmol/L）で検出される (Forsyth, et al., 1983)。

以下の項では、正常な成人でみられる血清中及び胆汁中の動態について述べる。

2.5.3.1.3　胆汁酸の一般的な薬物動態データ

2.5.3.1.3.1　吸収

基本的には胆汁酸の物理化学的特性がその腸管吸収を左右している。具体的には、受動的非イオン拡散によってコール酸及び CDCA 等の疎水性胆汁酸の方が UDCA 等の親水性胆汁酸よりも速やかに吸収される。

体外から投与された胆汁酸は、一旦吸収されると胆汁酸プールの一部になる。重炭酸塩溶液中の標識コール酸を投与した健康成人被験者を対象として、安定同位体希釈法とキャピラリー気液クロマトグラフィー（GLC）と電子衝撃質量分析（MS）の組み合わせ (Stellaard, et al., 1984), (Everson, 1987), (Koopman, et al., 1988a)及びコール酸の pentafluorobenzyl-trimethylsilyl（PFB-

TMS）誘導体に適用される GLC/電子捕獲負化学イオン化 MS を用いたマイクロスケール安定同位体希釈法 (Hulzebos, et al., 2001)によってコール酸のプールサイズが測定された。コール酸の合成率は、プールサイズ及び回転率から導き出すことができる。プールサイズを表 2.5-5 に要約する。

表 2.5-5 コール酸のプールサイズ

	プールサイズ	
	μmol/kg	mg
(Angelin, et al., 1978)	N/A	732 ± 164
(Stellaard, et al., 1984)	31.8 ± 16.0	759.9 ± 392*
(Everson, 1987)	N/A	840 ± 290
(Koopman, et al., 1988a)	24.1 ± 11.7	590.8 ± 286
(Hulzebos, et al., 2001)	24 ± 7	588.3 ± 171*
(Tauber, et al., 1996)	26.4 ± 2.4	733.5 ± 111[b]

Molecular mass of cholic acid: 408.57 g/mol. a calculated for 60 kg adult, b calculated from actual mean weight of subjects; N/A: not available from publication

体重 60 kg の健康な成人では、コール酸（及びその抱合体）のプールサイズは約 600～750 mg である。 (Everson, 1987)による試験のデータは体重で標準化されておらず、被験者の体重に関する情報は得られていない。しかし、この試験のデータは他の試験から得た標準化データと同様の範囲であった。

(Heubi, et al., 1982)は、乳児及び小児ではコール酸プールサイズが成人よりも約 40%大きいことがわかったことを報告した。生後 7 週間～10 カ月の乳幼児の平均プールサイズは 938 ± 89 mg/m^2 であった。

IV 型高リポタンパク質血症、特に家族性高トリグリセリド血症（FHT）があると、胆汁酸の吸収が不良となる。FHT は、末端回腸における主要な胆汁酸輸送体タンパク質である ASBT の発現の低下により胆汁酸取り込みが減少する浸透度が様々に異なる遺伝性疾患であり (Duane, 1995), (Duane, et al., 2000)、高トリグリセリド血症の原因であると考えられる。コール酸及び CDCA の代謝回転率は、いずれも高トリグリセリド血症の被験者で有意に上昇し、対照者のほぼ 2 倍であった (Duane, 1995)。家族性高トリグリセリド血症の新規発症患者又は家族歴を有する患者は、腸管におけるコール酸の吸収が不良であると考えられる。コール酸の投与量は、記載したように用量を設定及び調整する必要があるが、特に成人患者での通常の 1 日用量の上限である 500 mg を超える用量が必要となる場合があり、その場合でも安全であると考えられる。これについては添付文書案に記載している。

2.5.3.1.3.2　分布

分布容積は、全身性薬物の薬物動態を説明するにあたり有用なパラメータである。しかし、胆汁酸は消化管及び肝臓に特異的に分布するため、このパラメータは広く用いられてはいない。胆汁酸の動態は、プールサイズ及び代謝回転率の観点から報告されている (Crosignani, et al., 1996)。上記吸収の項及び下記代謝の項を参照のこと。

全身血管と非血管コンパートメント間の胆汁酸分布の動態は完全には理解されておらず、腸肝プール外の胆汁酸分布の総量が正確に計測されたことはない (Kaye, et al., 1973), (Crosignani, et al., 1996)。肝機能が正常なヒトにおける内因性胆汁酸の分布のおおよその量はプールサイズ及び血清レベルから計算が可能であり、この方法で計算したところ、コール酸の分布容積は約 3400 L であった (Crosignani, et al., 1996)。これを従来法で体表面積に対して標準化すると、分布容積は 1.879 ± 0.054 L/m^2 となった (Gilmore & Thompson, 1980)。胆汁酸プールは大部分が腸肝循環内に限局していて全身への分布は少ないため、血清中の総胆汁酸濃度は低い（約 5 µmol/L）(Gilmore & Thompson, 1980), (Everson, 1987), (Crosignani, et al., 1996)。

しかし、血清中の胆汁酸濃度は、食物摂取と胆汁分泌の関係で一日を通して変動する。胆汁酸が初回通過時に受ける肝抽出については効率が極めて高いうえ、一定である。食後、大量の胆汁酸が門脈に入ると、胆汁酸の一部が全身循環に溢れ出し、胆汁酸濃度が約 3 倍（15 µmol/L まで）に上昇する。したがって、胆汁酸の血清中濃度は 1 日のうちで変動する（Everson et al.1987）。

- 血漿タンパク質との結合

胆汁酸はアルブミンと強く結合しているが、効率よく肝臓で抽出される分子である (Burke, et al., 1971), (Crosignani, et al., 1996)。血清中のアルブミンは、体内に存在する全コール酸の約 95% と結合することができる。血清全体を通じ、コール酸はアルブミンと結合している。

2.5.3.1.3.3　代謝

結腸では、細菌の酵素の作用によって抱合型一次胆汁酸の脱抱合が生じ、遊離胆汁酸が生成する (Ross, 2008)。また、胆汁中に分泌された抱合型一次胆汁酸から、腸内細菌叢の作用によって二次胆汁酸が生成する。生成する二次胆汁酸の大部分は、DCA（コール酸由来）及びリトコール酸（CDCA 由来）が占める。

抱合型胆汁酸の脱抱合及びそれに続く 7α-脱ヒドロキシル化は量的にみて最も重要な反応であるが、ほかにも消化管内の腸内細菌による胆汁酸骨格の様々な位置に対する酸化還元及びエピマー化が発生している (Setchell & O'Connell, 2007)。こうした立体配置の変化は、剖検で得られたヒト腸の全長に沿った胆汁酸プロファイルで明確に認められ、近位空腸及び小腸中間位では二次胆汁酸の割合が比較的高い。これらの反応を触媒する酵素は、バクテロイデス属、クロストリジウム、ビフィズス菌、大腸菌などの様々な菌種でみられ、反応の一部は近位小腸でみられる。

小腸の微生物による胆汁酸代謝は、主に脱抱合とヒドロキシル基の酸化である (Monte, et al., 2009)。回腸での吸収過程で胆汁酸が吸収される割合は高いが、胆汁酸分子の一部（1 g/d 未満）は吸収を受けずに大腸に入る。ヒト結腸で生じる主な胆汁酸の変化には、7α-脱ヒドロキシル化、脱抱合、C-3、C-7、C-12 のヒドロキシル基の酸化、エピマー化がある。脱抱合及び酸化反応は、様々な腸内嫌気性細菌によって行われる。これに対して、胆汁酸の 7α-脱ヒドロキシル化を行う細菌は、全結腸細菌叢からみてごく一部の少数の嫌気性菌に限られる。

C-7 位での脱ヒドロキシル化は、ヒトの腸内で起こる細菌による胆汁酸代謝の中で量的に最も重要である。腸内の嫌気性細菌叢の細菌が持つ脱水酵素によってヒドロキシル基が攻撃を受けて

取り除かれることで、7-デオキシ胆汁酸が形成される。こうして、二次胆汁酸である DCA（3α,12α-dihydroxy-5β-cholanoic acid）及びリトコール酸（3α-hydroxy-5β-cholanoic acid）がそれぞれコール酸及び CDCA から形成される。

側鎖では、胆汁酸の脱抱合が生じる。すなわち、胆汁酸とそのアミノ酸抱合体による C-24 の N-アシルアミド結合が酵素によって加水分解を受ける。コロイルグリシンヒドロラーゼファミリーに含まれる胆汁酸塩加水分解酵素（BSH）によって、非抱合胆汁酸及びグリシンの遊離体又はタウリンの遊離体が生成する。これらの非抱合型胆汁酸分子の一部は腸管に取り込まれ、門脈を経て肝臓に戻る。このとき、効率の良い取り込みが行われ、肝細胞を通過する際に再抱合を受け、胆汁として排出される。

胆汁酸の 3-,7-,12-ヒドロキシル基の酸化及びエピマー化は、腸内細菌の水酸化ステロイド脱水素酵素（HSDH）によって行われる。胆汁酸ヒドロキシル基のエピマー化は、立体化学が α 配置から β 配置（又はその逆）へ可逆的に変化するものであり、中間体として安定なオキソ胆汁酸が生成される。CDCA のエピマー化を起点として、ヒト胆汁酸プールに存在する UDCA（3α,7β-dihydroxy-5β-cholanoic acid）が生じる。

胆汁酸の酸化及びエピマー化とは違い、7α-脱ヒドロキシル化を受けるのは遊離胆汁酸のみと考えられている。よって、腸内細菌による 7α-脱ヒドロキシル化を受ける場合は、BSH によってグリシン又はタウリンが除去されていることが前提となる。胆汁酸の脱抱合及び 7α-脱ヒドロキシル化によって胆汁酸の pKa 及び疎水性が高まるため、結腸上皮を通した受動的な吸収によってある程度回収できるようになる (Monte, et al., 2009)。

3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症による酵素の欠損は、肝臓酵素に影響を与えるものの腸内細菌叢には影響がないため、コール酸療法を受けている患者の腸内でも代謝経路は変わらないことが想定される。コール酸単独療法で治療された患者では、CDCA に由来する二次胆汁酸が量的に少ないか存在しないと考えられる。コール酸療法を受けている患者には実際にこうした状況が認められ、尿及び胆管胆汁には主にコール酸及び DCA が含まれていた (Gonzales, et al., 2009)。

2.5.3.1.3.4　排泄

コール酸の半減期は約 27 時間である (Crosignani, et al., 1996)。

胆汁酸プールの約 5%が結腸に入り、基質として様々な腸内細菌群による脱抱合化及びヒドロキシル基の酸化を受ける。この結果、糞便中の主要な胆汁酸である二次胆汁酸の DCA 及びリトコール酸が形成される。

肝機能が正常なヒトでは、胆汁酸の尿中排泄量はコール酸も含めてごくわずかである (Almé, et al., 1977)。しかし、胆汁うっ滞があって血漿胆汁酸濃度が増加すると、腎排泄も大きく増える。この現象は特に、3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の未治療患者に生じる（2.5.3.1.4 項）。

また、ヒト母乳には通常、コール酸も含めて胆汁酸塩が含まれる (Forsyth, et al., 1983)。

- 排泄及び代謝回転率

薬物の排泄は通常、クリアランスを用いて記載する。胆汁酸治療の場合は、投与された胆汁酸が内因性胆汁酸プールの一部になるため、代謝回転率（FTR）が用いられることが多い。投与された胆汁酸は、胆汁うっ滞がなければ未変化体か腸内細菌による代謝を受けた状態で主に糞便中に排泄されるのに対して、腎排泄が N-アセチルグルコサミン抱合体、グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、グルクロン酸及び硫酸の二重抱合体のマイナーな排泄経路であった (Setchell & O'Connell, 2007)。

表 2.5-6 コール酸の FTR 及び合成速度

	FTR/日	合成速度	
		μmol/kg/日	mg/日
(Stellaard, et al., 1984)	0.48 ± 0.22	13.3 ± 4.9	326.0 ± 113 [a]
(Everson, 1987)	0.28 ± 0.05	N/A	240 ± 100
(Koopman, et al., 1988a)	0.29 ± 0.12	6.74 ± 4.31	198 ± 127 [b]
(Hulzebos, et al., 2001)	0.46 ± 0.14	10 ± 2	245 ± 49 [a]
(Tauber, et al., 1996)	0.35	8.7 ± 1.0	242 ± 28

Cholic acid: 408.57 g/mol; FTR: fractional turnover rate; a calculated for 60 kg adult, b calculated from actual mean weight of subjects

コール酸のプールサイズ、FTR 及び 1 日あたり合成量を上記の報告値から計算した（表 2.5-4 及び表 2.5-5）。体重 60 kg の健康な成人では、コール酸（及びその抱合体）のプールサイズは約 600～750 mg であり、1 日あたり 200～330 mg が合成されている。

コール酸に加えて、CDCA が約 120～170 mg 含まれるため（2.7.2.3.1.4 項）、一次胆汁酸の 1 日あたりの de novo 合成量は約 320～500 mg の範囲に収まる。

(Heubi, et al., 1982)は、幼児-小児間及び小児-成人間でコール酸の代謝回転率がそれぞれ約 40%減少すると報告した。生後 7 週間～10 カ月の幼児の 1 日あたり平均コール酸合成量は 478 ± 52 mg/m^2 であった。

3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症が確認された未治療患者及び治療患者のコール酸プールの FTR 及び合成速度を検討した文献はない。しかし、3β-HSD 欠損の可能性がある患者を対象としてコール酸の FTR 及び合成速度が測定された (Vanderpas, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)。検討対象の 14 歳患者では、FTR は健康な成人の 2.5～3 倍に増加（0.29 ± 0.12/日対 0.83/日）したが、合成速度は 1/2.5～1/3 に減少した（6.74 ± 4.31 μmol/kg/日対 2.4 μmol/kg/日）。ここでも、青年期のデータはないものの健康な幼児及び小児では成人と比べて相対的にコール酸の合成速度が速くなる事実(Heubi, et al., 1982)があることを考慮すると、合成速度の減少量が過小評価されている可能性がある。合成速度が低下していることは、酵素欠損の事実と一致している。ただし、確定診断遅かった本症例では、酵素欠損が比較的軽度である可能性がある。多くの患者では、肝臓での合成速度は事実上ゼロになると考えられる。

3β-HSD 欠損症でも Δ^4-3-oxoR 欠損症でもコール酸投与によって総血清胆汁酸濃度を正常値に保つことができ、総血清胆汁酸に占めるコール酸の割合が 40%、その代謝産物である DCA の割合は 35%であった (Gonzales, et al., 2009)。

分布容積に対するコール酸のクリアランス速度は 85 L/h と推定される (Crosignani, et al., 1996)。

健康な被験者及び肝硬変患者を対象としてコール酸のクリアランスを定量化した報告がある(Kaye, et al., 1973)。両群において、絶食中、[^{14}C] コール酸注射後最初の 100 分間の血清からの放射能の消失曲線は、形が二重指数関数的であった。初期相では、クリアランスは有意に速く、抱合型及び遊離胆汁酸の濃度は肝硬変患者よりも健常ボランティアの方が有意に低かった。放射能は 3 時間以内に健康被験者の全身循環から消失した。コール酸の静脈内クリアランス及び経口クリアランスを定量化したところ、それぞれ 271 ± 15 mL·min-1·m^{-2} 及び 1248 ± 104 mL·min-1·m^{-2} であった (Gilmore & Thompson, 1980)。これらのクリアランス値は、各種肝疾患（肝硬変、黄疸性及び無黄疸性肝疾患、肝炎）の患者では大幅に減少した。肝硬変患者における胆汁酸クリアランス障害は、胆汁酸の非効率的な肝抽出、肝細胞からの抱合胆汁酸の漏出増加及び門脈循環から体循環へのシャントに起因する可能性がある。

2.5.3.1.4　IEBAS 患者での薬物動態

対象集団における薬物動態データは収集することが困難であることから、本項では、入手可能なデータより対象集団で予測されるコール酸の薬物動態学的な挙動を可能な限り考察する。3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症は IEBAS の中では発生頻度の高い病型であり、この 2 つの病型でみられる薬物動態について文献によるデータを提示する。他の病型でもコール酸の薬物動態学的挙動は類似していると考えられる。

- 患者体液中のコール酸濃度

3β-HSD 欠損症でも Δ^4-3-oxoR 欠損症でもコール酸投与によって総血清胆汁酸濃度を正常値に保つことができ、総血清胆汁酸に占めるコール酸の割合が 40%、その代謝産物である DCA の割合は 35%であった (Gonzales, et al., 2009)。

胆汁の組成に関する定性的データは、コール酸で治療された 3β-HSD 欠損症の患者 1 例から得られた。症候性胆石症に対して実施された胆嚢摘出時に採取された胆嚢胆汁では、胆汁酸濃度が正常であったが、非生理的な胆汁酸代謝産物がなく、コール酸及び DCA のみ存在していた。

Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の胆汁酸組成に関するデータは文献から入手できなかった。

2.5.3.1.4.1　吸収

IEBAS 患者で欠損する酵素は肝酵素のため、患者と健常者との間でコール酸の腸管吸収に差はないと予想される。

3β-HSD 欠損及び Δ^4-3-oxoR 欠損が確認された未治療患者及び治療患者のコール酸プールサイズを検討した文献は確認されていない。しかし、3β-HSD 欠損の可能性がある患者を対象としてコール酸プールサイズが測定された (Koopman, et al., 1985), (Vanderpas, et al., 1987)。検討対象の 14 歳患者では、プールサイズが、健康成人で標準化された量の約 10%であった（24.1 ± 11.7 µmol/kg に対して 2.9 µmol/kg）。ただし、試験方法のほか、青年期のデータはないものの健康な幼児及び小児では成人と比べて相対的なコール酸プールサイズが大きくなる事実 (Heubi, et al., 1982)があることを考慮すると、この数字は過大評価であると考えられる。多くの未治療患者では、コール酸プールサイズはゼロに近いと予想される。

2.5.3.1.4.2 分布

2.5.3.1.3 項に記載したように、総血清胆汁酸レベルは通常、正常範囲内か低値である (Gonzales, et al., 2009)が、高値の報告もある (Ichimiya, et al., 1991)。しかし、IEBAS の患者らでは代謝異常により、コール酸を含む一次胆汁酸が存在しないか、あっても微量濃度にすぎない（2.7.2.3.1.1 項)。この状態は、一次胆汁酸を投与し、投与した胆汁酸及びその二次代謝産物が多くなることで改善する (Ichimiya, et al., 1991), (Clayton, et al., 1996), (Gonzales, et al., 2009)。胆汁酸代謝が正常な被験者に一次胆汁酸を経口投与した場合にも同じ結果がみられた (Toouli, et al., 1975), (Einarsson & Grundy, 1980), (Ahlberg, et al., 1981), (Woollett, et al., 2004)。

- 血漿タンパク質との結合

内因性のコール酸と外因性に投与されたコール酸は分子的に同一であるため、特性に差はないと予想される。

2.5.3.1.4.3 代謝

腸内では、腸内細菌によってコール酸の異化代謝が行われる。3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症による酵素の欠損は、肝臓酵素に影響するものの腸内細菌叢には影響しないため、上記異化代謝について患者と正常被験者に差はないと考えられる。実際、コール酸由来の胆汁酸、DCA がコール酸で治療した患者の胆汁中に認められた (Gonzales, et al., 2009)。

3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症が確認された未治療患者及び治療患者のコール酸プールの FTR 及び合成速度を検討した文献はない。しかし、3β-HSD 欠損の可能性がある患者を対象としてコール酸の FTR 及び合成速度が測定された (Koopman, et al., 1985), (Vanderpas, et al., 1987)。検討対象の 14 歳患者では、FTR は健康な成人の 2.5～3 倍に増加（0.29 ± 0.12/日対 0.83/日）したが、合成速度は 1/2.5～1/3 に減少した（6.74 ± 4.31 µmol/kg/日対 2.4 µmol/kg/日）。ここでも、青年期のデータはないものの健康な幼児及び小児では成人と比べて相対的にコール酸の合成速度が速くなる事実 (Heubi, et al., 1982)があることを考慮すると、合成速度の減少量が過小評価されている可能性がある。合成速度が低下していることは、酵素欠損の事実と一致している。ただし、確定診断遅かった本症例では、酵素欠損が比較的軽度である可能性がある。多くの患者では、肝臓での合成速度はほぼゼロになると考えられる。

2.5.3.1.4.4 排泄

胆汁酸は、ほぼ全量が糞便中に排泄される。既に記載したように、腸管で行われるコール酸の代謝と吸収について、患者と健康被験者との間で差はないと考えられる。

未治療例で FTR の高値が報告されている (Koopman, et al., 1985), (Vanderpas, et al., 1987)。これは、3β-HSD 欠損症患者及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者にみられる胆汁うっ滞及びその結果生じる非生理的代謝産物の尿中排泄量の上昇によるものと考えられる。コール酸を投与することで胆汁うっ滞が消失し、これに呼応して尿中の総胆汁酸排泄量が低下する (Kobayashi, et al., 2000), (Gonzales, et al., 2009)。

3β-HSD 欠損症患者及び Δ4-3-oxoR 欠損症患者におけるコール酸の静脈内、経口、肝クリアランスに関するデータは得られていない。しかし、コール酸の投与によって胆汁酸の正常な腸肝循環が回復するのであれば、回復した状態が正常な健常被験者と異なると考える根拠はない。

上記 2 つの病型でみられる代謝欠損で影響を受けるのは、一次胆汁酸の生合成に関与する肝酵素のみであり、腸管の胆汁酸輸送体は影響を受けないことから、経口クリアランスに関して健康被験者との差はないものと考えられる。腸管での吸収に引き続き、クリアランスの次段階として肝クリアランスがある。コール酸は経口投与を想定しており、初回通過時の肝抽出効率が高いため、静脈内のクリアランスは検討対象にならないと考えられる（2.5.3.1.3 項）。3β-HSD 欠損症及び Δ4-3-oxoR 欠損症で形成される非生理的な胆汁酸代謝産物の肝輸送に関して得られたデータによって、胆汁酸の腸肝循環が正常に回復していない患者で生じうるコール酸の肝抽出に関する手がかりを得ることができる (Stieger, et al., 1997)。

(Stieger, et al., 1997)はラットを用いて、3β-HSD 欠損症で合成される 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoicαacid 及び 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid、並びに Δ4-3-oxoR 欠損症で合成される 3-oxo-7α-hydroxy-4-cholenoic acid 及び 3-oxo-7α,l2α-dihydroxy-4-cholenoic acid といった異常な胆汁酸代謝物が毛細胆管側の細胞膜を通過しにくく、抱合胆汁酸の輸送を抑制することを示した。ラット肝臓から基底外側（又は類洞側）及び毛細胆管側の細胞質膜小胞を単離したところ、3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 及び 3-oxo-7α-hydroxy-4-cholenoic acid はいずれも頂端側（胆管側）にあるコリルタウリンの ATP 依存性輸送系（BSEP）を競合的に阻害することが示され (Ross, 2008)、Km 値はそれぞれ 15 μmol/L 及び 16 μmol/L であった。放射能標識した 3β,7α-dihydroxy-5-cholenyltaurine 及び 3-oxo-7α-hydroxy-4-cholenoyltaurine は上記の輸送系では輸送されなかった。基底外側（類洞側）の細胞膜小胞を用いた同様の実験では、毛細胆管側の ATP 依存性胆汁酸輸送系とは異なり、コリルタウリンに対するナトリウム依存性輸送系（NTCP）を競合的に阻害するのは 3-oxo-7α-hydroxy-4-cholenoyltaurine のみであり (Ross, 2008)、Km は 16 μmol/L であった。放射能標識した 3-oxo-7α-hydroxy-4-cholenoyltaurine 及び 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoyltaurine を用いた実験の結果、3-oxo-7α-hydroxy-4-cholenoyltaurine は基底外側のラット肝臓細胞膜小胞にナトリウム依存性に輸送されたが、3β,7α-dihydroxy-5-cholenoyltaurine にはナトリウム依存性の輸送はみられなかった。

以上から、3β-HSD 欠損症又は Δ4-3-oxoR 欠損症の未治療患者では、非生理的な胆汁酸代謝産物によって肝細胞毛細胆管側の一次胆汁酸輸送が抑制されるため、肝内胆汁うっ滞及び胆汁酸の毛細胆管分泌の低下が生じると考えられる。しかし、3β-HSD 欠損症では NTCP の競合的阻害がないうえ、OATP などの他の輸送体もあるため、コール酸はこうした状態でも肝細胞に入ることが可能である。コール酸を投与すると、コール酸による cholesterol 7α-hydroxylase の阻害作用によって、非生理的な胆汁酸代謝産物の生合成が抑制され、輸送体の阻害が回復する。Cholesterol 7α-hydroxylase の阻害作用が最大になると、代謝物の生成がほんの僅かとなって胆汁うっ滞が回復し、胆汁酸の胆汁分泌が正常か正常に近くなるものと考えられる。

肝抽出に異常が生じていないことは、胆汁酸による治療を行った際に血清中の胆汁酸濃度が上昇しないことによって裏付けられる (Gonzales, et al., 2009)。

2.5.3.1.5　母集団薬物動態

3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症の治療時に実施されたコール酸の母集団薬物動態試験はない。コール酸の投与量は、薬力学的効果に応じて各患者で個別に設定される。

2.5.3.2　臨床薬力学試験

2.5.3.2.1　試験の概要

IEBAS で患者みられる胆汁酸の de novo 合成の抑制、並びに合成される胆汁酸代謝物による肝毒性や胆汁うっ滞が、コール酸投与時の薬力学上の基本事項のひとつとなる。申請資料に記載する薬力学試験は、コール酸の経口投与によって生じる胆汁及び血清の胆汁酸の組成に対する薬力学的な作用に関するエビデンスを示すものであるため、コール酸による胆汁酸合成の調節作用に関するエビデンスとなる。

こうした試験のうち一部では、一次胆汁酸の代謝が正常な被験者又は原発性胆汁性肝硬変の被験者を対象に、コール酸投与が胆汁組成及びそのプールサイズに及ぼす影響を検討している。IEBAS を対象とした薬力学試験の文献は得られなかった。しかし、個々の患者のコール酸用量は、薬力学的パラメータ、特に尿中総胆汁酸に基づいて設定している。胆汁組成に対するコール酸投与の作用に関しては、利用可能なデータが限られている。これらの試験での患者に対する治療の記載は、2.5.4 項にまとめる。

2.5.3.2.2　作用機序

IEBAS の患者では、経口投与されたコール酸が、不足している内因性の一次胆汁酸と同様の生理機能と代謝調節を行う。

2.5.3.2.3　重要な臨床薬力学

胆汁酸には多くの機能がある（表 2.5-7）。各種一次胆汁酸及びその様々な抱合体について、その機能は部分的にしか解明されていない。しかし、コール酸及びその抱合体の機能は、すべてではないにしてもそのほとんどが重要なものであることは明らかである。

表 2.5-7 胆汁酸の生理機能（Balistreri 1991 を改変）

A.肝臓内	1.	胆汁酸輸送体をアップレギュレーションすることで胆汁の流れ道を作る
	2.	胆汁脂質の分泌を誘導する
	3.	コレステロールの合成及び胆汁酸への異化を制御することでその恒常性を保つ
	4.	リポタンパク質合成の制御
B.胆汁内	1.	コレステロール飽和の抑制 - 結石性の抑制
	2.	コレステロールを輸送する
	3.	Ca2+イオンを緩衝する
C.腸管内	1.	ミセルを形成する（脂肪の消化）
	2.	脂溶性ビタミン（A、D、E）吸収を含む脂質輸送を促進する
	3.	運動性を調節する
	4.	GI ホルモン産生を調節する
	5.	水分（及びイオン）の分泌を誘導する

なお、胆汁酸が内分泌型のシグナル伝達因子として重要な役割を果たしていることを in vitro 及び非臨床試験で示したエビデンスがあり (Houten, et al., 2006)、腸肝循環の調節に対する関与については、活発に研究が進んでいる (Ross, 2008)。しかし、内分泌調節における胆汁酸の臨床的な意義及び役割については、全体でもコール酸単独でもわかっていない。

コール酸の経口投与、CDCA の経口投与及び DCA の経口投与がこれら胆汁酸のプールサイズ、FTR、合成速度に及ぼす影響が検討された (Tauber, et al., 1996)。3 種類の胆汁酸はいずれも胆汁酸 de novo 合成の強力な阻害剤であり、それぞれの投与により、投与されていない一次胆汁酸プールサイズの有意な減少が生じる（すなわち、コール酸及び DCA を投与すると CDCA プールのサイズが減少し、CDCA を投与するとコール酸及び DCA のプールが減少する）。コール酸 500 mg を 4 週間投与すると、CDCA の形成が 38%（$P < 0.05$）、プールサイズが 50%（$P < 0.05$）減少した。

健常ボランティア並びに胆汁及び胆嚢関連疾患患者を対象に、コール酸の経口投与が胆汁の胆汁酸組成又は腸管内容物の胆汁酸組成に及ぼす影響が検討されており、検討した被験者はいずれも胆汁酸代謝が明らかに正常であった。投与量は、2 件の試験では 15 mg/kg/日、別の 1 件の試験では 4.7～11.6 mg/日であったが、4 件目の試験では同等の用量である 750 mg/日であった。すべての試験において、コール酸の投与によって胆汁又は腸管腔内容物の相対的組成がコール酸及びその代謝産物である DCA の方向にシフトしたが、CDCA の相対量は減少した (Toouli, et al., 1975), (Einarsson & Grundy, 1980), (Ahlberg, et al., 1981), (Woollett, et al., 2004)。一次胆汁酸合成の調節に関する利用可能なデータ（2.5.1.3 項）を考慮すると、CDCA 及びその代謝物の減少は、投与されたコール酸による一次胆汁酸合成の抑制によることが強く示唆される。CDCA を投与することで胆汁中のコール酸含量が同様に抑制されるという事実がこれを裏付けている (Toouli, et al., 1975), (Einarsson & Grundy, 1980), (Ahlberg, et al., 1981), (Woollett, et al., 2004)。コール酸投与を受けている 3β-HSD 欠損症患者では、症候性胆石症に対して実施された胆嚢摘出時に採取された胆嚢胆汁の胆汁酸濃度が正常であったが、非生理的な胆汁酸代謝産物がなく、コール酸及び DCA のみ存在していたため、コール酸投与による薬力学的作用はほぼ変わらないと考えられる。

小児の IEBAS 患者の場合、治療的アプローチの理論的根拠は、患者に欠損しているコール酸を経口投与することによって胆汁酸合成の律速酵素である cholesterol 7α-hydroxylase をダウンレギュレーションすることにより、先天性胆汁酸代謝異常の結果として生じる肝毒性胆汁酸前駆体の内因性産生を阻害することである (Setchell & O'Connell, 2007)。また、コール酸によって胆汁の流れが促進され、胆汁酸前駆物質及びビリルビン等の毒性物質の肝クリアランスが向上する。加えて、コール酸を投与することで脂溶性ビタミン及び脂肪の吸収を促進し、成長を改善する効果がある。

2.5.3.2.4　副次的臨床薬力学

コール酸の副次的薬理に関しては、治療の目的が胆汁酸の生理機能を正常に回復させることであることを考慮する必要がある。3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症の患者は、コール酸による治療を受け、安定した胆汁酸の腸肝循環が得られれば、通常の健康被験者と生理学的にほとん

ど変わらなくなる。唯一の差は、正常な健康被験者では肝細胞で内因的に合成されて胆汁酸プールに継続的に補充される一次胆汁酸の一部が、経口投与されたコール酸（生理的な 2 種類の一次胆汁酸のひとつ）に置き換えられている点である。

臨床試験及び動物試験で、コール酸の副次的薬理作用に関するものはなかった。安全性薬理試験では、濃度を内因性コール酸の 100～1000 倍とした場合に限り心機能への影響が認められたが、反復投与毒性試験では、腸肝循環の器官外でのコール酸の薬理作用や毒性作用を示す知見は得られていない。したがって、申請者はコール酸の副次的薬理作用を検討した試験がないことは許容できると考えている。このことは、欧州医薬品委員会（CHMP）による非臨床薬理試験の評価結果によっても確認されている。

コール酸の過量投与によって、そう痒症、下痢、血清トランスアミナーゼ及び GGT の増加が生じる場合がある（2.5.5.5.2 項）。そう痒症の原因ははっきりとわからないものの、これ以外の事象についてはすべて胆汁酸の両親媒性（界面活性）と関係があると考えられる。特に膜酵素 GGT の血清値の上昇は閉塞性胆汁うっ滞でみられるものと同じように、胆汁に含まれる胆汁酸への曝露量が増加する条件下で GGT が胆管細胞から流出することに由来している可能性がある。コール酸が生理的濃度の範囲で肝機能に及ぼす有害な影響については、文献に記載されていない。

内分泌型のシグナル伝達因子としての胆汁酸の重要な役割について in vitro 及び非臨床試験でデータが蓄積されてきているい (Houten, et al., 2006), (Keitel, et al., 2008)。胆汁酸は、胆汁酸及び脂質の代謝を調節しているほか、グルコース代謝、並びに体温及びエネルギーの恒常性を調節している可能性がある。さらに、胆汁酸は、肝細胞の増殖及び再生を促進するだけでなく、プログラム細胞死を誘導する。胆汁酸は、様々な経路を通じてその機能を発揮する。こうした経路には、核内ホルモン受容体、細胞内キナーゼに加え、細胞膜結合 G タンパク質共役型胆汁酸受容体 TGR5/Gpbar-1 の活性化が挙げられる。しかし、こうした作用は、よく知られている胆汁酸及び脂質代謝の調節を除けばほとんどが in vitro 又はモデル系で観察されたものである。正常な生理機能及び恒常性に及ぼす胆汁酸全般及びコール酸特有のこのような内分泌調節作用について、その意義は未だ明らかになっていない。実際、上記で観察された作用の一部は、それぞれのモデル系に対してオフターゲットな薬理作用であったと考えられている。

2.5.3.2.5　対象集団における薬力学及び用量反応関係

IEBAS では、ほとんどの遺伝性疾患と同じく重症度にばらつきがみられる。実際、様々な形態の分子欠損がみられ、疾患発現の時期も患者によって様々である（表 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-4）。

こうした分子の欠損及び多型のほかにも、一次胆汁酸合成の代償的な経路が小児期の早い段階から働き、その程度及び時期が様々に異なる (Setchell & O'Connell, 2007)。このように、先天性一次胆汁酸合成不全の発現度は患者ごとに異なるうえ、同一の患者でも時期によって異なることが考えられる (Fischler, et al., 2007), (Palermo, et al., 2008)。以上のことから、患者集団全体で一様な用量反応関係が得られる可能性は極めて低い。

2.5.3.3　相互作用

2.5.3.3.1　薬力学的薬物相互作用

コール酸が他の医薬品、特に肝取り込み輸送体の阻害剤及び基質と相互作用する可能性については、コール酸による治療を受けて胆汁酸の腸肝循環が安定すれば 3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症の患者の生理状態が通常の健康被験者とほとんど変わらなくなる。

胆汁酸の腸肝循環に関与する輸送タンパク質については、様々なものがよく知られており (Keitel, et al., 2008), (Ross, 2008), (Pauli-Magnus, et al., 2010)、これらの主要な輸送体と相互作用する又は競合阻害する医薬品は多い。例えば、NTCP と相互作用するか阻害する医薬品としてはボセンタン及びロスバスタチンが挙げられ、OATP と相互作用するか阻害する医薬品としてはシクロスポリン、イミプラミン、シンバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、ワルファリン、キニジン、ベラパミル、グリベンクラミド、ジゴキシン、トルブタミド、キニン、リファンピシン、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトコナゾール及びメトトレキサートが挙げられるほか、BSEP と相互作用するか阻害する医薬品としてはボセンタン、リファンピシン、リファマイシン SV、リファマイシン、ビンブラスチン、グリベンクラミド、シクロスポリン、ゲムフィブロジルが挙げられる(Pauli-Magnus, et al., 2010)。しかし、コール酸療法を実施した 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の患者でみられるこれら医薬品による作用（胆汁うっ滞の誘発など）は、一次胆汁酸の合成が正常な患者で観察されるものと変わらないと考えられる。

薬物誘発性胆汁うっ滞及びそれによる肝障害に対する感受性は、輸送体タンパク質の遺伝子多型に依存するという報告がある(Pauli-Magnus, et al., 2010)。これらの多型についても IEBAS の遺伝的欠損とは無関係に独立して生じると考えられるため、一般集団と比べて患者の感受性が上がることはないと考えられる。以上のことから、薬物誘発性胆汁うっ滞又は肝障害のリスクを有する医薬品の禁忌、警告、使用上の注意及び推奨用量をコール酸による治療を受けている患者にも等しく適用する。

ただし、シクロスポリンに関しては、胆汁酸塩の肝臓への取り込み及び肝胆道系での分泌を阻害するため (Hulzebos, et al., 2004)特別に注意を要する薬剤として扱う。シクロスポリンは一次胆汁酸合成を阻害することが in vitro 試験及び in vivo 試験で確認されている。臨床経験がないため、特にコレステロール 7α-ヒドロキシラーゼの薬力学的に重要な合成速度に対する阻害的相互作用に関して、どの程度の影響があるのかを予測することは不可能である。このような背景から、シクロスポリンに関しては代替薬が存在しない場合にのみ使用すべきであり、各 IEBAS の病型に特徴的な非定型胆汁酸代謝産物の血清中及び尿中分析値を厳重にモニターし、必要に応じてコール酸投与量を調整する必要がある。

2.5.3.3.2　薬物動態学的相互作用

動物及びヒトの胆汁の流れ及び組成に影響を与える薬物が多数知られている (Okolicsanyi, et al., 1986)。しかし、3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症の治療時のこのような作用の臨床的意義は概して小さいと考えられる。医薬品として使用される CDCA 及び UDCA といった他の胆汁酸に重要な相互作用は、コール酸にとっても重要となると考えられる。

コレセベラム塩酸塩、コレスチポール塩酸塩、コレスチラミンといった胆汁酸封鎖剤(Okolicsanyi, et al., 1986), , (Dr. Falk Pharma UK Ltd, 2005), (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)については、これらを含有する医薬品をコール酸と同時に投与することでお互いの有効性が低下すると考えられる。同様に、水酸化アルミニウム及び酸化アルミニウムを含む制酸薬は胆汁酸と結合するため(Dr. Falk Pharma UK Ltd, 2005), (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)、消化管での相互作用を避けるために、胆汁酸封鎖剤又はアルミニウム含有制酸剤を投与する場合は、間隔をあけてコール酸を投与することを添付文書にしている。

シクロスポリンによってコール酸の薬物動態が変化し、肝臓での胆汁酸塩の取り込み及び肝臓から胆管への胆汁分泌が阻害される可能性を示す非臨床データがある（2.4.3.5 項）。シクロスポリンは一次胆汁酸合成も阻害することが実証されている (Hulzebos, et al., 2004)。この相互作用はUDCA の製品情報にも含まれている(Dr. Falk Pharma UK Ltd, 2005)。臨床経験がない場合、特にコレステロール 7α-ヒドロキシラーゼの薬力学的に重要な合成速度に対するこれらの阻害的相互作用の正味の影響を予測することは不可能である。シクロスポリン投与が避けられない場合、血清及び尿中の胆汁酸濃度を綿密に監視し、その結果に応じてコール酸の用量を調整する必要がある。この相互作用については添付文書に記載している。

霊長類及びヒトのデータから、フェノバルビタールの投与によりコール酸のプールサイズ及び代謝回転が増加することが示されている（2.7.2.2.2.4.1 項）。フェノバルビタール 90 mg/日又は 180 mg/日を 6 カ月間投与すると、cholesterol 7α-hydroxylase の活性が 20%上昇した (Coyne, et al., 1976)。これは、患者へのコール酸の望ましい作用に対する拮抗作用であり、確立された代謝コントロールを危険にさらすであろう。フェノバルビタールの代替治療薬が利用可能であるため、コール酸の投与を受けている患者へのフェノバルビタールの使用には注意が必要であり、この相互作用については添付文書に記載している。

コール酸と腸管及び肝臓の輸送体タンパク質との相互作用に加えて、コール酸と様々な肝臓シトクロム（主に CYP7A1、ほかにも CYP7B1、CYP27A1、CYP8B1）との相互作用についても十分に特性が検討されている（2.5.3.3.1 項）。［CPMP の Note for Guidance on the Investigation of Drug Interactions（薬物相互作用の検討に関するガイダンス、CPMP/EWP/560/95）に記載されている］典型的な薬物代謝シトクロム酵素とコール酸との相互作用については文献による報告がないため、本申請文書ではこうした報告に関する記載は提示していない。

コール酸のバイオアベイラビリティに対する食物の影響は検討されていない。（成分及び場合によっては量が）様々に異なる食事との相互作用による 1 日投与量の差は、腸肝循環中の胆汁酸の半減期が長いことから平準化されるものと考えられる（2.5.3.1.3 項）。SPC では、本製剤を食事と一緒に服用することを推奨している。この推奨事項は経験に基づくものであり、Bicêtre 病院で定めた治療法に従っている（E. Jacquemin, personal communication）。食物と一緒に服用することは、コール酸のバイオアベイラビリティ向上、忍容性の改善を目的としている。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた試験の概要

本剤の有効性を、国内で現在継続中の第 III 相試験（試験番号：RM1319-301）における投与 74 週時の成績に基づき評価した（評価資料）。また、入手可能な文献及び Laboratoires CTRS 社がオファコルカプセル 50 mg での治療により実施している市販後安全性試験（PASS）の中間結果（ORPHABASE）も併せて評価した（参考資料）。

2.5.4.2　人口統計学的特性

国内第 III 相試験では 4 例という極めて少数の集団のため、研究報告の集団と対比することは困難であるが、病型は IEBAS の中では比較的患者の多い 3β-HS 欠損症と Δ^4-3-oxoR 欠損症が各 2 例、[redacted]、年齢は[redacted]と幅広く分布しており、研究報告の集団の特徴から外れるものではなかった。

人口特性学的特性の詳細は 2.7.3.3.1.1 項に記載した。

2.5.4.3　試験対象集団と市販後投与集団との相違

先天性胆汁酸代謝異常症は極めて稀少であり、前向きの臨床試験による十分な症例の集積は困難であることから、評価資料となる治験データは国内第 III 相試験での 4 例と極めて少数に限られる。一方で、本剤は古くから試薬として使用され、既に欧州を中心に医薬品として認可されており、本申請に用いた多数の研究報告及び製造販売後の調査による治療経験の集積では、疾患の程度、治療開始年齢、罹患年数、類薬との併用等、様々な背景の患者での使用経験を持つことから、国内を含む世界各国のこれまでの実際の治療での研究報告を最大限収集して参考資料として掲示し、分析・考察を行っている。したがって人口統計学的特性、症状の程度の範囲、前治療歴、併用薬剤の使用等の背景に関して、本申請データにおける患者集団と市販後に使用が予想される患者集団は概ね同様であり、差異はないものと考える。

2.5.4.4　試験デザイン

国内第 III 相試験

試験方法の要約を表 2.5-8 に示す。

表 2.5-8 国内第 III 相試験　試験方法の要約

試験の種類	第 III 相試験及び製造販売後臨床試験
対象疾患	小児及び成人の先天性胆汁酸代謝異常症
選択基準	以下 1 から 7 のすべての条件を満たす患者 1. 1)又は 2)に該当する患者 1) 先天性胆汁酸代謝異常症 2) 先天性胆汁酸代謝異常症の急性期症状がみられ、胆汁酸分析等の特殊生化学検査により先天性胆汁酸代謝異常症が強く疑われる患者 2. 上記 1) に該当し、現在、一次胆汁酸（ケノデオキシコール酸）による治療を受けている患者の場合は、本治験の登録時までの 12 週間以上、用法・用量が概ね一定となっている患者
用法	1 日 1 回朝ないし夕、もしくは 1 日 2 回、朝と夕に、食事とともに経口投与する。
用量	5 mg/kg/day～15 mg/kg/day とし、血清又は尿中の胆汁酸の中間代謝産物（以下、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を考慮して治験責任医師又は分担医師が決定する。
投与期間	投与開始から投与 26 週後（中間評価時）までを治験薬評価期として 26 週間継続投与を行う。その後、被験者の状態が良好であることが確認され、かつ被験者による継続の希望がある場合には、継続投与期として、製造販売承認され医療機関で処方可能となる日まで継続投与を行う。

市販後安全性試験（ORPHABASE）

ORPHABASE では、Orphacol®療法を受けた 3β-HSD 欠損症患者又は Δ^4-3-OxoR 欠損症患者から安全性及び有効性データを後ろ向きに収集して評価している。データは専用サーベイランスデータベースに収集しているほか、試験プロトコールは CHMP によって承認されていて Orphacol®のリスク管理計画（RMP）にカテゴリー2 として記載されている。

本データベースは 1986 年 10 月 10 日からデータを収集しており、収集継続中である。データ収集は CTRS、規制当局、参加している治療医師が必要とみなす限り、継続する予定である。

外国人を含む研究報告（公開論文）

- 3β-HSD 欠損症に関しては、3β-HSD 欠損症の治療における胆汁酸療法（特にコール酸療法）の有効性を検討している試験は主に以下の文献から得たものである。
  - Bicêtre Hospital, Le-Kremlin Bicêtre（フランス）の Jacquemin グループ (Jacquemin, et al., 1994), (Jacquemin, et al., 2000), (Potin, et al., 2001), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)
  - Cincinnati Children's Hospital Medical Center（シンシナティ、米国）の Setchell グループ (Setchell, K. D. R., et al., 1990), (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Witzleben, et al., 1992), (Balistreri, 1999), (Cheng, et al., 2003), (Bove, et al., 2004), (Setchell, 2004), (Setchell & Heubi, 2006), (Heubi, et al., 2007), (Heubi, et al., 2017), (Heubi & Setchell, 2020)
  - その他英国 (Clayton, et al., 1987), (Clayton, 1991), (Horslen, et al., 1992), (Akobeng, et al., 1999)、スウェーデン (Ichimiya, et al., 1990), (Ichimiya, et al., 1991), (Fischler, et al., 2007)、オランダ (Vanderpas, et al., 1987)、イスラエル (Rinawi, et al., 2015)、サウジアラ

ビア (Al-Hussaini, et al., 2017)、イタリア (Bossi, et al., 2017)、米国 (Ahmad, et al., 2019) 及び日本 (Kobayashi, et al., 2000), (Yamato, et al., 2001)の報告

Setchell グループの最新の試験にも留意すること (Heubi & Setchell, 2020)。この試験は先行試験 (Heubi, et al., 2017)を継続したものであり、単一酵素欠損症患者 41 例が組み入れられているが、欠損症の病型（3β-HSD、Δ^4-3-oxoR 又はその他）に関して報告及び考察がない。この試験の公開文献から入手した全データを解析に含めた。

- Δ^4-3-oxoR 欠損症に関しては、胆汁酸療法（コール酸療法を含む）の有効性を検討している研究は主に以下の情報源に由来している。
  - EU の Bicêtre Hospital（Le-Kremlin Bicêtre、フランス）の Jacquemin グループの情報源 (Potin, et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)。
  - UCL Institute of Child Health（ロンドン、英国）の Clayton グループの情報源 (Clayton, et al., 1996), (Lemonde, et al., 2003), (Palermo, et al., 2008)。
  - Cincinnati Children's Hospital Medical Center（シンシナティ、米国）の Setchell グループの情報源 (Setchell, et al., 1988), (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Daugherty, et al., 1993), (Balistreri, 1999), (Bove, et al., 2004), (Heubi, et al., 2017)。
  - King Fahad Medical City の Al Hussaini グループの情報源 (Al-Hussaini, et al., 2017)。

  Setchell group グループの最新の試験 (Heubi & Setchell, 2020)には単一酵素欠損症患者 41 例が組み入れられているが、欠損症の病型（3β-HSD 又は Δ^4-3-oxoR 又はその他）は報告されていないうえ考察がないため、承認申請者は Δ^4-3-oxoR の適応解析に本試験を取り入れることを有意義であるとは考えていない。

- sterol 27-hydroxylase 欠損症に関しては、以下に挙げる臨床試験及び症例報告の患者約 24 例を対象としてコール酸療法の効果が分析されている。
  - (Mandia, et al., 2019)が報告している成人患者 12 例（フランス及びベルギーで登録）。
  - (Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988b)が報告しているオランダの成人患者 8 例。
  - (Clayton, et al., 1995), (Clayton, et al., 2002)が報告しているアジア人の小児患者 1 例。
  - (von Bahr, et al., 2005)が報告しているアジア人の小児患者 1 例。
  - (Pierre, et al., 2008)が報告しているアジア人の小児患者 2 例。

その他の病型に関しては、極めて稀少であるため、確認できた研究報告を網羅的に掲載した。

国内第 III 相試験における評価項目は IEBAS で特徴的にみられる項目を網羅しており、市販後安全性試験及び外国人を含む研究報告と概ね差異はないものと考える。

2.5.4.5　用量及び試験期間

用量に関しては、国内第 III 相試験は 5 mg/kg/day ～ 15 mg/kg/day であり、市販後安全性試験や外国人を含む研究報告と概ね差異はないものと考える。

試験期間に関して、国内第 III 相試験は前向き試験であり現時点では投与 74 週のデータである。一方、市販後安全性試験及び研究報告では 20 年以上の投与期間も含む後ろ向きの観察研究であり、観察期間には大きな違いがある。しかし、IEBAS の治療での効果の主要な指標である生化学検査の肝機能パラメータや尿中異常胆汁酸濃度に関して、本剤投与開始から治療効果が得られるまでの期間は、これまでの研究報告から概ね数カ月あれば十分であると見込まれることがら、国内第 III 相試験の有効性の結果を、市販後安全性試験及び研究報告と対比して評価を行うことは可能と考える。

2.5.4.6　有効性の結果

2.5.4.6.1　国内第 III 相試験

非無作為化・非盲検・非対照・多施設共同試験を実施し、4 例の日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者を対象に、本剤を 74 週間にわたって継続投与した。4 例の被験者はいずれも本治験開始前に CDCA（ケノデオキシコール酸）による治療を受けていた。

尿中異常胆汁酸に関して、本剤投与開始時に顕著な高値を示していた[redacted]被験者で、投与 8 週から急激な低下を示し、投与 14 週まで低下を続けその後投与 26 週まで低値を維持した。本剤投与開始時に前治療（CDCA 投与）により既に低値を示していた他の 3 例に関して、1 例は投与 26 週まで同程度の低値を維持した。他の 2 例では投与 26 週までに若干の上昇が認められた。26 週以降 74 週時点までの継続投与期間において、尿中異常胆汁酸は問題となる上昇は認められず、低値を維持した。

臨床検査値の肝障害指標に関して、被験者 3*　　で RM1319 投与開始時では AST、ALT、D-Bil の顕著な高値の典型的な肝障害を示唆する所見が認められたが、RM1319 投与後に 3 項目ともに顕著な改善傾向を示し投与 14 週前後までに概ね基準範囲まで到達しその後も投与 74 週まで維持した。その他の 3 例では、RM1319 投与開始時にいずれの項目も正常範囲であり、3 例とも AST、ALT、D-Bil 及び PT は投与 74 週まで基準範囲を維持した。ビタミン D に関して 2 例で投与開始時の低値が認められた。被験者 2*　　では投与開始時から観察期間を通じて同様の低値で推移した。被験者 2* のビタミン D 低値に関して、治験責任医師は、「季節による日光照射量の変動のためであり、有害事象とはしない。他の患者でも同様の傾向が認められている。」と判断した。被験者 3* ではRM1319 投与開始時にはビタミンD が顕著な低値を示したが投与 8 週以降に上昇を示し、26 週後まで正常範囲を推移したがその後低下傾向を示し、62 週後及び 74 週後に基準値を下回った。被験者 3* でビタミン D が 62 週後及び 74 週後に基準値を下回ったことに関して治験責任医師は、治験開始時と同程度の低値であることから有害事象とはしないと判断した。当該 2 例は、ともに肝機能指標のうちビタミン D のみの単独の低下であり、その他の肝機能指標及び異常胆汁酸濃度に悪化傾向が認められず、肝臓の画像所見、肝硬度測定に関しても肝機能障害の兆候は見られていないことから、肝機能障害に起因するビタミン D 低下とは考えにくく、ビタミン D 低下の原因として、コロナ禍の影響で外出が少なくなり、運動量や日光を浴びる量が少なくなったことが要因の一つとして挙げられる。実際に、和歌山県立医科大学が和歌山県内の中学生 106 人を対象に 2021 年に行った調査で、全体の 95%にあたる 101 人が血液中のビタミン D の濃度が基準値と比べて不足あるいは欠乏していた

（https://www3.nhk.or.jp/lnews/wakayama/20220614/2040011680.html）、国立成育医療センターが2021年3月1日から3月5日に医療従事者361人を対象に行った調査でビタミンDの欠乏が顕著であった（https://nutrition.bmj.com/content/5/1/134）等の報告が確認されている。このような背景から、ビタミンDの低値に関しては本剤の有効性とは関連しないものと考える。なお、[redacted]にあるため、今後、用量不足による効果不十分とならないよう、その他の肝機能指標と併せ注意深く観察することが重要と考える。

以上の結果を総合的に勘案し、本治療法は先天性胆汁酸代謝異常症患者に対して有効であると判断した（2.7.6.1項）。

表 2.5-9 症例別の尿中異常代謝産物量（病型：3β-HSD欠損症）

被験者	Visit	Day	尿中代謝物
			3β-hydroxy-Δ^5 bile acids (mmol/mol)
2*	V1 (Week 0)	1	1.84
	V8 (Week 26)	183	14.57
3*	V1 (Week 0)	-1	139.44
	V8 (Week 26)	182	7.72

Day：治験薬投与開始日をDay1 、投与開始前日をDay-1とする
尿中濃度はクレアチニン補正値
Source: Listing 16.2 13に基づき作成した

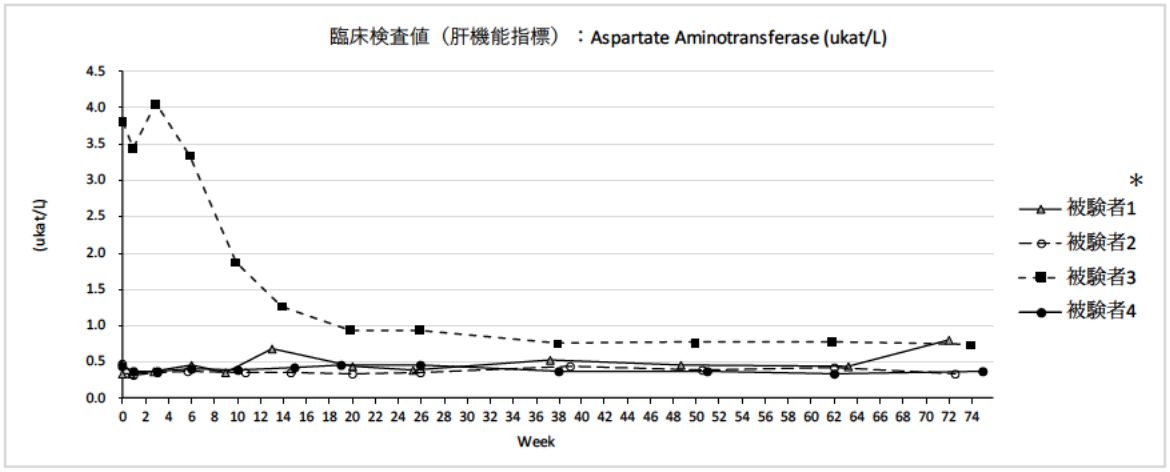
表 2.5-10 症例別の尿中異常代謝産物量（病型：Δ^4-3-oxoR 欠損症）

被験者	Visit	Day	尿中代謝物
			Δ^4-3- oxo-bile-acids (mmol/mol)
1*	V1 (Week 0)	1	3.33
	V8 (Week 26)	178	1.56
4*	V1 (Week 0)	1	2.65
	V8 (Week 26)	183	18.06

Day：治験薬投与開始日を Day1 、投与開始前日を Day-1 とする
尿中濃度はクレアチニン補正値
Source: Listing 16.2 13 に基づき作成した

図 2.5-16 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移（3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症）

1) AST



2) ALT

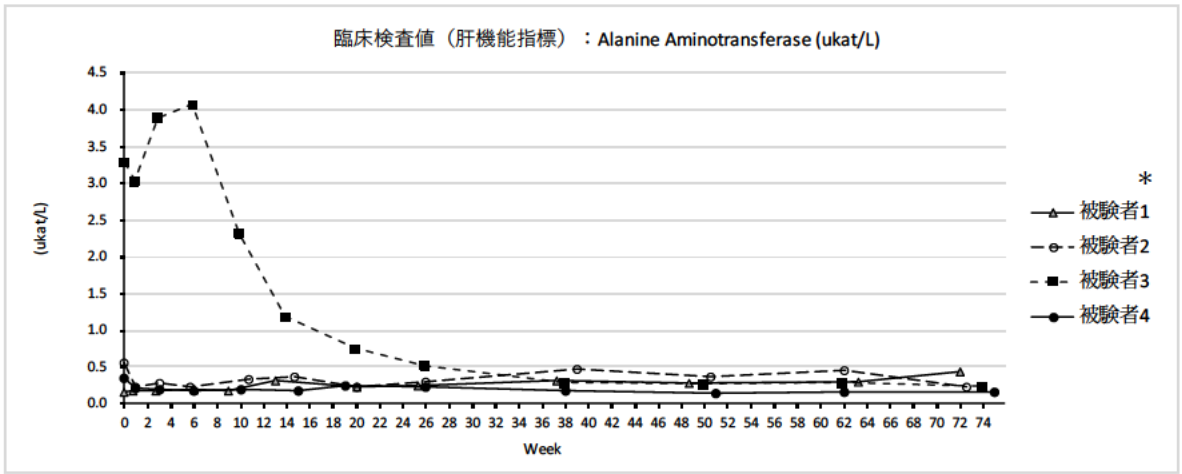
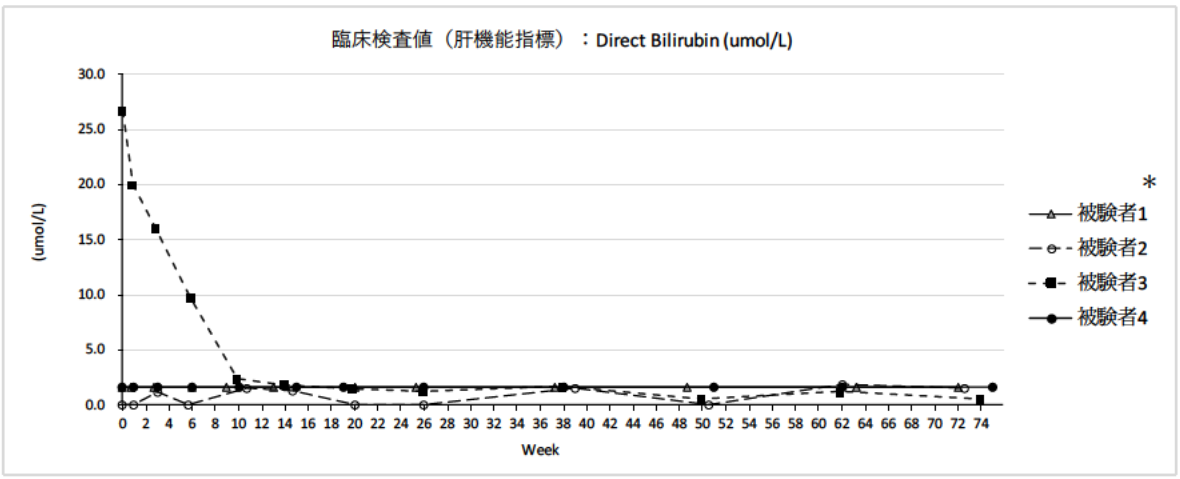
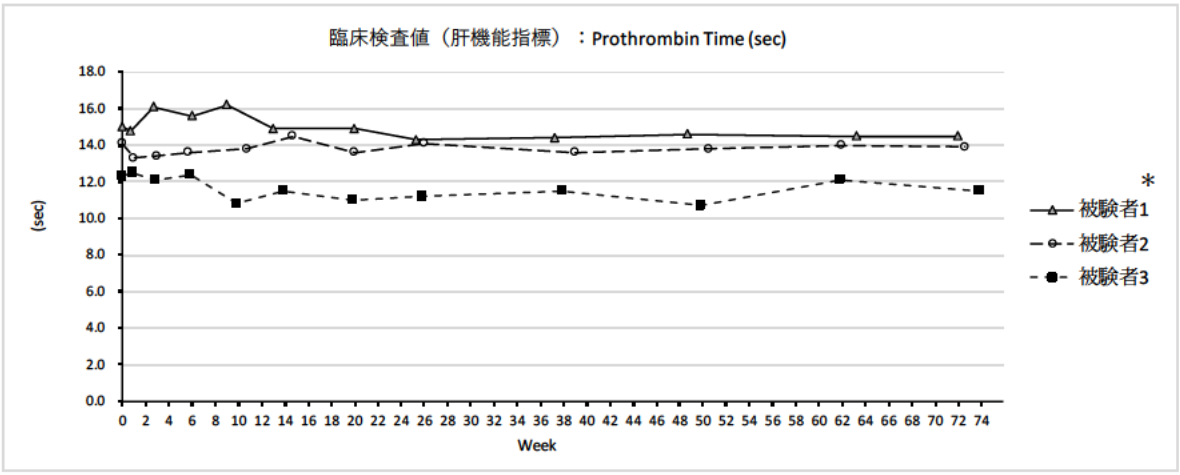


図 2.5 16 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移（3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症）（続き）

3) D-Bil



4) PT (sec)



4)-2 PT (fraction of 1)

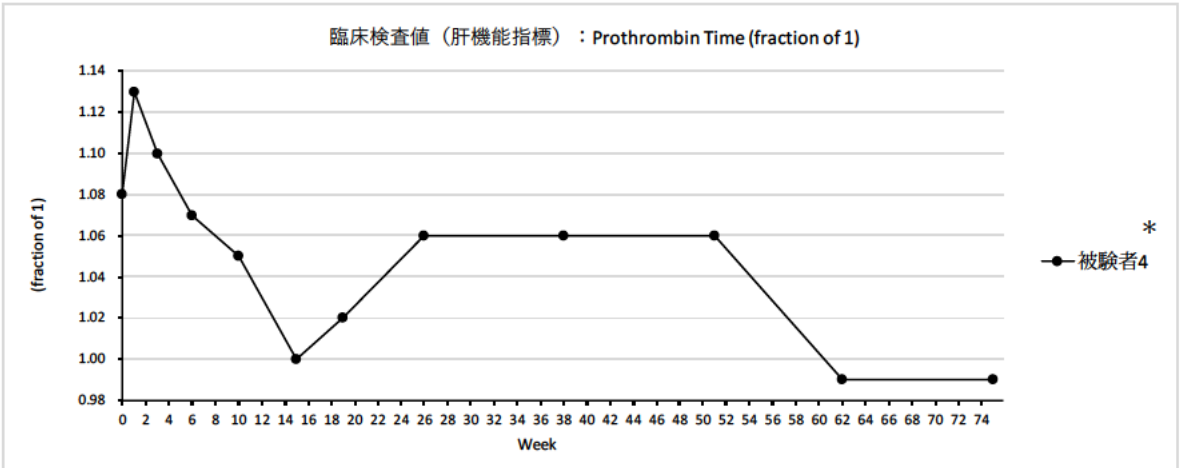
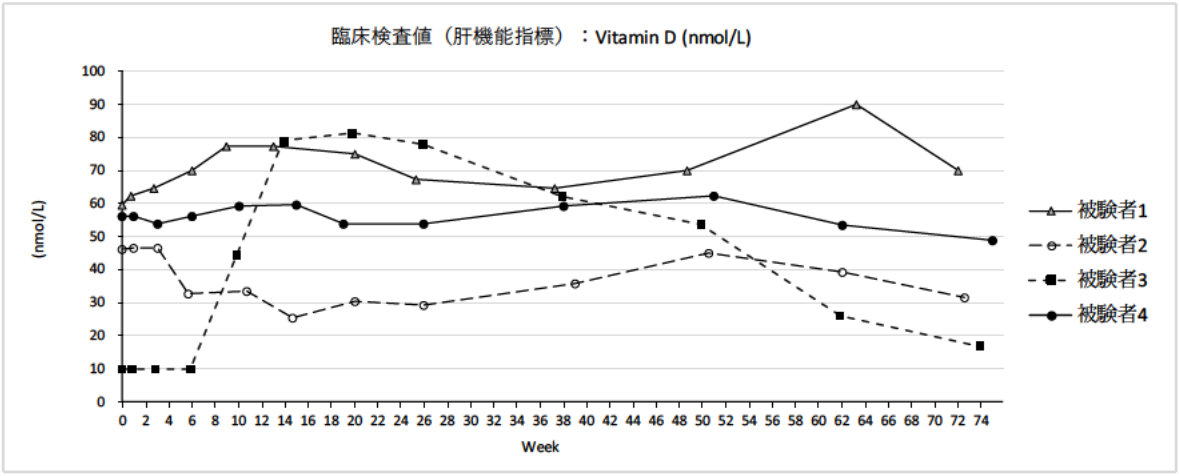


図 2.5 16 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移（3β-HSD 欠損症及び Δ4-3-oxoR 欠損症）（続き）

5) ビタミンD



[redacted]、：被験者1*、[redacted]：被験者2*、[redacted]：被験者 3*、[redacted]：被験者 4*

2.5.4.6.2　市販後安全性試験（ORPHABASE）

2021 年 9 月 14 日のデータロックポイント時点に、3β-HSD 欠損症患者[redacted]例及び Δ4-3-oxoR 欠損症患者[redacted]例の有効性データが収集されていた。3β-HSD 欠損症患者のほとんどの患者（77.4%）がコール酸療法を 5 年超受けており、このうち 15 年超受けていた患者は 45.2%であった。Δ4-3-oxoR 欠損症患者のコール酸療法で治療された期間は、5 年未満が[redacted]人、5～10 年が[redacted]人、20 年以上が[redacted]人であった。

全体として、コール酸単独療法によって血清肝酵素値（ALT、AST、ALP、GGT）及び血清総ビリルビン値が効果的に減少し、肝障害が軽減することが示された。また、コール酸療法によって血清ビタミン E 値が正常値に向けて上昇したことから、食事性脂溶性ビタミンの吸収が回復することが示された（2.7.3.2.3 項）。

以上の結果は、コール酸単独療法が 3β-HSD 欠損症の治療選択肢になるうえ、Δ4-3-oxoR 欠損症患者に有効であるとする文献由来のこれまでの観察所見を裏付けている。

2.5.4.6.3　外国人を含む研究報告

2.5.4.6.3.1　3β-HSD 欠損症

治療法及び結果の概要を 2.7.3.3.2.1 項に示した。

文献から、コール酸 3β-HSD 欠損症に最適な治療法であるというコンセンサスが得られている。治験責任医師が利用できるものとして、少なくとも 1990 年代半ばからコール酸の臨床使用が報告されており、その効果は十分に確立されているとみなすことができる。

文献では、3β-HSD 欠損症であることが確認された患者に対するコール酸療法が約 86 例記録されている。このうち詳細な長期データが得られた患者は 13 例で、いずれも長期生存しており［コール酸療法期間の平均値：21.4 年（範囲：14.6～24.1 年）］、重大な合併症は発現しておら

ず、追加治療の必要性もなかった。これとは対照的に、3β-HSD 欠損症患者で無治療の兄弟姉妹に関する過去の報告（10 報）があり、ほとんどの患者が確定診断あるいは適格な処置がされる前に死亡している。

このようなコール酸治療を受け生存した患者からの生化学的及び組織学的検査の報告が、コール酸治療の有効性を支持する科学的根拠となっている。コール酸による治療は、cholesterol 7α hydroxylase の抑制を介して胆汁うっ滞及び肝毒性のある胆汁酸代謝産物の生合成を抑制する。コール酸の胆汁分泌促進作用により代謝物が排泄され、患者の尿中から急速に消失する（表 2.7.3.3-14）。その結果、トランスアミナーゼ（表 2.7.3.3-11）やビリルビン（表 2.7.3.3-12）などの肝臓の生化学的パラメータはゆっくりと正常化し、組織学的な肝障害は進行が停止、若しくは、改善する。最終的に、投与されたコール酸は正常な腸肝循環を回復し、脂肪及び脂溶性ビタミンの吸収が正常なレベルに戻り、成長障害又はくる病を完全に解消する。データが利用可能なすべての患者で、このような経過パターンが一貫して認められた。

2.5.4.6.3.2　Δ^4-3-oxoR 欠損症

Δ^4-3-oxoR 欠損症患者に対する治療が成功したケースについて報告された 3 件を除き、17 例の治療レジメンにコール酸が含まれていた。14 例はコール酸単独療法で、他のすべての患者には別の胆汁酸（通常 UDCA）との 1:1（w/w）の併用で治療された。

コール酸を含む治療では、文献で報告された患者 17 例が追加治療なしで長期生存した。

肝移植後に生存した患者が 1 例報告された。肝機能検査値は約 12 カ月以内に正常に戻り、肝組織学的検査値は 12-15 カ月で改善した。ただし初期の肝障害の結果として軽度線維症～線維性隔壁形成が残った。患者 2 例の線維症スコアは、20 年超のコール酸療法後に F0 に減少したことが示された（ベースラインではそれぞれ F4、F3）。

ビタミン吸収不良は、少なくとも 2 例で完全に回復した。

尿中及び血清中の Δ^4-3-oxo 胆汁酸代謝産物は、胆汁酸療法下で顕著に減少し、病理学的な改善が認められたことの根拠となった。先天性の欠損を除き、これらの患者は健康に成長していると報告されている。

同用量でのコール酸と UDCA の併用は、UDCA による胆汁うっ滞性 3-oxo-Δ^4 代謝産物の排泄を促進することを目的とした多くの論文で、Δ^4-3-oxoR 欠損症に対する適切な治療法として報告されている。

一方、コール酸単独療法は Bicêtre グループの患者 1 例 (Gonzales, et al., 2018)、King Fahad Medical City グループの患者 1 例 (Al-Hussaini, et al., 2017)及び Setchell グループの患者 6 例 (Heubi, et al., 2017)で成功しているが、コール酸単独療法が全患者に試みられたというエビデンスは文献に存在しない。CDCA とコール酸の併用は曖昧な結果をもたらした（1 例は長期生存したが、別の患者は効果不十分で、肝臓移植となった）。規模を大きくした患者集団のデータが得られるまでは、各患者に対する妥当な治療法は経験的に決定する必要がある。

データの一貫性に関する考察については、前述を参照のこと。

2.5.4.6.3.3　その他の IEBAS

記載されている IEBAS はいずれも発生が極めてまれである。文献には個々の症例のみが記載されており、確立された治療法がないものもある。コール酸治療の最大のエビデンスとしては 3β-HSD 欠損症に関するものが参照可能で、文献に記載されているコール酸で治療された患者が約 80 例であるほか、Δ^4-3-oxoR 欠損症及び sterol 27-hydroxylase（CYP27A1）欠損症（CTX）ではそれぞれ約 20 例である。文献では、コール酸が 3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症の治療の選択肢であり、生存期間の延長、生化学的パラメータ及び肝臓パラメータの改善、脂溶性ビタミン及び脂溶性ビタミンの吸収回復につながるというコンセンサスが得られている。Sterol 27-hydroxylase（CYP27A1）欠損症（CTX）患者の大多数は CDCA で治療されるが、コール酸も有効であり、CDCA 治療の副作用がある患者に推奨されている。CDCA 及びコール酸はいずれも、CTX において血漿コレスタノール濃度を正常化し、非神経症状を改善することができるが、コール酸が CTX の神経症状を改善しうることを示す文献は CDCA より少ない。臨床像が必ずしも他の IEBAS のように重症ではなく、CTX の診断が遅れる症例もあるため、成人として治療を開始した患者では、ステロール貯蔵及びその臨床症状の逆転はもはや不可能ではないかと推測されている。

Oxysterol 7α-hydroxylase（CYP7B1）欠損症及び単一酵素ペルオキシソーム胆汁酸合成欠損症の患者については、コール酸治療に関するデータは少ない。重篤な臨床像を呈した oxysterol 7α-hydroxylase 欠損患者 1 例のみがコール酸で治療された。この患者は臨床的奏効を示さず、肝機能悪化のため肝移植を受けた後に死亡した。この症例では、コール酸療法の開始時期が、肝不全がもはや回復不能な時点と遅すぎた可能性がある。少なくとも 1 例の AMACR 欠損症患者がコール酸で治療されている。この患者では治療が成功し、尿からコレスタン酸が消失し、肝機能及び脂溶性ビタミン状態が正常化した。

ABCD3 欠損症、ACOX2 欠損症、DBP 欠損症及び SCPX 欠損症による単一酵素ペルオキシソーム病について、コール酸による治療を受けた患者は文献に記載されていない。ペルオキシソーム生合成異常に起因するペルオキシソーム障害であり、側鎖酸化障害による C27 胆汁酸中間体の蓄積をもたらす Zellweger スペクトラム障害においてコール酸の使用が成功したことを考慮し、コール酸による治療がこのような患者に対して推奨されている。コール酸による単一酵素ペルオキシソーム病の治療は、ペルオキシソーム生合成障害と同じ理論的根拠（具体的には、C27-胆汁酸中間体のレベルとその毒性作用を低下させるためのフィードバック阻害による胆汁酸生合成の第 1 段階の抑制、並びに胆汁流量を改善し、食事脂肪及び脂溶性ビタミンの可溶化を増加させるための低下したコール酸レベルの回復）に従う。

2.5.4.7　有効性の持続性及び又は耐薬性

国内第 III 相試験では、74 週の中間報告において全被験者ともに治療継続中であり、有効性は持続している。

3β-HSD 欠損症患者 13 例の長期有効性データでは。最長 24 年（中央値：21.2 年、範囲：14.6～24.1 年）にわたり患者にコール酸投与が行われており、有効性の消失とは関係ないように思われる。また、必要なコール酸の用量が経時的に増加することは文献で報告されておらず、むし

ろ、患者の年齢に関係するものと思われるが、代謝コントロールに必要な用量は経時的に減少していることが認められる (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)。

Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 6 名の長期有効性データが提供されている。患者 2a、2b 及び 3 では 15 カ月間以上、患者 MS では 9～10 年間、患者 14（J1）及び 15（J1）では 10.7 年間にわたり、コール酸投与が行われており、文献内に有効性の消失に関する報告はない。追加研究 (Gonzales, et al., 2018)によって、Δ^4-3-oxoR 欠損症の患者 14（J）と 15（J）の 2 例に対して効果が長期間持続することが初めて示された。投与を 20 年間実施した時点で、いずれの例も生存していたのに加え、肝トランスアミナーゼ値が正常であり、線維化が認められなかった。

以上の結果から本剤は有効性の持続性を有するものと考える。

2.5.4.8　有効性の欠如

国内第 III 相試験では、1 例（[redacted] 歳、[redacted]性）で CDCA から本剤への切換え後に尿中異常胆汁酸濃度が若干上昇したが、14 週以降は減少傾向がみられ、投与 74 週時点の中間報告までの継続投与期間において、問題となる上昇は認められなかった。また、肝機能パラメータは正常範囲を維持していたことから、治療効果としては十分であると考えられる。

外国における市販後安全性試験、外国人を含む研究報告において、コール酸の投与量が不十分であったことに起因すると思われるケースは見られたが、有効性の欠如と判断される症例は確認されていない。

2.5.4.9　効果の比較

2.5.4.9.1　3β-HSD 欠損症

コール酸、CDCA、UDCA はいずれも胆汁酸であり、ヒトの正常な胆汁酸プールの一部であるが、その物理化学的特性及び生物学的特性は等しくない。3β-HSD 欠損症の治療薬として使用するにあたって重要となる各胆汁酸の主な性質の一部を以下の表 2.5-11 に記載した。

表 2.5-11 胆汁酸の物理化学的特性及び生物学的特性

特性	コール酸	ケノデオキシコール酸	ウルソデオキシコール酸
生合成	肝におけるコレステロールからの de novo 合成	肝におけるコレステロールからの de novo 合成	腸におけるケノデオキシコール酸からの合成
水酸基の部位及び配向	3α, 7α, 12α	3α, 7α	3α, 7β
疎水性及び肝毒性	ケノデオキシコール酸 > コール酸 > ウルソデオキシコール酸		
正常胆汁中のおおよその含量（抱合体）	30-55%	20-45%	<2%
胆汁酸のコレステロール飽和に対する作用	関与せず	不飽和化	不飽和化
他の胆汁酸の腸管吸収に対する作用	不明	関与せず	コール酸及びケノデオキシコール酸の吸収を阻害
胆汁流の刺激	強	強	強
cholesterol 7α-hydroxylase の抑制	中～強	強	なし

情報源： (Crosignani, et al., 1996), (Monte, et al., 2009)

ヒトの腸では、これら 3 種類の胆汁酸の相互変換（特に CDCA と UDCA の間）が腸内細菌の作用を介してわずかに起こっていることに留意すべきである (Crosignani, et al., 1996)。

- ウルソデオキシコール酸との併用

(Gonzales, et al., 2009)が報告した患者のうち、3β-HSD 欠損症の 6 例は、診断の確定前に 24 カ月間（中央値、範囲：9～43 カ月）UDCA（体表面積/日 600 mg/m^2）が単独で経口投与された［患者番号 1（A）、2（B）、3（C）、4（D1）、6（E1）、7（E2）。11（H）に関しては、(Gonzales, 2006)のデータと(Gonzales, et al., 2009) のデータが矛盾していた］。この 6 例では、コール酸による治療開始から 6 カ月間は UDCA（15 mg/kg b.w./日）の投与を継続し、UDCA を漸減させていった。以後、新規の 3β-HSD 欠損症患者 7 例には直ちにコール酸療法を行い、UDCA との併用療法期間は設けなかった［患者 5（D2）、8（F）、9（G1）、10（G2）、12（I1）、13（I2）］（表 2.7.3.3-9）。

(Gonzales, et al., 2009)で報告されているとおり、この患者らは確定診断時の症状発現直後に、コール酸療法開始に先立って UDCA 療法を 1～2 カ月間にわたって系統的に受けていたことに留意すべきである［患者 5（D2）はイタリアの遠隔地域に居住しているために確定診断後に Bicêtre Hospital を長期間受診できておらず、これが UDCA の単独療法が長期間行われた理由と考えられている。UDCA は胆汁うっ滞を回復させて疾病の増悪を防止するため、この病院での確定診断待機中の標準診療は依然として UDCA による初期療法である。

小児の 3β-HSD 欠損症患者の場合、UDCA の単独療法を行うと、肝細胞機能が改善するが、肝毒性 3βOH-Δ^5 胆汁酸誘導体の合成を抑制する効果はない。肝機能（LFT）（ALT、総ビリルビン、プロトロンビン時間）は、UDCA 酸単剤療法で改善又は正常化された (Jacquemin, et al., 1994), ((Riello, et al., 2010))。

しかし、(Gonzales, et al., 2009)で示されているとおり、尿中の総胆汁酸は UDCA 療法下で増加した（図 2.7.3-2）。5 例では、UDCA 単独療法で 3βOH-Δ^5 胆汁酸が改善されたが、代謝産物の完全な抑制はできなかった。同じ結果が患者 Kob で報告されている (Kobayashi, et al., 2000)。これは、UDCA が cholesterol 7α-hydroxylase を阻害しないため、一次胆汁酸の de novo 合成を阻害できないからである (Setchell & O'Connell, 2007)。

コール酸療法に UDCA を追加投与する有益性は示されておらず、この追加投与の転帰は大幅に悪化することを指摘しているデータが存在する。現時点の文献データを踏まえると、コール酸と UDCA の併用療法を 3β-HSD 欠損症の適応とすることは推奨されない。

- ケノデオキシコール酸との併用

5 例の患者がコール酸と CDCA の併用（いずれも 7 mg/kg/日）、7 例が CDCA の単独（7～18 mg/kg/日）で治療された (Subramaniam, et al., 2010)。後に慢性肝疾患と胃腸出血を発現した 1 例の小児は、コール酸のみで治療された（4 mg/kg/日で開始、1 カ月後に 8 mg/kg/日に増加）。この公開文献では、報告されている治療結果がいずれも全患者集団を統合したものであった。このため、治療法の差によって反応に違いがあったかどうかを明らかにすることは不可能である。この公開文献には、CDCA 療法の安全性に関する十分なデータは収録されていなかった。

コール酸、CDCA 及びその併用療法は、その違いを示すデータが認められないことから同等に有効であると考えられた (Subramaniam, et al., 2010)。CDCA を主とした治療で得られた結果は、コール酸単剤療法で得られた結果と同様であり（上記参照）、CDCA の追加投与は利益がないことを示している。この集団から得られたポジティブな組織学的データはすべて短期投与［中央値 6 カ月（範囲：4～8 カ月）］であることに注意する必要がある。CDCA は、肝臓の組織学的変化を含む肝毒性作用を有する可能性のあることが知られており (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)、特に CDCA 単剤療法の患者でポジティブな組織学的結果が維持されることを確認するために、より長い治療期間のデータを取得することが望ましい。

2.5.6 項で言及しているとおり、原理的にはコール酸と CDCA の併用療法の方が内因性の一次胆汁酸組成を再現することになるため利点が多いように思われる。しかし、承認申請者は、以下に示す見解から、コール酸単独療法の有効性及び安全性が特に優れているものと考える。

- コール酸は主要な一次胆汁酸である。ヒトの場合、一次胆汁酸は肝のコレステロールから産生され、コール酸（循環プールの約 70%を占める）及び CDCA（循環プールの約 30%を占める）を含んでいる (Ashby, et al., 2018)。
- コール酸の二次代謝物は DCA であり、毒性を発揮するおそれがあることが判明している（2.4.4.9.1 項）。CDCA の二次代謝物はリトコール酸であり、投与量が多いと肝毒性及び胆汁うっ滞作用が強いことが判明しているため (Kakis & Yousef, 1978)、胆汁うっ滞患者には望ましくない物質である。
- CDCA は治療用量であっても下痢を惹起するおそれがあるが (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)、コール酸の治療用量投与時にはこのような作用は観察されていない。過量投与時にはこの作用が悪化すると考えられ、治療集団に幼児及び小児が含まれていることを踏まえるとこの事実は重要である。さらに、CDCA を治療用量で結石症に対して投与した際の望ましくない既知の作用としては、トランスアミナーゼ上昇、肝組織像の低グレードの変化などが挙げられる (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)。CDCA を過量投与した最新の事例は (Huidekoper, et al., 2016)が報告したものであり、脳腱黄色腫症の幼児の治療時のものである。
- ひとつの薬剤の用量設定は変動要因の数が少なくなるので、併用療法での用量設定より容易になる。
- 治療コンプライアンスの観点からみると、1 種類の薬剤による治療の方が、患者又は介護者（幼児及び小児の場合）にとって治療の遂行が容易になって投薬過誤又は過量投与のリスクが回避できるため、併用療法よりもはるかに望ましい。今回取り上げている慢性疾患の場合、コンプライアンスの観点からこの点は特に重要である。
- CDCA は胎児毒性作用が観察されているため (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)、妊娠時に使用すべきではない。コール酸の催奇形性及び胎児毒性を示す根拠は存在しない。EABAS の治療は長期間にわたって実施する必要があるため、CDCA による治療では妊娠の可能性がある女性患者の妊娠を厳格に予防する必要がある。肝機能障害患者の妊娠は優れた医療の一環として綿密に監視する必要があるのに対し、コール酸療法下では妊娠の厳格な予防は必要としない。実際、3β-HSD 欠損症の女性患者 4 例（患者 2、7、9、10）がコール酸療法中に妊娠を問題なく 9 回経験している。いずれの妊娠中

もコール酸の用量は変更されておらず、新生児はいずれも健康体であった (Gonzales, et al., 2018)。

もう 1 件の公開文献では、コール酸単独療法に対する CDCA の追加投与が報告されている (Kobayashi, et al., 2000)。この公開文献では、3β, 7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 及び 3β, 7α, 12α-trihydroxy-5-cholenoic acid の産生抑制にあたって、コール酸を選択用量（120 mg/日）で投与した場合の有効性が不十分であることがわかった。著者らは、コール酸の用量が不十分であったとした。CDCA（400 mg/日、一次胆汁酸の総量：520 mg/日）を追加投与したところ、3β, 7α-dihydroxy-5-cholenoic acid と 3β, 7α, 12α-trihydroxy-5-cholenoic acid を効果的に管理できた。3β-HSD 欠損症患者の病態管理にあたってコール酸療法では不十分で、CDCA の追加投与が有益であったとする文献報告は本症例のみである。しかし、コール酸の用量を調整していなかったことから、コール酸を増量すれば疾患を効果的に管理できたと考えるのが妥当である。

コール酸の単独療法は、3β-HSD 欠損症患者 35 例及び他の単一酵素欠損症患者 19 例の要約データを報告している米国の Setchell グループの公開文献 (Setchell, 2004), (Heubi, et al., 2017) (Heubi & Setchell, 2020)、並びに 3β-HSD 欠損症患者 11 例の治療を報告している King Fahad Medical City グループの公開文献 (Al-Hussaini, et al., 2017)でも裏付けが得られている。

総 1 日投与量はさらに重要な考察事項である。健常被験者の一次胆汁酸の生合成は、腸管内の代謝変換及び糞便中排泄による胆汁酸の喪失とコレステロールからの de novo 生合成との間で一定の平衡状態が保たれるように調整されている。この結果として得られる一次胆汁酸プールは詳細に特性解析されている（2.7.2.2.2.1.1 項、2.7.2.2.2.1.2 項、2.7.2.2.2.1.3 項）。コール酸は体重 60 kg の健康成人の場合、1 日あたり約 200～330 mg（及びその抱合体）が合成される。一次胆汁酸の 1 日あたりの総 de novo 合成量はこれに CDCA 約 120～170 mg が加わって構成されるため、約 320～500 mg の範囲に収まる。したがって、一次胆汁酸を通常の合成量を超えて投与すると、胆汁酸が蓄積してしまい、その結果として毒性作用が発揮されるおそれがある。以上のことから、コール酸の 1 日投与量を 1 日あたりの胆汁酸喪失量（500 mg）に相当する用量としても 3β-HSD 欠損症患者を十分管理できないようなことがあっても、CDCA を追加投与したところで管理状態が改善する見込みはなく、ただ単に胆汁酸の蓄積及び毒性が生じるにすぎない。

CDCA の副作用の可能性を無視できないことが重要である。Subramaniam et al.はまさに「CDCA は重度肝機能障害では毒性を示すおそれがある」と指摘している（ (Subramaniam, et al., 2010))。家族スクリーニングを介して人生の早期段階で特定された兄弟姉妹を除いて、患者は肝機能障害（胆汁うっ滞、肝硬変など）を発症するおそれがあるため、CDCA の毒性の影響を受けやすいと考えられる。

以上より、コール酸と CDCA の併用療法は、コール酸の単独療法に比べ、これまで証明されている有益性を上回るリスクを有している。CDCA の併用療法を 3β-HSD 欠損症をコール酸の適応とすることは推奨されない。

- コール酸 + ケノデオキシコール酸 + ウルソデオキシコール酸の 3 剤併用療法

コール酸 + CDCA + UDCA の 3 剤併用療法は、3β-HSD 欠損症患者 1 例に行われている (Witzleben, et al., 1992), (Setchell & O'Connell, 2007)。この患者は、3β-HSD 欠損症患者に対してコール酸単独療法を開始した後に追加の胆汁酸を用いる治療が実施された文献で取り上げられて

いる (Kobayashi, et al., 2000)が報告した患者 1 例以外では唯一の症例である。しかし、図 31.7 (Setchell & O'Connell, 2007)に提示されている肝機能検査に関する参照データを検討しても、治療開始から 260 日後の時点に CDCA 及び UDCA をコール酸療法に対して追加投与した理由は明確ではなかった。この時点で AST、ALT、GGT、直接ビリルビン、抱合型ビリルビンは正常範囲に回復しており、換言すれば各パラメータに対するコール酸単独療法の有効性は満足いくものであった。さらに、情報源の公開文献では、コール酸単独療法が 3β-HSD 欠損症の治療選択肢となる胆汁酸であるとされている。

以上より、症例報告が 1 報である点及び 3 剤併用療法実施の論理的根拠が不明である点を踏まえると、3 剤併用療法を 3β-HSD 欠損症の適応とすることは推奨されない。

2.5.4.9.2　Δ^4-3-oxoR 欠損症

コール酸、CDCA、UDCA の物理化学的特性及び生物学的特性の比較所見については表 2.5-11 を参照のこと。

Δ^4-3-oxoR 欠損症の 7 例は、コール酸に加えて他の胆汁酸で治療されていた［UDCA（4 例）、CDCA（4 例）］。

UDCA の単独療法、CDCA の単独療法により治療されていた患者がそれぞれ 1 例ずついた (Ueki, et al., 2008b)。これらの両患者とも Δ^4-3-oxoR 遺伝子欠損についてヘテロ接合体であったが、胆汁酸治療に対して異なる反応を示し、UDCA 酸単独治療の患者は治療が不要になるまで改善し、CDCA 単独治療の患者は肝移植が必要になる水準まで悪化した。

- ウルソデオキシコール酸との併用

患者 6 例のうち 2 例以上でコール酸による単剤療法が試行されたかどうかは明確でないが、一部の患者では、血清肝機能検査値を正常範囲内に維持し、良好な組織学的転帰を確保するために、UDCA による併用療法が必要となった可能性が考えられる (Balistreri, 1991), (Daugherty, et al., 1993), (Balistreri, 1995), (Setchell, et al., 1998), (Balistreri, 1999), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)。コール酸単独療法は 2 例の患者での実施が報告されており、1 例は単独で十分であり、もう 1 例はコール酸（250 mg/日低用量）に加えて、UDCA（4 mg/kg）が投与されていた(Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)。

この理由は現時点で不明である。あいにく、文献データが不十分であるため、適当な用法・用量（コール酸とは別に UDCA を服用する必要性、2 種類の胆汁酸の至適用量比等）について明確に推奨事項を定めることができない。

- ケノデオキシコール酸との併用

4 例の患者がコール酸と CDCA の併用療法を受けた。1 例（患者 MS）は、有効性と良好な安全性を示し良好な長期転帰となった (Clayton, et al., 1996), (Lemonde, et al., 2003), (Palermo, et al., 2008)。2 例は、コール酸と CDCA で約 6 カ月間治療された (Setchell, K. D. R., et al., 1991)。この期間中、ビリルビンが高レベルで推移し、両患者ともコール酸と UDCA の併用に切り替えられ、その後、ビリルビン値は正常化した。しかし、コール酸と CDCA をそれぞれ 8 mg/kg/日で 6

週間治療した別の乳児患者（BH）では、そう痒症、ALT 及び GGT の上昇、血漿 CDCA 濃度の上昇をみとめ、すべてが CDCA の過剰投与とその結果生じる肝臓の損傷と考えられた(Lemonde, et al., 2003)。CDCA 治療の中断にもかかわらず、患者の肝臓の損傷は回復せず、肝移植を行った結果、肝移植は成功した。1 例は、有効性と良好な安全性を示し良好な長期転帰となった (Clayton, et al., 1996), (Lemonde, et al., 2003), (Palermo, et al., 2008)。

患者数は少ないが、CDCA は Δ^4-3-oxoR 欠損症の患者の大多数（合計 5 例中 4 例）で忍容性が不良であると考えられる。この忍容性不良は、この患者らには概して重度肝機能障害が認められ、結果として CDCA 毒性に至ったことに由来する可能性がある。現時点の文献データを踏まえると、Δ^4-3-oxoR 欠損症を CDCA との併用療法の適応とすることが不適切であることは明確である。重度肝機能障害の早期治療時は CDCA の肝毒性が悪化する。コール酸療法を後に追加しても、正常な肝機能に完全には回復せず、安全性が脅かされる。この場合、毒性の少ない UDCA をコール酸療法に追加するのが妥当である。

2.5.4.9.3　有効性の結論

研究報告では、3β-HSD 欠損症患者に対する治療で、コール酸 3β-HSD 欠損症に最適な治療法であるというコンセンサスが得られている。治験責任医師が利用できるものとして、少なくとも 1990 年代半ばからコール酸の臨床使用が報告されており、その効果は十分に確立されているとみなすことができる。Δ^4-3-oxoR 欠損症患者に対する治療で、コール酸を含む治療では、長期生存、肝機能パラメータの改善、ビタミン吸収不全の回復、異常胆汁酸の減少等、良好な結果が得られている。他の IEBAS に関しては報告数が極めて少ないため評価に限界があるものの、コール酸の作用機序（(1)胆汁酸生合成の第 1 段階をフィードバック阻害によって阻害し、(2)胆汁酸中間体の濃度を減少させその毒性用を軽減させる、(3)減少したコール酸濃度を回復させることにより胆汁流を改善し、食事脂肪及び脂溶性ビタミンの溶解性を増大させる）が、他の IEBAS にも同様に当てはまるため、コール酸療法は他の病型に対しても 3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症と同様に有効な治療法になる可能性が十分に考えられる。実際に報告のあった症例では、有効性の結果に大きな矛盾は見られていない。

外国の市販後安全性試験では、2020 年 9 月 12 日のデータロックポイント時点に、3β-HSD 欠損症患者[redacted] 例及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者[redacted] 例の有効性データが収集されていた。ほとんどの患者（65.7%）がコール酸療法を 5 年超受けており、このうち 15 年超受けていた患者は 48.6%であった。

全体として、コール酸単独療法によって血清肝酵素値（ALT、AST、ALP、GGT）及び血清総ビリルビン値が効果的に減少し、肝損傷が軽減することが示された。また、コール酸療法によって血清ビタミン E 値が正常値に向けて上昇したことから、食事性脂溶性ビタミンの吸収が回復することが示された。

以上の外国における有効性の結果は、コール酸単独療法が 3β-HSD 欠損症の治療選択肢になるうえ、Δ^4-3-oxoR 欠損症患者に有効であるとする文献由来のこれまでの観察所見を裏付けている。

国内第 III 相試験では、4 名（3β-HSD 欠損症患者 2 名、Δ4-3-oxoR 欠損症患者 2 名）の患者に対して、欧州ですでに承認された用法・用量で治療を実施した。CDCA から本剤の切換え後も、尿中及び血清中異常胆汁酸濃度は低値を維持した。肝機能パラメータは、顕著な異常値を示した 1 例では、本剤投与後に基準値内に推移し、投与開始時に概ね基準値を示していた 3 例では、基準値内を維持した。全体として投与 74 週後まで良好な状態が維持されている。

以上の結果から、本剤は日本人の IEBAS 患者に対して十分な有効性を有するものと考える。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　暴露量

国内第 III 相試験では、3β-HSD 欠損症患者 2 例、Δ4 3-oxoR 欠損症患者 2 例がコール酸を 5 mg～15 mg/kg/day の用量で継続投与を受けた。投与 74 週時の人口統計学的特性と暴露量を表に示した。外国人を含む研究報告で報告された暴露量（用量・期間）の範囲であった。

表 2.5-12 被験者背景の要約

被験者	性	年齢(歳)	体重(kg)	病型	発症時年齢（歳）	罹病期間(月)	暴露量（mg/kg/day）	暴露期間
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Δ4-3-oxoR 欠損	[redacted]	[redacted]	4.2 ~10.8	74
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	3β-HSD 欠損	[redacted]	[redacted]	6.0~7.6	74
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	3β-HSD 欠損	[redacted]	[redacted]	3.8~13.7	74
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Δ4-3-oxoR 欠損	[redacted]	[redacted]	8.8~11.4	74

外国人を含む研究報告では、3β-HSD 欠損症患者約 62 例、Δ4 3-oxoR 欠損症患者 17 例、oxysterol 7α-hydroxylase（CYP7B1）欠損症患者 1 例、sterol 27-hydroxylase（CYP27A1）欠損症患者 24 例及び AMACR 欠損症患者 1 例のコール酸治療及び転帰に関するデータが報告された。さらに、健常ボランティア又は一次胆汁酸合成の先天性異常以外の肝障害又は胆道障害の影響を受けた 253 例の被験者のコール酸による短期又は中期治療に関するデータが報告されている（表 2.5-13）。これは、入手可能な多数の文献におけるコール酸のすべての薬物動態又は薬力学的研究の包括的な概要ではないが、われわれが把握している限りでは代表的な重要な情報を提供している。このデータセットで報告される安全性データは、内的整合性を有しており、患者データと一致している。

表 2.5-13 被験者の人口統計と曝露期間：コール酸で治療されたすべての被験者

欠損症	N	CA 単剤投与の N[a]	CA 併用投与の N	12 m 以下投与の N[b]	12 m 超投与の N[b]	5 y 以上投与の N
健常ボランティア/その他	253	116	137	253	0	0
3β-HSD	79	72	7	14	52	28
Δ4-3-oxoR	20	14	6	3	15	8
CYP7B1	1[c]	1	-	1	-	-
CYP27A1	24	23	1	1	20	3
AMACR	1[d]	1	-	-	-	1
合計	378	227	151	272	87	40

a 最新の観察報告時点（長期投与）。b 論文に記載されている投与期間及び安全性データ。データが参照できない場合は 12 カ月以下として扱った。例外として、中央値 3.5 年（範囲 1～17 年）投与を受けたと報告された 3β-HSD 欠損症患者 6 例 (Subramaniam, et al., 2010)については、12 カ月超に分類した。c このほか、ロシアにおける未発表の oxysterol 7α-hydroxylase 欠損症患者 1 例が本概括評価の作成時点で 1 年を超える CA による治療に成功している。d このほか、AMACR 欠損症患者 1 例が (Heubi, et al., 2017)によって報告された平均 CA 投与期間 145 週（範囲：0～545 週）のコホートに含まれていたが、患者又は過去の報告の可能性に関する詳細は発表されていなかった。N：患者数/ボランティア数、CA：コール酸、m：カ月、y：年

安全性の評価集団では、正常な一次胆汁酸代謝を有する被験者（ここでは、健康ボランティアと規定）と一次胆汁酸代謝の先天性異常を有する被験者との間で明確に異なっている（2.7.4.1.3 項）。後者は、大部分の症例が幼児期初期又は小児期の発症を特徴とするため、患者集団は主に小児となる。これらの患者の治療は青年期及び成人期まで続いており、その結果、この集団には多くの成人患者が含まれる。一方、乳児を対象とした小規模（12 例の被験者）の単回投与試験を除き、健康ボランティア集団はほぼ成人及び高齢患者のみで構成されている。

性別の分布は、患者集団でバランスが取れていた。全体では、男性の健康ボランティアの数がわずかに多いため、女性よりも男性がわずかに多かった。

人種の分布は、患者数を反映している。文献で報告されたコール酸投与集団は非常に多様であり、患者はフランス（ローマ系を含む）、イタリア、ポルトガル、アルジェリア、モロッコ、セネガル、サウジアラビア、イスラエル、米国の出身で、チリ出身の養子 1 例が含まれている。健康ボランティアの研究では概して人種が報告されていなかったが、すべて西ヨーロッパ又はアメリカ合衆国で実施された。

患者は、1 日あたり 5 mg/kg 未満から 20 mg/kg を超えるコール酸の用量で治療された（2.7.3.5 項及び 2.7.4.1.3 項）。薬物動態研究のすべての健康ボランティアは、1 回あたり 5 mg/kg 未満の用量で 5 回未満の投与回数で実施された。薬力学試験の被験者は、4.7～15 mg/kg/日の用量で 1～6 カ月間治療された。

2.5.5.2　忍容性の評価方法

公表論文で報告されたすべての有害事象を評価に含めた。さらに、有害事象を示す可能性のある追加情報について、文献を批判的にレビューした。

2.5.5.3　患者の人口統計学的特性及び病期

報告されたすべての患者と疾患の推移がこの評価に含まれる。したがって、この評価は日本、欧州及び世界の患者集団を可能な限り代表するものである。人口統計学的特性の詳細は表 2.5-13 示した。

2.5.5.4　比較忍容性

一次胆汁酸合成の先天性異常に対する一次胆汁酸療法は、コール酸、市販製品である CDCA 及び UDCA、及びこれら 3 つの化合物のうち 2 つの併用となる。利用可能なデータは限られているが、比較による忍容性の評価は可能である。有効用量でのコール酸単独療法は、副作用を引き起こさないものと考えられる。文献に記載されている 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の

治療における CDCA 及び UDCA の安全性プロファイルは、医薬品として添付文書に記載されているものと大きくは異ならない (Dr. Falk Pharma UK Ltd, 2005), (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)。

2.5.5.5　有害事象

国内第 III 相試験では、「感染症および寄生虫症」は 3 例（6 件）、「免疫系障害」1 例（2 件）、「代謝および栄養障害」1 例（1 件）、「神経系障害」は 2 例（2 件）、「眼障害」1 例（1 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は 2 例（2 件）、「皮膚および皮下組織障害」2 例（2 件）、「筋骨格系および結合組織障害」は 2 例（3 件）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」は 1 例（1 件）であった。上咽頭炎が 2 例（3 件）、季節性アレルギーが 1 例（2 件）、頭痛が 2 例（2 件）に報告された以外、全て各 1 例（1 件）であった。副作用と判定されたのは、低カルシウム血症 1 例 1 件であった。当該副作用は、軽度の低カルシウム血症が Day 6 に発現し、本剤の減量及び処置を行うことはなく 38 日後に消失した。因果関係は本剤投与との時間的相関により、「たぶん関連あり」と判断された（2.7.4.2.1.1.1 項）。

外国人を含む研究報告からは、コール酸に対する有害事象はほとんど報告されておらず、副作用が発生していない、若しくは、観察期間が不明確であるため、特定の副作用の頻度を明確に定量化することはできない。有害事象に関する記載が確認された報告について、個別に概要を 2.7.4.2.1.1.2 項に示した。

2.5.5.5.1　重篤有害事象及び死亡

国内第 III 相試験では重篤有害事象及び死亡はなかった。

外国人を含む研究報告では、(Heubi, et al., 2017)は、コール酸単独療法下で死亡した Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 4 例を報告した［平均投与期間 145 週（範囲：0～545 週）］。いずれも診断時及び治療開始時に末期肝疾患であり、治療の甲斐なく悪化していた。著者らは、この死亡例はコール酸の投与とは無関係であると判断した。

同じ公開文献では、単一酵素欠損患者 5 例にみられた 6 件の重篤な有害事象（SAE）が報告された。しかし、この公開文献では、この 5 例について SAE の性質及び欠損症の種類（3β-HSD 欠損症か、Δ^4-3-oxoR 欠損症か、他の単一酵素欠損症か）は明言されていなかった。

(Al-Hussaini, et al., 2017) により解析された患者群では、3 例の死亡が報告され、うち 1 例は 3β-HSD 欠損症患者［20（C1）］であり、2 例は Δ^4-3-oxoR 欠損症患者（H1 及び H2）であった。患者 C1 及び H1 はコール酸投与開始時に既に肝不全を有し、患者の状態はそれ以上改善しなかった。他の IEBAS での経験に基づくと、患者の肝不全をもはや回復させることができない時点でのコール酸投与開始は遅すぎた可能性がある。患者 H2 はコール酸が劇的に奏効したものの、心筋症に続発した心不全により生後 6 カ月で死亡した。300 患者年を超える累積投与期間に重篤な有害事象は認められず、治療用量/生理学的用量で投与を受けた女性 5 例が健康な新生児 10 人を出産した (Gonzales, et al., 2018)。

2.5.5.5.2　その他の重大な有害事象

国内第 III 相試験では、その他の重要な有害事象は報告されなかった。

- 過量投与

3β-HSD 欠損症又は Δ⁴-3-oxoR 欠損症の患者 4 例における過量投与の事例が報告されている (Gonzales, et al., 2009)。3β-HSD 欠損症の 1 例では、高用量のコール酸（1 回の投与で 53 mg/kg）を誤って摂取した後、一過性のそう痒症及び下痢、トランスアミナーゼ、GGT、総血清胆汁酸の増加［50 µmol/L（通常範囲：<10 µmol/L）］がみられた。過量投与の他の 4 件（上記の患者の 1 件）では、血清トランスアミナーゼ及び GGT 活性の亢進、並びに血清胆汁酸の異常値が観察されたが、これらの有害事象は 1 日用量を減らすことで消失した。

2.5.5.5.3　臨床検査及び身体所見

国内第 III 相試験では、治験期間を通じて、本剤投与後に血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査に関して、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

外国人を含む研究報告では、AST 及び ALT の一時的な増加は、コール酸又はその他の胆汁酸による治療の開始時に認められる（2.7.3.3.2.1.1 項、2.7.3.3.2.2.2 項）。トランスアミナーゼ値は、その後数カ月かかり正常化する。

偶発的又は過量処方に起因するコール酸の過量投与は血清 GGT 及びトランスアミナーゼ活性の一過性の上昇と関連することが示された。これらは血清胆汁酸値の異常と関連し、コール酸投与量の減量後に正常に回復した。（2.7.4.2.1 項及び 2.7.4.5.5 項）

3β-HSD 欠損症患者又は Δ⁴-3-oxoR 欠損症患者は、初期に典型的な一連の臨床検査値異常（トランスアミナーゼ値及びビリルビン値の上昇、主に血清中及び尿中胆汁酸値の異常に代表される総尿中胆汁酸の大幅な増加）を呈し、数日間（胆汁酸）から数カ月間（肝臓パラメータ）にわたるコール酸投与で消失する。コール酸又は他の胆汁酸の投与開始時に、AST 及び ALT の一過性の上昇が認められている（2.7.3.2.1.1.3 項）。

2.5.5.5.4　比較安全性 - 他の胆汁酸との安全性の比較

査読を受けていない文献 (Setchell, K. D. R., et al., 1991)で、CDCA が衰弱性下痢につながったという Δ⁴-3-oxoR 欠損症の双子を報告している。患者は、下痢の発生時にコール酸（100 mg/日）及び CDCA（100 mg/日）の投与を受けていた。CDCA を UDCA に変更したところ下痢が解消したことから、有害事象の原因が CDCA にあるか、CDCA とコール酸の関係性にあることが示された。

CDCA の SPC［Chenofalk、 (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)］では、副作用に、下痢、血清トランスアミナーゼの上昇、肝臓組織の軽度な変化及び血清コレステロールの上昇があり、すべての副作用は可逆的であるとされている。肝機能は、治療開始時の 3 カ月間は毎月、その後 4 半期毎に 1 回検査する必要がある。妊娠中の使用は禁忌である。

UDCA の SPC［Ursofalk、 (Dr. Falk Pharma UK Ltd, 2005)］では、軟便及び/又は下痢が一般的な副作用として、また、原発性胆汁性肝硬変の治療における非常にまれな副作用として、右側上

腹部の痛み、胆石の石灰化、非代償性肝硬変、蕁麻疹が記載されている。非代償性肝硬変は、部分的に可逆的とされている。UDCA を含む他の医薬品の SPC では、さらに吐き気、嘔吐、そう痒症が挙げられている。

2.5.5.5.5　結論

文献では、3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の治療において適切な用量で投与されたコール酸の安全性は良好であると思われる。コール酸が投与された他の酵素欠損による IEBAS について、文献中に特定の安全性の問題は報告されていなかった。詳細が報告されていた場合、治療に対する有害事象ではなく疾患の一般的な経過であることが多かった。事象が記述された時点で治療が継続されていたかどうかは記述から必ずしも明確ではなく、「有害事象/副作用」及び類似の用語が使用されることはほとんどなかった。

報告されている有害事象はコール酸の過剰投与に関連していると考えられ、非重篤、可逆的であり、治療中止には至らなかった。有害事象のために治療を中断又は中止した患者はいなかった。

少数の患者の死亡（n = 7）はコール酸の投与と関係がなく、診断時及び治療開始時に末期肝疾患であった患者に発生したものであった。

3β-HSD 欠損症の 1 例で、胆嚢切除を必要とする胆石の発生が報告された。胆石の発生は、高コレステロール食にコール酸を投与したげっ歯類でも観察されている。（2.4.4.2 項）。コール酸投与中の患者にみられるように、DCA による胆汁の濃縮は、胆汁コレステロール過飽和に関連しており、胆石形成を促進する可能性がある (Thomas, 2008)。一方、他の 2 例の 3β-HSD 欠損症患者で、コール酸治療の開始前に胆石が報告されていた。（2.7.3.3.2.1.1 項）。このように背景発生率が高いことを考慮すると、コール酸投与中の胆石の発生は潜在的リスクであると考えられ、リスク管理計画の一環としてモニタリングしていく（1.11 項）。添付文書(案)では、1.8.4 項にその他の副作用として胆石症を記載している。

これらの良好な安全性の結果は、原発性胆汁性肝硬変の患者又は胆石のある患者におけるコール酸使用時の観察において、副作用がなく、特に胃腸刺激症状又は軟便の報告がないことから裏付けられている (Toouli, et al., 1975), (Ahlberg, et al., 1981), (Güldütuna, et al., 1993)。コール酸、DCA 又は CDCA が健康なボランティアに投与された 1 件の研究で、数日間の軟便の発現が認められたが、この副作用は特定の胆汁酸によるものではないと報告されている (Tauber, et al., 1996)。一方、長期にわたり胆汁酸濃度が上昇すると、肝機能異常につながる可能性がある。

コール酸の急性過量投与後に観察された有害事象は、毒性研究からの安全性の観察（2.4.2.3 項）及び胆汁酸のクラス効果（2.5.5.9 項）と一致している。これらの場合に観察される主な副作用は、下痢及び消化管刺激症状である。過量投与の処方による慢性的な過剰摂取は、血清胆汁酸濃度と GGT 及びトランスアミナーゼ活性の一時的な増加に関連することが示された。未治療の患者では GGT が低いため、GGT の増加は肝障害のマーカーとなり、血清胆汁酸濃度の上昇と併せることで、治療により発生した副作用と有効性の欠如を判別することが可能である。すべての（小児）患者は、年齢が上がるにつれて減量が必要と考えられるため（2.7.3.5.1 項、2.7.3.5.2 項）、代謝反応が適切であるか定期的に観察し、必要に応じて用量を調整する必要がある。添付

文書には、定期的に肝機能（AST、ALT、γGTP 等）や総胆汁酸濃度等を確認し、必要に応じて用量調整を行うよう注意喚起を盛り込んでいる。

3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の治療において、コール酸は他の胆汁酸治療（UDCA 及び CDCA）よりも優れていると考えられる。コール酸と同様に UDCA は、優れた安全性プロファイルを有しており、3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の治療において副作用は報告されていない。しかし、UDCA は、内因性の胆汁酸合成をダウンレギュレートできないため、特にコール酸単独療法と比較して、UDCA 単独療法では一貫して有効性の欠如を示している (Balistreri, 1991), (Jacquemin, et al., 1994), (Clayton, et al., 1996), (Kobayashi, et al., 2000), (Setchell & Heubi, 2006), (Gonzales, et al., 2009)。

CDCA の安全性プロファイルは、コール酸ほど明確ではない。有害事象が見られなかった症例も報告されているが (Horslen, et al., 1992)CDCA 療法の中止につながる衰弱性の下痢（debilitating diarrhoea）も報告されている (Setchell, K. D. R., et al., 1991)。これは、CDCA の確立された安全性プロファイルと一致しており、下痢は既知の副作用として報告されている。さらに CDCA とその主要代謝物であるリトコール酸は、肝毒性を有しており、胆汁うっ滞で観察される肝毒性の原因と考えられることである (Kakis & Yousef, 1978)。したがって、CDCA による治療は、開始前の血中及び胆汁中の CDCA 濃度が低い場合にのみ投与し、治療中はこれらの濃度が正常範囲内にあることを確認する必要がある (Horslen, et al., 1992)。このような対応は、治療用量で肝毒性が知られていないコール酸では不要である。

2.5.5.6　コンプライアンス

国内第 III 相試験では、治験薬の全投与期間を通しての服薬率の最小値は 93.8%、最大値は 100.0%と良好であった（2.7.6.1.3 項）。

外国人を含む研究報告では、胆汁酸の分析により検証された治療コンプライアンスは、すべての患者で良好であり、この治療を十分受け入れることができることを示す良い指標である (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)。

2.5.5.7　忍容性プロファイル

コール酸治療において報告された副作用のうち忍容性の評価が必要な副作用は、そう痒症と下痢である。これらは過剰摂取の徴候の可能性がある。トランスアミナーゼの一時的な増加が治療開始時に観察される場合がある。

2.5.5.8　副作用発生率

(Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)により観察された患者集団のデータには、最大 300 患者年が含まれている。これは、文献での記録頻度が最も高いコール酸単独療法の患者集団である。

そう痒症、下痢、胆石及びトランスアミナーゼ上昇の発生率は不明である。報告された患者は医学的管理下にあったものの、体系的な方法で評価されておらず、有害事象の報告は臨床研究よりも自発報告に近い (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)。さらに、発生率の計算の根拠

となる観察期間の事前定義もない。それでも、累積投与期間が 300 患者年を超える長期コール酸単独療法中のこの患者群では、重篤な有害事象は認められなかった(Gonzales, et al., 2018)。

他の主要な患者群 (Setchell, 2004), (Subramaniam, et al., 2010)では、患者数と総観察時間に関する詳細情報は入手できない。他の論文では、有害事象は報告されていない。したがって、利用可能なデータから副作用の発生率を推定することは不可能である。欧州委員会の「製品概要に関するガイドライン」（改訂第 2 版、2009 年 9 月）によれば、このような状況における発生率は SPC では「不明」に分類することとされている。

2.5.5.9 治療的クラス効果

胆汁酸と発がん性との関連を示唆する科学的根拠に基づく情報がいくつかあり、その議論は以下に集約される。

- 疫学研究では、食物、ステロールの排便パターン、胆汁酸及び結腸がんのリスクとの相関関係を示唆している。これらの研究のほとんどで、結腸直腸がんの発がんプロモーターは、二次胆汁酸のリトコール酸及び DCA であると考えられた (Tong, et al., 2008)。ただし、一部の研究では、コール酸 (Debruyne, et al., 2001)、CDCA (Tong, et al., 2008)等の一次胆汁酸も関係していると報告している。
- 発がん性試験により、いくつかの胆汁酸、特に DCA の発がんプロモーターとしての作用が明らかになっている（2.4.4.4.2.1 項）。
- DCA 等の二次胆汁酸は、細胞及び分子プロセスに対して潜在的に毒性のある広範な生理活性を有する。これらの活性の一部は、変異原性、形質転換作用、DNA 鎖切断を行う (Hardie, 2008)。ただし、入手可能なデータではコール酸の遺伝毒性の可能性は示されていない。（2.4.4.3 項）。

一方、コール酸を含む一次胆汁酸合成の先天性異常の病態によって明らかなように（2.5.1.3 項）、低用量のコール酸はヒトが摂取しても安全であると考えられている（ (FAO, 1966)、(CFSAN/Office of Food Additive Safety, 2006)）。

利用可能な非臨床データからの評価では、コール酸の発がん性又は発がん性補助の可能性は不明確であることを示している。動物モデルのデータはその可能性を示唆しているが、これらのモデルのヒトとの相関性は明確ではない。しかし、ヒトデータの評価では、特にコール酸による胃腸及び肝臓での発がん性について、動物実験の結果を考慮する必要がある。さらに、コール酸摂取時の胆汁及び十二指腸の DCA 含有量の増加（2.5.3.2 項）は、DCA の潜在的な影響も考慮する必要があることを意味している。

糞便中の胆汁酸と結腸直腸がん又は腺腫との関係を調べた臨床観察研究のメタ解析では、症例対象研究又はコホート研究 20 件から合計 1,226 例のデータを収集した (Tong, et al., 2008)。糞便中のコール酸含有量の分析は行われなかったが、結腸がん又は腺腫の患者では、対照群と比較して CDCA の糞中排泄が有意に高かったことが重要な知見である。特に、動物モデルでは、コール酸の主要代謝物である DCA が発がんプロモーターとして示唆されている（2.4.4.9.1 項）が、DCA の糞中排泄とがん/腺腫との関連についてはエビデンスが不明瞭であった。したがって、こ

のメタ解析研究は、大腸腫瘍の発生における糞便中の胆汁酸、特に CDCA の役割についてのエビデンスを提供するものである。

現在、コール酸とがんとの関連を示す明確な証拠はないが、疾患の発現自体が潜在的ながんのリスクをもたらす。コール酸療法下の 3β-HSD 欠損症患者及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者では十分な代謝制御にもかかわらず、非定型代謝物が肝細胞へ持続して僅かずつ蓄積することや、それが制御された状況でも慢性肝疾患を有することで、これらの患者の肝細胞がんのリスクを高める可能性がある。今後のサーベイランスには、この肝細胞がんのリスク及び不確実で議論の余地がある結腸がんのリスクを含める必要がある。現時点では、すべての患者は正常な α-fetoprotein を有しており、超音波では肝実質に疑わしい結節はない (Gonzales, 2006)。したがって、胃腸の胆汁酸濃度の上昇は、おそらく胃腸がんの潜在的な危険因子と考えられている。コール酸の長期投与に伴う発がん性増加の潜在的なリスクより、平均余命の延長と肝疾患（それ自体が発がん性のリスク）の回避が大きく上回っている。

2.5.5.10　賦形剤の有害作用

本剤には、製剤の一部として乳糖一水和物が含まれている。1 個のカプセル中に乳糖一水和物が [redacted] mg 含まれる。患者は複数のカプセルから処方量を合計して得ることがあるため、1 日用量が 500 mg（50 mg を 10 カプセル）の場合、乳糖一水和物の最大 1 日摂取量は [redacted] mg である。乳糖とガラクトースの代謝に障害がある患者は、本剤の忍容性が低い場合がある。

2.5.5.11　市販後安全性データ

2.5.5.11.1　定期的安全性最新報告（PSUR）のデータ

製造販売承認状況及び安全性データ

Orphacol ®の安全性情報は、2013 年 9 月 12 日から 2021 年 9 月 12 日までの 8 年間にわたる定期的安全性最新報告（PSUR）11 報に収載されている。

Orphacol ®は 2021 年 9 月 12 日のデータロックポイント時点で、欧州連合加盟国及び EU 以外の 5 カ国で販売されている（各国での販売状況の詳細は表 2.5-2 を参照）。

その他に、Orphacol ®は、EAP/NPP により EU 以外の様々な国で利用可能である。各国の患者の詳細（投与日、適応症）については、表 2.5-3 を参照のこと。

この集団全体が、現時点では世界中で Orphacol ®の投与を受けた安全性集団全体に該当する。

- 曝露量

Orphacol ®の市販後の曝露量（EAP/NPP での曝露を含める）は、2013 年 9 月 12 日から 2021 年 9 月 12 日までの 8 年間では累積で 375.6 患者年及び個別の患者 [redacted] 例である。

適応症別、用量別及び人口統計学的特性別の承認後の累積患者曝露量、並びに EAP/NPP での累積曝露量の詳細を以下の表 2.5-14 及び表 2.5-15 に示す。

表 2.5-14 適応症別、用量別及び人口統計学的特性別の承認後の累積患者曝露量

パラメータ	曝露期間（カ月）	曝露患者数	患者年単位の曝露量
性別			
女性	1684.71	[redacted]	140.39
男性	1890.17		157.51
不明	933.03		77.75
年齢 [a]			
生後 28 日～23 カ月	232.24	[redacted]	19.35
2～11 歳	1070.29		89.19
12～18 歳	555.34		46.28
成人 [b]	1623.00		135.25
不明	1027.24		85.58
適応症			
3β-HSD 欠損症	2673.48	[redacted]	222.79
Δ^4-3-oxoR 欠損症	703.09		58.59
適応外使用(ZSD,CTX,その他)	397.48		33.12
不明	733.86		61.15
用量 [c]			
50mg/日未満	0.40	[redacted]	5.40
50～100 mg/日	689.40		57.50
100 mg/日超～250 mg/日	765.60		63.80
250 mg/日超～450 mg/日	1151.40		96.00
500 mg/日	711.50		59.30
500 mg/日超	115.40		9.60
不明	1071.70		89.30
地域			
欧州	4460.70	[redacted]	371.70
中南米	47.20		3.904
合計 [d]	4507.91	[redacted]	375.60

Abbreviations: 3β-HSD deficiency=3β-hydroxy-Δ^5-C27-steroid oxidoreductase deficiency; Δ^4-3-oxoR deficiency=Δ^4-3-oxosteroid-5β-reductase deficiency; ZSDs=Zellweger spectrum disorders; CTX=Cerebrotendinous xanthomatosis.

a Exposure by age group gives a total of [redacted] patients (instead of [redacted] patients) as several patients moved within age groups and therefore were counted more than once, and [redacted] patients were also counted twice as they moved from [redacted] to [redacted]

b For [redacted] patient (from the [redacted]), no demographic or diagnostic information was available. From the dose delivered (500 mg/day) it was presumed that the patient was adult.

c Exposure by dose gives a total of [redacted] patients (instead of [redacted] patients). Due to dose changes, several patients were counted more than once and [redacted] patients were also counted twice as they moved from [redacted] to [redacted].

d Estimated total for duration of exposure in months and for patient-years exposure could not be precisely reflected in the total for individual parameters due to rounding.

表 2.5-15 IBD 以降の拡大アクセスプログラム/指定患者プログラム（EAP/NPP）での適応症、用量及び人口統計学的特性別の累積曝露量

パラメータ	曝露期間（カ月）	曝露患者数	患者年単位の曝露量
性別			
女性	1253.60	[redacted]	103.50
男性	1200.90		100.10
不明	33.10		2.80
適応症			
3β-HSD 欠損症	2037.30	[redacted]	168.80
Δ^4-3-oxoR 欠損症	394.90		32.90
適応外使用(ZSD,CTX,その他)	31.50		2.60
不明	23.90		2.00
用量 [b]			
50 mg/日未満	20.40	[redacted]	1.70
	378.20		31.50

パラメータ	曝露期間（カ月）	曝露患者数	患者年単位の曝露量
50～100 mg/日	866.70	[redacted]	72.20
100 mg/日超～250 mg/日	458.60		38.20
250 mg/日超～450 mg/日	346.50		28.90
500 mg/日	261.80		21.80
不明			
地域			
欧州	1791.00	[redacted]	149.20
中東・北アフリカ	505.20		41.10
南米	110.80		9.20
北米	37.30		3.10
アジア	43.30		3.60
TOTAL [c]	2475.60	[redacted]	206.30

Abbreviations: 3β HSD deficiency=3β hydroxy Δ5 C27 steroid oxidoreductase deficiency;
Δ^4-3 oxoR deficiency=Δ^4-3 oxosteroid 5β reductase deficiency; ZSDs=Zellweger spectrum disorders;
CTX=Cerebrotendinous xanthomatosis.

a Populating patients by age group gives a total of [redacted] patients (instead of [redacted] patients) as several patients moved within age groups and therefore were counted more than once.

b Populating patients by dose gives a total of [redacted] patients (instead of [redacted] patients). Due to dose changes, several patients were counted more than once.

c Estimated TOTAL for duration of exposure in months and for patient-years exposure could not be precisely reflected in the total for individual parameters due to rounding.

- 医薬品副作用（ADR）

2013 年 9 月 12 日から 2021 年 9 月 12 日までの 8 年間では累積で ADR が計 40 件（重篤 10 件、非重篤 30 件）報告された。

報告された ADR が多い器官別大分類（SOC）は以下のとおりであった。

- 傷害、中毒及び処置合併症（ADR n = 19）
  妊娠時曝露（ADR 4 件）、適応外使用（ADR 14 件）、過少量投与（ADR 1 件）
- 臨床検査（ADR n = 6）
  ALT 増加（ADR 1 件）、AST 増加（ADR 1 件）、血中ビリルビン増加（ADR 1 件）、総胆汁酸増加（ADR 1 件）、トランスアミナーゼ上昇（ADR 2 件）
- 皮膚及び皮下組織障害（ADR n = 2）
  そう痒症（ADR 2 件）

ほとんどの ADR は予測されていたものであり、製品情報に記載されている。

重篤な ADR が 9 件報告され、その内訳は胃腸炎（ADR 1 件）、肺炎（ADR 2 件）、尿路感染（ADR 1 件）、視力低下（ADR 1 件）、大腸炎（ADR 1 件）、脂肪便（ADR 1 件）、状態悪化（ADR 1 件）、過少量投与（ADR 1 件）であった。

いずれも一度報告されたことがあるものであり、安全性シグナル及び製品情報に何らかの変化を誘発するものではなかった。

2.5.5.11.2　市販後安全性試験 ORPHABASE

CTRS は、当初例外的状況下において欧州連合で販売承認を受けた Orphacol ®に対する要求事項に従い、市販後安全性試験（PASS）ORPHABASE を介して Orphacol ®による治療を受けている患者の安全性及び有効性をモニタリングすることに取り組んでいる。

患者の臨床的特性及び人口統計学的特性については、既に 2.5.5.3 項で述べている。

簡潔にまとめると、2021 年 9 月 14 日のデータロックポイント時点で[redacted]例がデータベースに含まれており、このうち[redacted]例を安全性及び有効性の解析対象とした。

[redacted]例は 3β-HSD 欠損症患者、[redacted]例は Δ^4-3-oxoR 欠損症患者であった。

2021 年 9 月のデータロックポイント時点で、3β-HSD 欠損症患者のほとんど（77.4%）がコール酸療法を 5 年超受けており、このうち 15 年超受けていた患者が 45.1%であった。Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の治療期間は、5 年未満が[redacted]人、5～10 年が[redacted]人、20 年以上が[redacted]人であった。

- 有害事象

2021 年 9 月時点で、計 11 件の有害事象がデータベースに入力された。そのほとんどは副作用であり、レトロスペクティブにデータベースに入力された（すなわち、データベースに入力する前に既に医師により報告されていた）。有害事象のほとんどは非重篤であった。報告後、新たな安全性の懸念は生じていない。

- 重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

データベースに登録された 1 名の患者に 1 件の重篤な有害事象が発生したが、肝移植（患者への Orphacol ®投与の中止につながったと考えられる）を必要とするまで肝機能が悪化した患者はいなかった。

- 死亡

データベースに収集された期間中、患者の死亡は発生していない。

- バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

妊娠時曝露を含め、安全性に関するバイタルサインをはじめとデータがデータベースに収集されている。文献でもその一部が報告されており、既に考察されている (Gonzales, et al., 2018)。

患者 1 例は治療開始 1 年目にコール酸の偶発的過量投与を受け、血清 AST、ALT、GGT、ALP 及びビリルビン（総量及び抱合型）値が一過性に上昇した。

2.5.5.11.3　安全性の理由により欧州規制当局が講じる措置

欧州では EU での販売承認以降に設定された市販後安全性試験 ORPHABASE のほかに、2013 年 9 月 12 日から 2021 年 9 月 12 日まで、以下の安全性シグナルが提起され、データベースを通じた定期的な医薬品安全性監視及び/又は長期サーベイランスによってモニタリングしている。

- 胆石（2015 年 10 月 16 日 – シグナル終了）
- 発がん性（2015 年 10 月 16 日 – シグナル終了）
- 眼瞼腫脹（2016 年 12 月 4 日 – シグナル終了）［新しい報告が発生しなかったため終了］。
- コール酸及びスタチンの薬物間相互作用［2016 年 3 月 17 日／2016 年 7 月 29 日 – シグナルは 2016 年 3 月 30 日に終了後、2016 年 7 月 29 日に受領したファーマコビジランス・リ

スク評価委員会（PRAC）審査官 PSUR 予備評価報告書（EMA/517048/2016）に基づきシグナル再開したが、その後再び終了]。

- マウスの胆汁酸及び受胎能（2016 年 3 月 17 日シグナル終了）。
- プリミドン併用禁忌
- UDCA との併用

同累積期間中に規制当局が製品の販売停止、流通制限及び市場からの撤退に至る措置を講じることはなかった。

さらに、拡大アクセスプログラム/指定患者プログラムの中断はなく、投与量変更、処方変更、対象集団の変更及び安全性の理由による適応の変更は生じなかった。

2.5.5.12　特殊な状況での使用

2.5.5.12.1　妊娠

(Gonzales, et al., 2018)は、コール酸の長期使用に関して、結果が順調であった妊娠 10 件（3β-HSD 欠損症女性 4 例における妊娠 9 件及び Δ^4-3-oxoR 欠損症女性 1 例における妊娠 1 件）を報告した。3β-HSD に対してコール酸を投与した女性 2 例の妊娠のうち 4 件は、以前に (Gonzales, et al., 2009)で報告されていた。この 4 件の妊娠に対するコール酸療法の副作用は認められず、正常児が生まれた。GC-MS でモニタリングした胆汁酸プロファイルは妊娠期間を通して持続的に良好であった。いずれの妊娠中もコール酸の用量は変更されておらず、新生児はすべて健康であった。このことから、妊娠中に治療（生理学的）用量でコール酸を服用してもコール酸が胚毒性を示す可能性は低いことが示されている。

コール酸は、妊娠女性 (Barth, et al., 2005)及びヒト胎児 (Courillon, et al., 1998)を含め正常なヒトの血漿中に存在する生理的物質である。他の胆汁酸とともにコール酸も、通常の羊水に含まれている (Nakagawa & Setchell, 1990)。動物実験では、コール酸の経口又は静脈内投与量が大きく増加した場合にのみ、妊娠又は出生児に曝露するリスクが示されている（2.4.4.7 項）。

CHMP の「ヒトの生殖及び授乳に関する医薬品のリスク評価に関するガイドライン：データからラベリングまで（EMEA/CHMP/203927/2005）」に準拠し、妊婦への投与に関する医療従事者への適切な指示を把握するために統合的なリスク評価を必ず実施する必要がある。本剤は 5 例、すなわち 300 例未満の妊婦に使用され、奇形の増加は認められていない。非臨床データでは、生理的濃度のコール酸が妊娠に及ぼす影響はないことが示されている。ガイドラインに示されたアルゴリズムに従い、ヒトにおける奇形リスクの可能性は低いがエビデンスは少ないとの結論が得られる。したがって、通常は妊娠中の医薬品の使用を避けるべきであることを添付文書に記載する必要がある。しかし、本剤の場合、妊娠中にコール酸療法を継続するリスクは治療を中止するリスクと比較して無視できる程度である。コール酸療法の中断は肝機能障害を伴う病態への復帰、肝毒性の胆汁酸への曝露並びに脂肪及び脂溶性栄養素の取り込み不足から妊娠患者にもその胎児にも高いリスクをもたらす。本剤は他の方法ではコール酸を産生できない患者に生理的レベルのコール酸を提供するものであり、コール酸はそのようなレベルでは基本的に無害である。したがって、添付文書では、妊娠中の治療を禁止とはしていない。ただし、妊娠患者にもその胎児

にも集中的なモニタリングが必要であり、妊婦及びその胎児の綿密なモニタリングを推奨する。また女性患者に対して、妊娠が疑われた場合は、速やかに妊娠検査を実施することが望ましい。

2.5.5.12.2　授乳

本剤は、他の方法ではコール酸を産生できない患者に生理的レベルのコール酸を提供する。コール酸を含め胆汁酸塩はヒト母乳に通常含まれる (Forsyth, et al., 1983)。コール酸の乳汁中濃度が低い（1 μmol/L 未満）ため、小児が摂取する量がコール酸の十二指腸内濃度に大きく寄与する可能性は低い。これらの生理的レベルでは、コール酸は基本的に無害である。したがって、授乳期には本剤を使用することができ、添付文書案にはこれに対応する記載を盛り込んでいる。

2.5.5.12.3　高齢者

3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3oxoR 欠損症の高齢患者の治療にコール酸を使用した報告は文献にない。現在報告されている患者はすべて 50 歳未満であり、大多数が 30 歳未満である。したがって、この集団におけるコール酸の安全性に関する経験は現在のところ存在しない。

2.5.5.12.4　小児

コール酸は、生後 1 カ月の乳児から小児及び青年に使用されている。コール酸の安全性の評価は、主にこの年齢層の患者に基づいている。

2.5.5.12.5　肝機能障害

コール酸を投与した 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の大多数が診断時にある程度の肝機能障害を呈していたが（表 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-7）、治療下で消失した。コール酸の安全性の評価には、この代謝障害を有する患者が含まれる。

コール酸は肝臓で合成され、腸で代謝される。コール酸療法を受けている患者は、肝臓の一次胆汁酸合成に欠損があるため、胆汁酸の異化が正常な被験者と質的に異なるとは予測されない。二次胆汁酸による一次代謝は腸内細菌を介して起こるため、3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症における肝酵素欠損の影響を受けない。

健康人では、肝細胞で一次胆汁酸が内因的に合成されて胆汁酸プールに継続的に補充される。IEBAS の患者では、一次胆汁酸の一部が、経口投与による外因的なコール酸に置き換えられるに過ぎない。したがって、IEBAS 患者は、コール酸に対する感受性の観点から肝機能障害患者の一般集団と異なるとは予測されない。例外は肝機能障害が IEBAS に由来するものである場合で、この場合にはコール酸療法によってむしろ肝障害を逆転させることになる。

EBAS とは無関係な肝機能障害を伴う IEBAS の患者におけるコール酸療法に関するデータは得られていない。理論的には、肝機能障害を有する一般患者集団と同様に（2.5.3.3.1 項）、胆汁酸の肝クリアランスの低下及び/又は胆汁うっ滞が現れ、コール酸を含む胆汁酸の血清中濃度が上昇するおそれがある。このことから、コール酸投与量を減らす必要があることが示唆される。しかし、コール酸用量の減少は、一次胆汁酸合成の脱抑制、ひいては肝毒性を引き起こす中間代

謝物の生合成のリスクを伴う。これらの代謝物は間違いなく肝機能障害を悪化させる。注意点として、以上の内容は理論的考察であり、文献では 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症以外の原因による肝機能障害が認められている患者は存在しない。したがって、臨床経験がない状態で用量調整に関する推奨事項を定めることはできない。

進行した肝機能不全を有する Zellweger スペクトラム障害と診断された患者にコール酸を使用し、致死的な転帰をたどる症例を含む重度の肝毒性の症例が報告されている (Klouwer, et al., 2019)。進行肝疾患患者にコール酸を投与する場合には慎重な監視下で行い、すべての患者において 3 カ月以内にプロトロンビン時間を評価尺度として肝機能不全が改善しない場合、コール酸投与を中止する必要がある。同時に尿中総胆汁酸量が減少していることを観察すること。末期肝不全の明確な徴候が認められる場合は、早期に治療を中止すること。

一般的な注意として、IEBAS の患者では、健康的な食事及び低アルコール摂取、肝炎に対するワクチン接種、医薬品を含む肝毒性のある生体異物の回避等、肝機能障害を防止するための適切な措置も講じるべきである。

2.5.5.12.6　腎機能障害

腎機能障害又は末期腎疾患のある 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3oxoR 欠損症患者の治療にコール酸を使用した報告は文献にない。胆汁うっ滞の条件下でのみ胆汁酸代謝物が実際に排泄されるが、これはコール酸投与によって消失する。

肝機能が正常なヒトでは、胆汁酸の尿中排泄量はコール酸も含めてごくわずかである (Almé, et al., 1977)。したがって、腎クリアランスが大幅に低下又は欠如していても、患者が胆汁酸療法により良好にコントロールされている限り、コール酸及びその代謝物を含め胆汁酸の血漿レベルに無視できる程度の影響しか及ぼさないと予想される。

2.5.5.12.7　遺伝病：IV 型家族性高リポタンパク質血症

IV 型家族性高リポタンパク質血症があると、コール酸の腸管への取り込みが損なわれる。IV 型高リポタンパク質血症はまれな病態ではなく、原因によって欧米人集団の 1～10%にみられる。家族性高トリグリセリド血症（FHT）は 500 人に 1 例の割合で罹患する可能性があるため（米国からの推定値 [1]に基づく）、原発性胆汁酸合成及び FHT に先天性異常のある患者がいる可能性がある。

(Angelin, et al., 1978)による検討では、IV 型高リポタンパク質血症患者の一部にコール酸の腸管内取り込み障害があることを示すエビデンスが初めて認められた。IV 型高リポタンパク質血症被験者（n = 32）では血清胆汁酸値が正常範囲内であった。対照被験者及び IV 型高リポタンパク質血症患者の定常状態下で胆汁酸動態が評価された。コール酸の血清中濃度は対照被験者ではコール酸プールサイズと有意に相関があったが、IV 型高リポタンパク質血症患者では相関がみられなかった。CDCA の血清レベルは、対照被験者でも IV 型高リポタンパク質血症患者でも CDCA プールサイズとは相関がなかった。しかし、コール酸プールサイズと血清濃度との間に

[1] http://www.nlm nih.gov/medlineplus/ency/article/000397 htm（アクセス日：2010 年 5 月 7 日）

正常な関係を示す患者のサブグループと、血清レベルが低～正常でコール酸プールが大きい患者のサブグループの 2 種が存在するように思われた。著者らは、後者のサブグループではコール酸の肝クリアランスが高値の可能性が低いことから、このサブグループの患者ではコール酸の腸管への取り込みに障害があると推測している。

実際に、浸透度が様々に異なる遺伝性疾患である FHT では、回腸末端部において、主な胆汁酸トランスポータータンパク質である ASBT の発現低下による胆汁酸の取り込み低下がみられるという明確なエビデンスがある (Duane, 1995), (Duane, et al., 2000))。これが高トリグリセリド血症の原因である可能性が高い。コール酸及び CDCA の代謝回転率は、いずれも高トリグリセリド血症の被験者で有意に上昇し、対照者のほぼ 2 倍であった (Duane, 1995)。高トリグリセリド血症の対症療法、例えばフィブラート又はスタチンによる治療が、正常な胆汁酸吸収を回復させるというエビデンスはない。

本剤の添付文書案には、FHT 患者に対する注意事項を記載している。

2.5.5.13　過量投与

症候性過量投与 4 例が報告されており (Gonzales, et al., 2009)、そのうち 1 例が偶発的過量投与［用量 56 mg/kg、（1 日投与量の 4～11 倍）の投与が 1 回］であった。臨床的な徴候はそう痒症と下痢のみであった。臨床検査では、血清胆汁酸濃度、GGT 及びトランスアミナーゼの上昇が認められた。初期投与量の再開により、臨床徴候が消失し、臨床検査値異常が是正された。

過量投与の場合、臨床的な徴候及び/又は臨床検査値の異常の回復後、推奨用量で治療を継続すること。

2.5.5.14　薬物乱用、依存及び反跳現象の可能性

コール酸の薬物乱用及び依存の可能性を示すエビデンスは得られていない。 (Palermo, et al., 2008)を除き、すべての患者が治療継続中であるため、現時点では反跳現象の可能性を評価することはできない。治療を中止した患者 1 例について、離脱症状及び反跳症状は報告されていない。しかし、患者は生涯にわたってコール酸の投与を受け続けると予測されるため、離脱症状の可能性はあまり重要でないと考えられる。

2.5.5.15　運転/機械操作能力に与える影響

生理的用量のコール酸が自動車運転及び機械操作の能力に影響を及ぼすことは予想されない。

2.5.6　　推奨用量の妥当性

欧州での本剤の開発において、各患者の個別用量は、FAB-MS、エレクトロスプレータンデム質量分析法（LC-MS/MS）及び/又は GC-MS によって測定した尿中及び血清中の胆汁酸の正常化に基づいて確立された。

具体的には、3β-HSD 欠損症患者では、3β,7α-dihydroxy-及び 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acids のレベルを、Δ^4-3-oxoR 欠損症患者では、アロ胆汁酸同様、3-oxo-7α-hydroxy-4-cholenoic 及

び 3-oxo-7α,l2α-dihydroxy-4-cholenoic acids のレベルをモニターした。維持療法の際には、この代謝物が尿中から消失するコール酸の最低用量を選択すべきである。肝機能の正常化は、適切な検査でモニタリングすべきである。単剤療法でのコール酸の平均体重ベースの 1 日用量は、治療開始時は 12.3 mg/kg（範囲：2.3～18.9 mg/kg）、長期維持後は 6.3 mg/kg であった（表 2.7.3.5-1）。患者は小児であったため、治療期間中に年齢を重ねて体重が増え、同時に相対的な胆汁酸プールサイズが減少した。Δ^4-3-oxoR 欠損症の長期生存患者 6 例について投与情報を確認することができる。この 6 例中 4 例はコール酸と UDCA の併用で治療され、1 例はコール酸と CDCA の併用で治療されたほか、1 例はコール酸で治療された（表 2.7.3.5-2）。併用療法では概して各胆汁酸が同じ用量で投与された［患者 14（J1）の UDCA の絶対用量は未確認］。最終報告時点の体重ベースのコール酸の用量は 5～8.3 mg/kg であった。UDCA は 4～8.3 mg/kg、CDCA は 8 mg/kg が投与された。若年の患者の方が年長の患者よりも高用量を必要とする。

外国での用量は、これまでの臨床経験をもとに 5 mg～15 mg/kg/day とされている。今回、国内第 III 相試験での用量設定に際しては、この用量と同じ設定とした。投与 74 週までの実際の用量は 1 例（[redacted] 歳、[redacted]性）では 6.0~7.6 mg/kg/day、1 例（[redacted]歳、[redacted]性）では 3.8~13.7 mg/kg/day であった。上記の用量において投与 74 週まで有効性、安全性ともに良好に経過していることから、本投与量が指摘であったと考える。

以上のことを踏まえて、添付文書における推奨用量は、成人及び小児に対して 5～15 mg/kg と設定した。なお、小児期の胆汁酸プールサイズ及び合成速度の動的性質及びばらつきを踏まえると、小児に対する最大投与量を制限することが有用とは考えられない。小児患者を定期的にモニタリングして、代謝反応との関係性からコール酸の用量を継続的に調整することの方が重要であると考える。

成人の 1 日一次胆汁酸合成量の平均値は約 500 mg である（2.5.3.1.3.4 項）。この量を超える量のコール酸を慢性的に投与すると、胆汁酸の蓄積を招き、肝機能検査値（特に GGT）の上昇のほか、そう痒症及び下痢が生じる可能性がある（2.5.5.5.2 項）。したがって、添付文書案に注意喚起として「原則として 1 日用量は 500 mg を超えないこと」を盛り込んだ。

個々の反応に応じて投与量を調整する必要があるという原則は、特別な集団での使用にも適用される。この推奨用量が導き出された患者は主に小児であり、治療開始時にある程度の肝機能障害があったことから、この集団における投与原則は確立されていると考えられる。腎機能障害患者及び高齢患者のデータは得られていないが、このような患者でも代謝反応に基づいて用量を個別に調整する必要があると予想される。

2.5.7　ベネフィット・リスク評価

2.5.7.1　ベネフィット

- 重度の肝障害を来す前にコール酸治療を受けた患者は、肝移植及び重大な支持療法を必要とせずに、長期生存することが確認されている。
- 代謝及び病理学的パラメータにおいて、肝機能の改善が示されている。
- 長期投与における安全性が確認されている。
- CDCA 投与よりも以下の点で優れていると考えられる。

- CDCA の二次代謝物はリトコール酸であり、投与量が多いと肝毒性が実に強いことが判明しているため (Kakis & Yousef, 1978)、胆汁うっ滞患者には極めて望ましくない物質である。
- CDCA は治療用量であっても下痢を惹起するおそれがあるが (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)、コール酸投与では治療用量でこのような作用は観察されていない。
- CDCA では妊婦への投与は禁忌であるが、本剤は妊婦への投与が可能である。コール酸の催奇形性及び胎児毒性を示す根拠は存在しない。IEBAS の治療は長期間実施する必要があるため、CDCA による治療は長期間にわたり厳重な妊娠予防を必要とする。コール酸療法下では妊娠の厳格な予防は必要せず、実際に数例の妊娠ではコール酸療法下で正常児が誕生している。

以上の観点から、研究報告では、コール酸単独療法が 3β-HSD 欠損症における最も有効な治療法であるというコンセンサスが得られている。治療コンプライアンスの観点からみると、1 種類の薬剤による治療の方が、患者又は介護者（幼児及び小児の場合）にとって治療の遂行が容易になって、投薬過誤又は過量投与のリスクが回避できるため、併用療法よりもはるかに望ましい。本剤の対象疾患は慢性疾患であり、この点は特に重要である。

2.5.7.2　リスク

- 過量投与の場合は副作用としてそう痒症と下痢を発症するリスクがある。
- コール酸投与中の患者にみられるように、コール酸の投与は胆石形成を促進する可能性があり、コール酸投与中の潜在的リスクとして胆石の発生が挙げられており、リスク管理計画の一環としてモニタリングしていく必要がある。
- 治療により発生した副作用と有効性の欠如を判別することは可能である。すべての（小児）患者は、年齢が上がるにつれて減量が必要と考えられるため（2.7.3.5.1 項、2.7.3.5.2 項）、代謝反応が適切であるか適宜観察し、必要に応じて用量を調整する必要がある。

以上のことから、先天性異常のコール酸治療は、ベネフィットがリスクを大きく上回ると考えられる。

2.5.8　結論

IEBAS は、遺伝子欠損による先天性代謝異常症であり、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。

現在、日本では IEBAS の適応症を有する医薬品はなく、有効性が期待できる医薬品は CDCA（適応外使用）のみである。しかしながら CDCA による治療には上記で述べたリスクが懸念されるため、本邦においても本剤が早急に臨床現場に提供されることが望まれている。そこで申請者は、日本人を対象とした国内第 III 相試験を実施し、IEBAS 患者 4 名の 74 週間投与による有効性及び安全性の評価を行った。結果は、これまでの外国での市販後の使用成績及び研究報告の

結果と同様に有効性、安全性ともに良好であり、本剤は IEBAS の治療に必要不可欠であることから、本邦の医療現場への早期提供が必要であると考える。

2.5.9 参照文献

Ahlberg, J., Angelin, B. & Einarsson, K., 1981. *Hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity and biliary lipid composition in man: relation to cholesterol gallstone disease and effects of cholic acid and chenodeoxycholic acid treatment.,* : J Lipid Res 22(3): 410-22.

Ahmad, O. et al., 2019. *Bile Acid Synthesis Disorder Masquerading as Intractable Vitamin D-Deficiency Rickets,* : J Endocr Soc 3(2): 397-402.

Akobeng, A. K. et al., 1999. *An inborn error of bile acid synthesis (3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets.,* : Arch Dis Child 80(5): 463-5.

Al-Hussaini, A. A. et al., 2017. *Bile Acid Synthesis Disorders in Arabs: A 10-year Screening Study,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 65(6): 613-20.

Almé, B., Bremmelgaard, A., Sjövall, J. & Thomassen, P., 1977. *Analysis of metabolic profiles of bile acids in urine using a lipophilic anion exchanger and computerized gas-liquid chromatorgaphy-mass spectrometry.,* : J Lipid Res 18(3): 339-62.

Amor, D. J. et al., 2016. *Heterozygous mutations in HSD17B4 cause juvenile peroxisomal D-bifunctional protein deficiency,* : Neurol Genet 2(6): e114.

Angelin, B., Björkhem, I. & Einarsson, K., 1978. *Individual serum bile acid concentrations in normo- and hyperlipoproteinemia as determined by mass fragmentography: relation to bile acid pool size.,* : J Lipid Res 19(5): 527-37.

Angelin, B., Björkhem, I., Einarsson, K. & Ewerth, S., 1982. *Hepatic uptake of bile acids in man. Fasting and postprandial concentrations of individual bile acids in portal venous and systemic blood serum.,* : J Clin Invest 70(4): 724-31.

Arora, V., Bijarnia-Mahay, S., Dubey, S. & Saxena, R., 2020. *Eyes See what the Mind Knows: Clues to Pattern Recognition in Single Enzyme Deficiency-Related Peroxisomal Disorders,* 11(5-6): 309-314: Mol Syndromol .

Ashby, K. et al., 2018. *Review article: therapeutic bile acids and the risks for hepatotoxicity,* : Aliment Pharmacol Ther 47(12): 1623-38.

Aubourg, P. & Wanders, R., 2013. *Peroxisomal disorders,* : Handb Clin Neurol 113: 1593-609.

Bae, E. Y. et al., 2020. *First Case of Peroxisomal D-bifunctional Protein Deficiency with Novel HSD17B4 Mutations and Progressive Neuropathy in Korea,* : J Korean Med Sci 35(39): e357.

Baes, M. & Van Veldhoven, P. P., 2016. *Hepatic dysfunction in peroxisomal disorders,* : Biochim Biophys Acta 1863(5): 956-70.

Balistreri, W. F., 1991. *Fetal and neonatal bile acid synthesis and metabolism-clinical implications.,* : J Inherit Metab Dis 14(4): 459-77.

Balistreri, W. F., 1995. *Inborn errors of bile acid biosynthesis: Clinical and therapeutic aspects.,* : Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances. A. F. Hofmann, G. Paumgartner and A. Stiehl. London, Kluwer Academic Publishers: 333-53.

Balistreri, W. F., 1999. *Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport. Novel forms of metabolic liver disease.,* : Gastroenterol Clin North Am 28(1): 145-72, vii.

Barth, A., Rost, M., Kindt, A. & Peiker, G., 2005. *Serum bile acid profile in women during pregnancy and childbed.,* : Exp Clin Endocrinol Diabetes 113(7): 372-5.

Baumgart, E. et al., 1996. *Molecular characterization of the human peroxisomal branched-chain acyl-CoA oxidase: cDNA cloning, chromosomal assignment, tissue distribution, and evidence for the absence of the protein in Zellweger syndrome,* : Proc Natl Acad Sci U S A 93(24): 13748-53.

Bernstein, H. et al., 2005. *Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers.,* : Mutat Res 589(1): 47-65.

Björkhem, I., 1994. *Inborn errors of metabolism with consequences for bile acid biosynthesis. A minireview,* : Scand J Gastroenterol Suppl 204:68-72.

Björkhem, I. et al., 1987. *Accumulation of 7 alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one and cholesta-4,6-dien-3-one in patients with cerebrotendinous xanthomatosis: effect of treatment with chenodeoxycholic acid,* : Hepatology 7(2):266-71.

Bossi, G. et al., 2017. *Atypical clinical presentation and successful treatment with oral cholic acid of a child with defective bile acid synthesis due to a novel mutation in the HSD3B7 gene,* : Pediatr Rep 9(3): 7266.

Bove, K. E., Heubi, J. E., Balistreri, W. F. & Setchell, K. D. R., 2004. *Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review.,* : Pediatr Dev Pathol 7(4): 315-34.

Brendel, C. et al., 2002. *The small heterodimer partner interacts with the liver X receptor alpha and represses its transcriptional activity.,* : Mol Endocrinol 16(9): 2065-76.

Buoni, S. et al., 2007. *D-bifunctional protein deficiency associated with drug resistant infantile spasms,* : Brain Dev 29(1): 51-4.

Burke, C. W., Lewis, B., Panveliwalla, D. & Tabaqchali, S., 1971. *The binding of cholic acid and its taurine conjugate to serum proteins.,* : Clin Chim Acta 32(2): 207-14.

CFSAN/Office of Food Additive Safety, 2006. *Alphabetical List of SCOGS Substances,* : F.D.A. Center for Food Safety and Applied Nutrition.

Chapel-Crespo, C. C. et al., 2020. *Primary adrenal insufficiency in two siblings with D-bifunctional protein deficiency,* : Mol Genet Metab Rep 24: 100608.

Charbonneau, A. & Luu-The, V., 1999. *Assignment of steroid 5beta-reductase (SRD5B1) and its pseudogene (SRD5BP1) to human chromosome bands 7q32-->q33 and 1q23-->q25, respectively, by in situ hybridization,* : Cytogenet Cell Genet 84(1-2): 105-6.

Cheng, J. B. et al., 2003. *Molecular genetics of 3beta-hydroxy-Delta5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease.,* : J Clin Endocrinol Metab 88(4): 1833-41.

Chen, J.-Y.et al., 2020. *AKR1D1 and CYP7B1 mutations in patients with inborn errors of bile acid metabolism: Possibly underdiagnosed diseases,* : Pediatr Neonatol 61(1): 75-83.

Clayton, P. T., 1991. *Inborn errors of bile acid metabolism.,* : J Inherit Metab Dis 14(4): 478-96.

Clayton, P. T., Casteels, M., Mieli-Vergani, G. & Lawson, A. M., 1995. *Familial giant cell hepatitis with low bile acid concentrations and increased urinary excretion of specific bile alcohols: a new inborn error of bile acid synthesis?,* : Pediatr Res 37(4 Pt 1): 424-31.

Clayton, P. T. et al., 1987. *Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 beta, 7 alpha-dihydroxy-and 3 beta,7 alpha, 12 alpha-trihydroxy-5-cholenoic acids.,* : J Clin Invest 79(4): 1031-8.

Clayton, P. T. et al., 1996. *(delta)4-3-Oxosteroid 5(beta)-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid.,* : Gut 38: 623-8.

Clayton, P. T. et al., 2002. *Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis,* : J Inherit Metab Dis 25(6): 501-13.

Courillon, F. et al., 1998. *Serum C24 bile acids in the developing human fetus.,* : Biol Neonate 73(2): 76-88.

Coyne, M. J., Bonorris, G. G., Goldstein, L. I. & Schoenfield, L. J., 1976. *Effect of chenodeoxycholic acid and phenobarbital on the rate-limiting enzymes of hepatic cholesterol and bile acid synthesis in patients with gallstones.,* : J Lab Clin Med 87(2): 281-91.

Crosignani, A. et al., 1996. *Clinical pharmacokinetics of therapeutic bile acids,* : Clin Pharmacokinet 30(5): 333-58.

Daugherty, C. C., Setchell, K. D., Heubi, J. E. & Balistreri, W. F., 1993. *Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency).,* : Hepatology 18(5): 1096-101.

Debruyne, P. R. et al., 2001. *The role of bile acids in carcinogenesis,* : Mutat Res 480-481:359-69.

Demain, L. A. M. et al., 2017. *Expanding the genotypic spectrum of Perrault syndrome,* : Clin Genet 91(2): 302-12.

Dr. Falk Pharma UK Ltd, 2005. *Ursofalk Capsules (Ursodeoxycholic Acid 250 mg) - Summary of Product Characteristics.,* United Kingdom: .

Duane, W. C., 1995. *Abnormal bile acid absorption in familial hypertriglyceridemia,* : J Lipid Res 36(1):96-107.

Duane, W. C., Hartich, L. A., Bartman, A. E. & Ho, S. B., 2000. *Diminished gene expression of ileal apical sodium bile acid transporter explains impaired absorption of bile acid in patients with hypertriglyceridemia,* : J Lipid Res 41(9):1384-9.

Einarsson, K. & Grundy, S. M., 1980. *Effects of feeding cholic acid and chenodeoxycholic acid on cholesterol absorption and hepatic secretion of biliary lipids in man.,* : J Lipid Res 21(1): 23-34.

Everson, G. T., 1987. *Steady-state kinetics of serum bile acids in healthy human subjects: single and dual isotope techniques using stable isotopes and mass spectrometry.,* : J Lipid Res 28(3): 238-52.

FAO, 1966. *Cholic Acid. Toxicological Evaluation of some antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, stabilizers, flour-treatment agents, acids and bases.,* : FAO. Geneva, FAO/WHO.

Ferdinandusse, S., Denis, S., Faust, P. L. & Wanders, R. J. A., 2009. *Bile acids: the role of peroxisomes,* : J Lipid Res 50(11): 2139-47.

Ferdinandusse, S. et al., 2006a. *Clinical and biochemical spectrum of D-bifunctional protein deficiency,* : Ann Neurol 59(1): 92-104.

Ferdinandusse, S. et al., 2018. *A novel case of ACOX2 deficiency leads to recognition of a third human peroxisomal acyl-CoA oxidase,* : Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 1864(3): 952-8.

Ferdinandusse, S. et al., 2016. *The important role of biochemical and functional studies in the diagnostics of peroxisomal disorders,* : J Inherit Metab Dis 39(4): 531-43.

Ferdinandusse, S. et al., 2014. *A novel bile acid biosynthesis defect due to a deficiency of peroxisomal ABCD3,* : Hum Mol Genet 24(2): 361-70.

Ferdinandusse, S. et al., 2006b. *Mutations in the gene encoding peroxisomal sterol carrier protein X (SCPx) cause leukencephalopathy with dystonia and motor neuropathy,* : Am J Hum Genet 78(6): 1046-52.

Fischler, B. et al., 2007. *Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis.,* : J Intern Med 262(2): 254-62.

Forsyth, J. S., Ross, P. E. & Bouchier, I. A., 1983. *Bile salts in breast milk.,* : Eur J Pediatr 140(2): 126-7.

Gärtner, J. et al., 1993. *Localization of the 70-kDa peroxisomal membrane protein to human 1p21-p22 and mouse 3,* : Genomics 15(2):412-4.

Ghirri, P. et al., 2011. *A case of D-bifunctional protein deficiency: clinical, biochemical and molecular investigations,* : Pediatr Int 53(4): 583-7.

Gilmore, I. T. & Thompson, R. P., 1980. *Plasma clearance of oral and intravenous cholic acid in subjects with and without chronic liver disease.,* : Gut 21(2): 123-7.

Gong, J.-Y.et al., 2017. *Severe Neonatal Cholestasis in Cerebrotendinous Xanthomatosis: Genetics, Immunostaining, Mass Spectrometry,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 65(5): 561-8.

Gonzales, E., 2006. *Déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires: effets à long terme d'un traitement par l'acide cholique.,* : Faculté de Médécine Pierre et Marie Curie. Paris, Université Pierre et Marie Curie. MD: 82.

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.

Goodwin, B. et al., 2000. *A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis.,* : Mol Cell 6(3): 517-26.

Güldütuna, S. et al., 1993. *Cholic acid and ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. Changes in bile acid patterns and their correlation with liver function.,* : Eur J ClinPharmacol 45(3): 221-5.

Haas, D. et al., 2012. *Differential diagnosis in patients with suspected bile acid synthesis defects,* : World J Gastroenterol 18(10): 1067-76.

Hardie, L. J., 2008. *The Genotoxicity of Bile Acids.,* : Bile Acids: Toxicology and Bioactivity. G. Jenkins and L. J. Hardie. Cambridge (UK), Royal Society of Chemistry: 72-83.

Haugarvoll, K. et al., 2013. *MRI characterisation of adult onset alpha-methylacyl-coA racemase deficiency diagnosed by exome sequencing,* : Orphanet J Rare Dis 8: 1.

Herebian, D. & Mayatepek, E., 2011. *Inborn errors of bile acid metabolism and their diagnostic confirmation by means of mass spectrometry,* : Journal of Pediatric Sciences 3(1): e68 1-11.

Heubi, J. E., Balistreri, W. F. & Suchy, F. J., 1982. *Bile salt metabolism in the first year of life.,* : J Lab Clin Med 100(1): 127-36.

Heubi, J. E., Bove, K. E. & Setchell, K. D. R., 2017. *Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 65(3): 321-26.

Heubi, J. E. & Setchell, K. D. R., 2020. *Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 70(4): 423-29.

Heubi, J. E., Setchell, K. D. R. & Bove, K. E., 2007. *Inborn errors of bile acid metabolism.,* : Semin Liver Dis 27(3): 282-94.

Hong, J. et al., 2018. *Complete Recovery of Oxysterol 7α-Hydroxylase Deficiency by Living Donor Transplantation in a 4-Month-Old Infant: the First Korean Case Report and Literature Review,* : J Korean Med Sci 33(51): e324.

Horslen, S. P., Lawson, A. M., Malone, M. & Clayton, P. T., 1992. *3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency; effect of chenodeoxycholic acid therapy on liver histology.,* : J Inherit Metab Dis 15(1): 38-46.

Houten, S. M., Watanabe, M. & Auwerx, J., 2006. *Endocrine functions of bile acids.,* : Embo J 25(7): 1419-25.

Huidekoper, H. H., Vaz, F. M., Verrips, A. & Bosch, A. M., 2016. *Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment,* : Eur J Pediatr 175(1): 143-6.

Hulzebos, C. V. et al., 2004. *Cyclosporine A-induced reduction of bile salt synthesis associated with increased plasma lipids in children after liver transplantation.,* : Liver Transpl 10(7): 872-80.

Hulzebos, C. V. et al., 2001. *Measurement of parameters of cholic acid kinetics in plasma using a microscale stable isotope dilution technique: application to rodents and humans.,* : J Lipid Res 42(11): 1923-9.

Ichimiya, H. et al., 1991. *Bile acids and bile alcohols in a child with hepatic 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency: effects of chenodeoxycholic acid treatment.,* : J Lipid Res 32(5): 829-41.

Ichimiya, H. et al., 1990. *Treatment of chronic liver disease caused by 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency with chenodeoxycholic acid.,* : Arch Dis Child 65(10): 1121-4.

Incecik, F. & Mungan, N. O., 2019. *D-bifunctional Protein Deficiency: A Case Report of a Turkish Child,* : Ann Indian Acad Neurol 22(1): 119-121.

Ishibashi, S. et al., 1996. *Disruption of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene in mice. I. Postnatal lethality reversed by bile acid and vitamin supplementation,* : J Biol Chem 26;271(30):18017-23.

Itoh, M. et al., 2000. *Developmental and pathological expression of peroxisomal enzymes: their relationship of D-bifunctional protein deficiency and Zellweger syndrome,* : Brain Res 858(1): 40-7.

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.

Jacquemin, E. et al., 1994. *A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency.,* : J Pediatr 125(3): 379-84.

Jahnel, J. et al., 2017. *Attempt to Determine the Prevalence of Two Inborn Errors of Primary Bile Acid Synthesis: Results of a European Survey,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 64(6): 864-8.

Kakis, G. & Yousef, I. M., 1978. *Pathogenesis of lithocholate- and taurolithocholate-induced intrahepatic cholestasis in rats,* : Gastroenterology 75(4):595-607.

Kaye, M. D. et al., 1973. *Factors Affecting Plasma Clearance of [14C] Cholic Acid in Patients with Cirrhosis.,* : Clinical Science and Molecular Medicine 45: 147-61.

Keitel, V., Kubitz, R. & Häussinger, D., 2008. *Endocrine and paracrine role of bile acids,* : World J Gastroenterol 14(37): 5620-9.

Kimura, A. et al., 2021. *Bile Acid Synthesis Disorders in Japan: Long-Term Outcome and Chenodeoxycholic Acid Treatment,* : Dig Dis Sci doi: 10.1007/s10620-020-06722-4. Online ahead of print .

Kimura, A. et al., 2012. *Neonatal cholestasis with increased 3β-monohydroxy-Δ⁵ bile acids in serum and urine: not necessarily primary oxysterol 7α hydroxylase deficiency,* : Clin Chim Acta 413(19-20): 1700-4.

Klouwer, F. C. C. et al., 2019. *The cholic acid extension study in Zellweger spectrum disorders: Results and implications for therapy,* : J Inherit Metab Dis 42(2): 303-12.

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.

Kondo, K. H. et al., 1994. *Cloning and expression of cDNA of human delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase and substrate specificity of the expressed enzyme.,* : Eur J Biochem 219(1-2): 357-63.

Konkoľová, J. et al., 2015. *Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: First case reports from Slovakia,* : Gene 568(1): 61-8.

Koopman, B. J. et al., 1988b. *Determination of cholic acid and chenodeoxycholic acid pool sizes and fractional turnover rates by means of stable isotope dilution technique, making use of deuterated cholic acid and chenodeoxycholic acid.,* : Clin Chim Acta 175(2): 143-55.

Koopman, B. J. et al., 1988a. *Cerebrotendinous xanthomatosis: a review of biochemical findings of the patient population in The Netherlands,* : J Inherit Metab Dis 11(1):56-75.

Koopman, B. J., Wolthers, B. G., van der Molen, J. C. & Waterreus, R. J., 1985. *Bile acid therapies applied to patients suffering from cerebrotendinous xanthomatosis,* : Clin Chim Acta 152(1-2):115-22.

Landau, Y. E. et al., 2020. *Four patients with D-bifunctional protein (DBP) deficiency: Expanding the phenotypic spectrum of a highly variable disease,* : Mol Genet Metab Rep 25: 100631.

Lemonde, H. A. et al., 2003. *Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy.,* : Gut 52(10): 1494-9.

Lew, J. L. et al., 2004. *The farnesoid X receptor controls gene expression in a ligand- and promoter-selective fashion.,* : J Biol Chem 279(10): 8856-61.

Lieber, D. S. et al., 2014. *Next generation sequencing with copy number variant detection expands the phenotypic spectrum of HSD17B4-deficiency,* : BMC Med Genet 15: 30.

Lines, M. A. et al., 2014. *Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: three adults diagnosed by whole-exome sequencing,* : Neurology 82(11): 963-8.

Lu, T. T. et al., 2000. *Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors.,* : Mol Cell 6(3): 507-15.

Mandia, D. et al., 2019. *Cholic acid as a treatment for cerebrotendinous xanthomatosis in adults,* : J Neurol 266(8): 2043-50.

Matsukawa, T. et al., 2017. *Slowly progressive d-bifunctional protein deficiency with survival to adulthood diagnosed by whole-exome sequencing,* : J Neurol Sci 372: 6-10.

McMillan, H. J. et al., 2012. *Specific combination of compound heterozygous mutations in 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 4 (HSD17B4) defines a new subtype of D-bifunctional protein deficiency,* : Orphanet J Rare Dis 7: 90.

Mizumoto, H. et al., 2012. *Mild case of D-bifunctional protein deficiency associated with novel gene mutations,* : Pediatr Int 54(2): 303-4.

Mizuochi, T. et al., 2011. *Successful heterozygous living donor liver transplantation for an oxysterol 7α-hydroxylase deficiency in a Japanese patient,* : Liver Transpl 17(9): 1059-65.

Molho-Pessach, V. et al., 2012. *Homozygosity mapping identifies a bile acid biosynthetic defect in an adult with cirrhosis of unknown etiology,* : Hepatology 55(4): 1139-45.

Monte, M. J. et al., 2017. *ACOX2 deficiency: An inborn error of bile acid synthesis identified in an adolescent with persistent hypertransaminasemia,* : J Hepatol 66(3): 581-8..

Monte, M. J., Marin, J. J. G., Antelo, A. & Vazquez-Tato, J., 2009. *Bile acids: chemistry, physiology, and pathophysiology,* : World J Gastroenterol 15(7): 804-16.

Nakagawa, M. & Setchell, K. D., 1990. *Bile acid metabolism in early life: studies of amniotic fluid.,* : J Lipid Res 31(6): 1089-98.

Nakano, K. et al., 2001b. *D-bifunctional protein deficiency with fetal ascites, polyhydramnios, and contractures of hands and toes,* : J Pediatr 139(6):865-7.

Nascimento, J. et al., 2015. *D-bifunctional protein deficiency: a cause of neonatal onset seizures and hypotonia,* : Pediatr Neurol 52(5): 539-43.

Nie, S., Chen, G., Cao, X. & Zhang, Y., 2014. *Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management,* : Orphanet J Rare Dis 9: 179.

Okolicsanyi, L. et al., 1986. *The effect of drugs on bile flow and composition. An overview,* : Drugs 31(5):430-48.

Palermo, M. et al., 2008. *Human Delta4-3-oxosteroid 5beta-reductase (AKR1D1) deficiency and steroid metabolism.,* : Steroids 73(4): 417-23.

Patni, N. & Wilson, D. P., updated 2020. *Cerebrotendinous Xanthomatosis,* : South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2020.

Paton, B. C. & Pollard, A. N., 2000. *Molecular changes in the D-bifunctional protein cDNA sequence in Australasian patients belonging to the bifunctional protein complementation group,* : Cell Biochem Biophys 32 Spring: 247-51.

Pauli-Magnus, C., Meier, P. J. & Stieger, B., 2010. *Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy,* : Semin Liver Dis 30(2): 147-59.

Perwaiz, S. et al., 2001. *Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry.,* : J Lipid Res 42(1): 114-9.

Pierce , S. B. et al., 2010. *Mutations in the DBP-deficiency protein HSD17B4 cause ovarian dysgenesis, hearing loss, and ataxia of Perrault Syndrome,* : Am J Hum Genet 87(2):282-8.

Pierre, G. et al., 2008. *Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy,* : J Inherit Metab Dis 31 Suppl 2: S241-5.

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.

Pullinger, C. R. et al., 2002. *Human cholesterol 7alpha-hydroxylase (CYP7A1) deficiency has a hypercholesterolemic phenotype,* : J Clin Invest 110(1): 109-17.

Riello, L. et al., 2010. *Titration of bile acid supplements in 3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency.,* : J pediatr Gastroenterol Nutr 50(6): 655-60.

Rinawi, F. et al., 2015. *Fat malabsorption due to bile acid synthesis defect,* : Isr Med Assoc J 17(3):190-2.

Ross, P. E., 2008. *Bile-Acid Physiology and Measurement.,* : Bile Acids: Toxicology and Bioactivity. G. Jenkins and L. J. Hardie. Cambridge (UK), Royal Society of Chemistry: 14-47.

Russell, D. W., 2003. *The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis,* : Annu Rev Biochem 72: 137-74.

Salen, G. & Steiner, R. D., 2017. *Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX),* : J Inherit Metab Dis 40(6): 771-81.

Savage, L. et al., 2020. *Rapid whole-genome sequencing identifies a homozygous novel variant, His540Arg, in HSD17B4 resulting in D-bifunctional protein deficiency disorder diagnosis,* : Cold Spring Harb Mol Case Stud 6(6): a005496.

Schwarz, M. et al., 1996. *Disruption of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene in mice. II. Bile acid deficiency is overcome by induction of oxysterol 7alpha-hydroxylase,* : J Biol Chem 271(30): 18024-31.

Schwarz, M. et al., 2000. *The bile acid synthetic gene 3beta-hydroxy-Delta(5)-C(27)-steroid oxidoreductase is mutated in progressive intrahepatic cholestasis,* : J Clin Invest 106(9):1175-84.

Seedorf, U. et al., 1994. *Sterol carrier protein X is peroxisomal 3-oxoacyl coenzyme A thiolase with intrinsic sterol carrier and lipid transfer activity,* : J Biol Chem 269(33): 21277-83.

Seki, Y. et al., 2013. *Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1 (AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment,* : J Inherit Metab Dis 36(3): 565-73.

Setchell, K. D. R., et al., 1990. *Chronic hepatitis in 10year-old due to an inborn error in bile acid synthesis-diagnosis and treatment with oral bile acid.,* : Gastroenterology 98(5): A631 (abstr.).

Setchell, K. D. R., et al., 1991. *Oral bile acid therapy in the treatment of inborn errors in bile acid synthesis associated with liver disease.,* : Bile acids as therapeutic agents. From basic science to dinical practice. G. Paumgartner, A. Stiehl and W. Gerok. Boston, KIuwer Academic: 367-73.

Setchell, K. D. & Heubi, J. E., 2006. *Defects in bile acid biosynthesis--diagnosis and treatment.,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 43 Suppl 1: S17-22.

Setchell, K. D. R., 2004. *Defects in bile acid synthesis - specific and treatable causes of metabolic liver disease.,* : Bile Acid Biology and Its Therapeutic Implications: Proceedings of the Falk Symposium 141 (XVIII International Bile Acid Meeting) Held in Stockholm, Sweden, June 18-19 2004. G. Paumgartner, D. Keppler, U. Leuschner and A. Stiehl, Springer: 3-16.

Setchell, K. D. R., 2014. *Disorders of bile acid synthesis and metabolism.* ed. : Metabolic liver disease, section 4,chapter 33; 567-86.

Setchell, K. D. R. et al., 2005. *Bioequivalence of a new liquid formulation of ursodeoxycholic acid (Ursofalk suspension) and Ursofalk capsules measured by plasma pharmacokinetics and biliary enrichment,* : Aliment Pharmacol Ther 21(6):709-21.

Setchell, K. D. R. et al., 2003. *Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanoic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy,* : Gastroenterology 124(1): 217-32.

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.,* : F. J. Suchy, R. J. Sokol and W. F. Balistreri. Cambridge Cambridge University Press: 736-66.

Setchell, K. D. et al., 1998. *Identification of a new inborn error in bile acid synthesis: mutation of the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene causes severe neonatal liver disease,* : J Clin Invest 102(9):1690-703.

Setchell, K. D. et al., 1988. *Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis. A new inborn error in bile acid synthesis.,* : J Clin Invest 82(6): 2148-57.

sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008. *Chenofalk (Chenodeoxycholic Acid 250 mg) - Summary of Product Characteristics.,* Germany: .

Stamp, D. & Jenkins, G., 2008. *An Overview of Bile-Acid Synthesis, Chemistry and Function. Bile Acids: Toxicology and Bioactivity,* : G. Jenkins and L. J. Hardie. Cambridge (UK), Royal Society of Chemistry: 1-13.

Stellaard, F., Sackmann, M., Sauerbruch, T. & Paumgartner, G., 1984. *Simultaneous determination of cholic acid and chenodeoxycholic acid pool sizes and fractional turnover rates in human serum using 13C-labeled bile acids.,* : J Lipid Res 25(12): 1313-9.

Stieger, B. et al., 1997. *Differential interaction of bile acids from patients with inborn errors of bile acid synthesis with hepatocellular bile acid transporters.,* : Eur J Biochem 244(1): 39-44.

Stiles, A. R., McDonald, J. G., Bauman, D. R. & Russell, D. W., 2009. *CYP7B1: one cytochrome P450, two human genetic diseases, and multiple physiological functions,* : J Biol Chem 284(42): 28485-9.

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.

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

Suzuki, Y. et al., 1997. *D-3-hydroxyacyl-CoA dehydratase/D-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase bifunctional protein deficiency: a newly identified peroxisomal disorder,* : Am J Hum Genet 61(5): 1153-62.

Tauber, G. et al., 1996. *Feedback regulation of bile acid synthesis measured by stable isotope kinetics in humans.,* : Eur J Gastroenterol Hepatol 8(1): 23-31.

Thomas, L. A., 2008. *The Role of Bile Acids in Cholesterol-Rich Gallstione Formation.,* : Bile Acids: Toxicology and Bioactivity. G. Jenkins and L. J. Hardie. Cambridge (UK), Royal Society of Chemistry: 141-56.

Tong, J. L. et al., 2008. *Association between fecal bile acids and colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies.,* : Yonsei Med J 49(5): 792-803.

Toouli, J., Jablonski, P. & Watts, J. M., 1975. *Gallstone dissolution in man using cholic acid and lecithin.,* : Lancet 2(7945): 1124-6.

Ueki, I. et al., 2008b. *SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta-steroid 5beta-reductase deficiency.,* : J Gastroenterol Hepatol 24(5):776-85.

Ueki, I. et al., 2008a. *Neonatal cholestatic liver disease in an Asian patient with a homozygous mutation in the oxysterol 7alpha-hydroxylase gene,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 46(4):465-9.

van Grunsven, E. G. et al., 1998. *Peroxisomal D-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: resolution of the enzyme defect and its molecular basis in bifunctional protein deficiency,* : Proc Natl Acad Sci U S A 95(5): 2128-33.

Vanderpas, J. B. et al., 1987. *Malabsorption of liposoluble vitamins in a child with bile acid deficiency.,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 6(1): 33-41.

Vilarinho, S. et al., 2016. *ACOX2 deficiency: A disorder of bile acid synthesis with transaminase elevation, liver fibrosis, ataxia, and cognitive impairment,* : Proc Natl Acad Sci U S A 113(40): 11289-93.

von Bahr, S. et al., 2005. *Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 40 (4): 481-6.

Wanders, R. J. A. et al., 2007. *The peroxisomal ABC transporter family,* : Pflugers Arch 453(5): 719-34.

Waterreus, R. J., Koopman, B. J., Wolthers, B. G. & Oosterhuis, H. J., 1987. *Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a clinical survey of the patient population in The Netherlands,* : Clin Neurol Neurosurg 89(3):169-75.

Witzleben, C. L., Piccoli, D. A. & Setchell, K., 1992. *A new category of causes of intrahepatic cholestasis.,* : Pediatr Pathol 12(2): 269-74.

Woollett, L. A. et al., 2004. *Cholic acid supplementation enhances cholesterol absorption in humans.,* : Gastroenterology 126(3): 724-31.

Wu, Z., Martin, K. O., Javitt, N. B. & Chiang, J. Y., 1999. *Structure and functions of human oxysterol 7alpha-hydroxylase cDNAs and gene CYP7B1,* : J Lipid Res 40(12): 2195-203..

Yamato, Y. et al., 2001. *3beta-hydroxy-delta5 -C27-steroid dehydrogenase deficiency: diagnosis and treatment,* : J Paediatr Child Health 37(5): 516-9.

Zhang, M.-H.et al., 2019. *Δ4-3-oxosteroid-5β-reductase deficiency: Responses to oral bile acid therapy and long-term outcomes,* : World J Gastroenterol 25(7): 859-69.