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）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1　緒言

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

株式会社レクメド

目次

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表....4
2.6.1 緒言....4
2.6.1.1 薬理学的分類及び構造....4
2.6.1.2 予定する効能・効果、用法・用量....5
2.6.1.3 参照文献....6

図表目次

図 2.6.1-1: コール酸の構造....4

略語一覧

3β-HSD	3β-hydroxy-Δ^5-C_{27}-steroid oxidoreductase
Δ^4-3-oxoR	Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase
BA	bile acid
CAS	Chemical Abstracts Service
ESI-LC-MS/MS	Electrospray Ionization Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry
FAB-MS	Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry
GC-MS	Gas Chromatography Mass Spectrometry

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

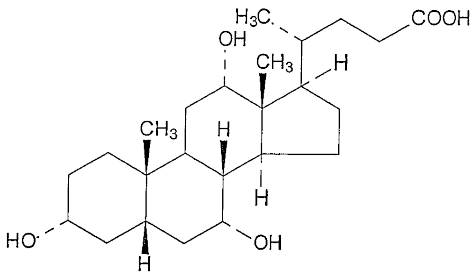
2.6.1　緒言

2.6.1.1　薬理学的分類及び構造

コール酸（3α,7α,12α,-trihydroxy-5β-cholan-24-oic Acid、CAS No. 81-25-4、Orphacol®）は胆汁酸（BA）の一種である。胆汁酸はその構造からステロールに該当する。コール酸の構造上の特徴を図 2.6.1-1 に示す。一次胆汁酸であるコール酸及びケノデオキシコール酸は、肝細胞内でコレステロールから生合成される。ヒトをはじめとする哺乳類では、一次胆汁酸及びその代謝産物である二次胆汁酸のほか、グリシン及びタウリンとの抱合体が内因性分子である。胆汁酸は、胆汁の重要な機能成分である。

構造式：

図 2.6.1-1: コール酸の構造



分子式：$C_{24}H_{40}O_5$

分子量：408.58

キラリティー／立体化学：メルクインデックス 12 版、p.369、No 2258 によると、コール酸の比旋光度は+20°である。

胆汁は、有機化合物及び無機化合物の水溶液である。胆汁酸、ビリルビン、コレステロール及びリン脂質が主な有機成分である。胆汁にはナトリウム、カリウム、塩化物、炭酸水素塩のほか、少量のタンパク質も含まれる。抱合型胆汁酸の毛細胆管への通過が、胆汁形成を促進する主な因子である。胆汁は胆管を通って集められ、胆嚢に貯蔵され、食物の通過に反応して十二指腸に放出される。

胆汁分泌は、食物脂肪及び脂溶性ビタミンの消化及び腸管吸収を可能にすることから肝臓の必須の機能であり、コレステロール恒常性に寄与し、腎排泄されにくい内因性及び外因性の難水溶性有機化合物の排泄を可能にする。

結腸では、抱合一次胆汁酸の脱抱合が細菌酵素の作用を介して起こり、遊離胆汁酸が産生される。さらに、細菌叢の酵素作用により、分子上の第 7 炭素原子から水酸基を除去することで、一次胆汁酸が二次胆汁酸に変換される。これを引き起こす特異的酵素は 7α-dehydroxylase であり、コール酸及びケノデオキシコール酸からそれぞれデオキシコール酸（DCA）及びリトコール酸（LCA）を産生する。その後、これらの二次胆汁酸は空腸で吸収され、門脈に入り、肝臓に到達し、そこで新しい一次胆汁酸に加わる。すべての胆汁酸は、肝臓でグリシン及びタウリンに（再）抱合され、分泌されてから胆嚢で貯蔵される。このような胆汁酸の再利用は腸肝循環として知られており、ヒトでは食物摂取に応じて 1 日 10 回起こることもある。胆汁酸プールの約 5%は再循環を免れ、コレステロールからの *de novo* 合成に置き換わる。この過程は、一次胆汁酸の合成の律速酵素に対する複雑な負のフィードバックによって調節されている。一次胆汁酸の生合成は、コレステロール異化の主要経路である。

コール酸を含む胆汁酸は、界面活性剤の特性をもつ両親媒性分子である。この特徴のため、特に消化管の粘膜細胞に対して細胞毒性を示すことがある。水溶液中の胆汁酸は自発的に凝集してミセルを形成するほか、消化中では脂質生成物と混合し、混合ミセルを形成して吸収を高める。

数十年にわたり幅広い治療用途で様々な種類の胆汁酸製剤が使用されてきているほか、漢方薬の成分にもみられる (Hagey, et al., 1993)。さらに、コール酸は、食品添加物（卵白用乳化剤）として使用されており、食品報告書及び出版物からデータが入手可能である (FAO, 1966), (CFSAN/Office of Food Additive Safety, 2006)。

目標とする適応症は、一部の一次胆汁酸合成の先天性異常に対する治療である。このような酵素欠損患者で不足している物質のコール酸を経口投与すると、胆汁酸生合成を律速する酵素 cholesterol 7α-hydroxylase をダウンレギュレートすることによって毒性のある胆汁酸代謝産物の産生が阻害される。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、脂溶性ビタミン及び脂肪の吸収を促進することにより、成長を改善する。

2.6.1.2 予定する効能・効果、用法・用量

本申請は、先天性一次胆汁酸合成異常症の治療におけるコール酸（Orphacol®）の日本での承認取得を目的としている。先天性一次胆汁酸合成異常症は、合成経路に関与する酵素（以下の酵素を含むがこれらに限定しない）のいずれか一つの欠損によって起こり得る。欠損する酵素によって以下の病型に分類される。いずれの欠損症も極めてまれな遺伝性疾患である。

- 3β-hydroxy-Δ^5-C27steroid oxidoreductase (3β-HSD) deficiency
- Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase (Δ^4-3-oxoR) deficiency.
- Oxysterol 7α-hydroxylase（CYP7B1）deficiency
- Cholesterol 7α-hydroxylase（CYP7A1）deficiency
- Sterol 27-hydroxylase deficiency (Cerebrotendinous xanthomatosis)
- ATP-binding cassette D3 (ABCD3) deficiency
- Alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR) deficiency
- Acyl CoA Oxidase 2 (ACOX2) deficiency

- D-bifunctional protein (DBP) deficiency
- Sterol carrier protein X (SCPx) deficiency

これら欠損症は常染色体劣性遺伝病に該当し、いずれも一次胆汁酸合成が欠如しているか、著しく損なわれている。

十分な量の正常な（胆汁分泌の）一次胆汁酸の合成ができないと、異常な原発性肝毒性胆汁酸代謝物及び胆汁うっ滞性胆汁酸代謝物の産生が増加することによって胆汁うっ滞及び肝障害が生じる (Clayton, et al., 1987), (Setchell, et al., 1988), (Stieger, et al., 1997), (Setchell & O'Connell, 2007)。一次胆汁酸の経口投与による治療は、両病態を治療するための合理的なアプローチである。実際、一次胆汁酸療法、特にコール酸療法の有効性はいくつかの報告で明確に示されている（2.7.3 項）。

申請する患者集団には小児及び成人である。コール酸の 1 日用量は 5～15 mg/kg の範囲とし、原則として 500 mg を超えないこと。この最大用量は、健康な成人の 1 日当たりの一次胆汁酸産生量に相当する。コール酸投与量の選択に際しては患者ごとに経験的に決定するものとし、FAB-MS、GC-MS 又は ESI-LC-MS/MS 血清中及び尿中コール酸及び異常胆汁酸レベル並びに生化学検査による肝機能パラメータのモニタリングを行い、異常胆汁酸の消失に伴う投与量の漸減を行う等の調整を行うことを基本とする。オファコルカプセルは、コール酸 50 mg の硬カプセルとして投与する。現在のところ、これら欠損症の根治治療法がないため、治療は幼児期に開始され、生涯にわたり継続する見込みである。

先天性胆汁酸合成異常症の治療に対して、コール酸が長期にわたって使用されている臨床経験があるほかコール酸の使用が十分に確立されていることを踏まえ、コール酸の非臨床評価は公開されているデータのレビューを土台とすることとし、以降の非臨床的データの概要に内容を提示する。

2.6.1.3 参照文献

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

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.

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

Hagey, L. R. et al., 1993. *Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores.,* : J Lipid Res 34(11): 1911-7.

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., 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.

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.