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）

2.7.　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

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

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 分析法 5
2.7.1.2.1 分析方法（測定原理） 5
2.7.1.2.2 分析項目 5
2.7.1.3 標準物質及び試薬 5
2.7.1.4 分析方法 6
2.7.1.4.1 検量線作成用標準溶液の調整 6
2.7.1.4.2 分析用試料の調整 6
2.7.1.4.3 LC/ESI-MS/MS の分析条件 7
2.7.1.5 データ処理 7
2.7.1.6 個々の試験結果の要約 11
2.7.1.7 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.8 付録 12
2.7.1.9 参考文献 13

2.7　臨床概要

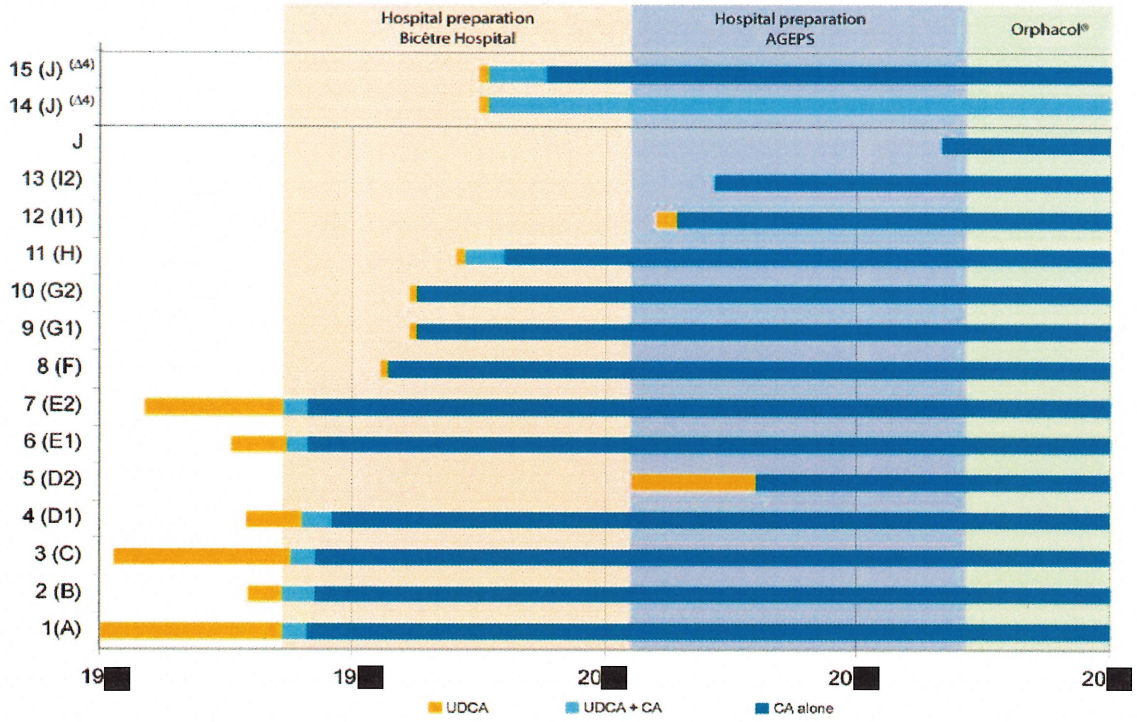
2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

オファコルカプセル 50 mg 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ビセートル病院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 (Potin, et al., 2001)。

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 AGEPS から供給された（図 2.7.1-1）。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。

図 2.7.1-1 時系列グラフ：Bicêtre Hospital でのコール酸による患者の治療



Data from (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009); E. Jacquemin, personal communication. Compare also with Table 2.7.3.2-5 and Table 2.7.3.2-2. UDCA: ursodeoxycholic acid, CA: cholic acid.

また、Cincinnati Children's Hospital Medical Center（Cincinnati、OH、米国）の Setchell 研究グループが取得した FDA の IND 承認下で、3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症を含む胆汁酸合成異常を有する患者の治療に用いられたコール酸の供給元は Dr.Falk Pharma 社（ドイツ・フライブルグ）であった (Setchell & Heubi, 2006)。米国の患者の治療に用いられたコール酸の剤形の特性に関する情報は文献に記載されていない。

英国の Clayton 研究グループ (Clayton, et al., 1996), (Lemonde, et al., 2003)及び日本で報告された患者の治療 (Kobayashi, et al., 2000)の論文においてコール酸の供給元、投与量に関する情報はない。

本申請の対象となる製剤は、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。コール酸の供給元は[redacted]社（[redacted]）である。

IEBAS の治療を目的としたコール酸に関して、バイオアベイラビリティ、生物学的同等性、in vivo-in vitro 相関性、生体試料中薬物濃度に関する試験等の生物薬剤学試験は実施していないうえ、そのような試験は不要であると考えられる。分析法に関する説明は文献に記載されている。コール酸は体重 1 kg あたり 5〜15 mg/日の用量で経口投与が開始されるが (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009)、適切な分析法で測定した尿中の異常代謝物の減少又は消失や肝機能検査に基づく生化学的反応に応じて適宜用量を調節する。個々の患者の代謝反応に基づいて用量が個別に決定、維持されることから、文献で用いられている原薬の供給元や剤形の差によって起こりうるバイオアベイラビリティの差は重要ではない。この用量調節法は SPC でも推奨されている。オファコルカプセル 50 mg の組成を以下の表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 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	欧州薬局方* 0150 条
・ゼラチン	Qsp [redacted]%		カプセル主成分	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。オファコルカプセル 50 mg は服用後[redacted]分で[redacted]%以上溶解する（3.2.P.5.1 項）。

2.7.1.2　分析法

2.7.1.2.1　分析方法（測定原理）

国内第Ⅲ相試験における胆汁酸濃度の測定では、LC/MS/MS（LC-ESI-MS/MS）による各胆汁酸の分画分析を行い (Muto, et al., 2012) (Murai, et al., 2013)、各測定項目に該当する各分画の値を合算し Sub Total として算出した（表 2.7.1-4）。

2.7.1.2.2　分析項目

国内第Ⅲ相試験において測定した胆汁酸を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 測定項目

項目名	検査媒体及び報告単位
コール酸（CA）	尿（mmol/mol Cr）及び血清（μmol/L）
ケノデオキシコール酸（CDCA）	尿（mmol/mol Cr）及び血清（μmol/L）
デオキシコール酸（DCA）	尿（mmol/mol Cr）及び血清（μmol/L）
リトコール酸（LCA）	尿（mmol/mol Cr）及び血清（μmol/L）
3β-hydroxy-Δ^5-bile acids	尿（mmol/mol Cr）及び血清（μmol/L）
3-oxo-Δ^4-bile acids	尿（mmol/mol Cr）及び血清（μmol/L）

2.7.1.3　標準物質及び試薬

分析に使用した標準物質及び試薬を表 2.7.1-3 に記載する。

表 2.7.1-3 標準物質及び試薬

標準物質名
cholic acid(CA).
glycocholic acid(GCA)
taurocholic acid (TCA)
chenodeoxycholic acid (CDCA),
glycochenodeoxycholic acid (GCDCA)
taurochenodeoxycholic acid (TCDCA
ursodeoxycholic acid (UDCA)
glycoursodeoxycholic acid (GUDCA)
tauroursodeoxycholic acid (TUDCA)
lithocholic acid (LCA)
glycolithocholic acid (GLCA)
taurolithocholic acid (TLCA)
deoxycholic acid (DCA)
taurodeoxycholic acid (TDCA)
hyocholic acid (HCA)
glycohyocholic acid (GHCA)
taurohyocholic acid (THCA)
[2,2,4.4-d_4]-CA(d_4-CA. internal standard (IS) for unconjugated bile acids)
[2.2.4.4-d_4]-GCA (d_4-GCA.IS for glycine conjugated bile acids),
[2,2,4,4-d_4]-TCA (d_4-TCA, IS for taurine conjugated and double conjugated bile acids)
[2,2,3,4,4-d_5]-CDCA-3S (d_5-CDCA-3S, IS for 3-sulfated bile acids)

[2,2,3,4,4-d_5]-GCDCA-3S (d_5-GCDCA-3S, IS for and glyco 3-sulfated bile acids)
[2,2,3,4,4-d_5]-TCDCA-3S (d_5-TCDCA-3S, IS for and tauro 3-sulfated bile acids)
The 3-sulfates for the following bile acids CA. CDCA, UDCA, DCA, LCA. GCA. GCDCA. GUDCA. GDCA. GLCA. TCA. TCDCA. TUDCA. TDCA, and TLCA
unsaturated bile acids with the 3-oxo-Δ4- configuration in the steroid nucleus for CA. GCA. TCA. CDCA, GCDCA, TCDCA.
試薬名
Ethanol (HPLC grade)
Methanol (LC/MS grade)
water (LC/MS grade)
Acetonitrile (LC/MS grade)
ammonium acetate (analytical grade)
Formic acid (analytical grade)

2.7.1.4　分析方法

2.7.1.4.1　検量線作成用標準溶液の調整

胆汁酸 stock 溶液は、各胆汁酸約 2 mg を精秤し、濃度が 10 μmol/mL になるようにエタノールで溶解して調整、-20℃で保存した。検体分析時に、これらの stock 溶液を等量混合し、50%エタノールで希釈して 6 点（10、30、100、300、1000 及び 3000 pmol/mL）の検量線作成用標準液を調製した。調整の際には、各標準液には内標濃度が 100 pmol/ml になるよう加えておく。

＊検量線作成用標準液は分析用ガラス試料瓶に入れ-20℃の条件で 3 ヶ月間、4℃の条件で 4 週間安定である。

2.7.1.4.2　分析用試料の調整

1) 血清

血清 0.05 mL に 90%エタノール 0.45 mL と IS 20 μL (d_4-CA, d_4-GCA,d_4-TCA, d_5-CDCA-3S, d_5-GCDCA-3S, d_5-TCDCA-3S 各 1 nmol/mL)を加え、ボルテックスミキサーにて 30 秒間撹拌後 5 分間静置する。遠心分離機による 10 分間の遠心分離後、上清を新しいガラスチューブに移し、減圧濃縮遠心機を用いて蒸発乾固させる。蒸発乾固物に 500 μl の蒸留水を加え、超音波洗浄機にセットし 30 秒間かけて沈殿物を溶解させる。この溶解液を、あらかじめメタノール 1 mL 続いて蒸留水 3 mL で洗浄してある固相カラム（Bond Elut C18, 1 mL, 100 mg）にアプライし、溶解液全てが固相カラム内に移った後、蒸留水 1 mL で洗浄、そして 90%エタノール溶液で溶離液をガラスチューブに回収する。本液を減圧濃縮遠心機にて蒸発乾固後、50%エタノール溶液 200 μl で溶解して、LC/ESI-MS/MS 分析用試料液とした。沈殿物をミリポアフィルターで取り除いた液体 10 μL を LC-ESI-MS/MS 装置に直接注入した。

2) 尿

尿 0.05 mL に蒸留水 0.45 mL と IS 20 μL (d_4-CA, d_4-GCA,d_4-TCA, d_5-CDCA-3S, d_5-GCDCA-3S, d_5-TCDCA-3S 各 1 nmol/mL)を加え、ボルテックスミキサーにて 5 秒間撹拌する。以下、血清の項の Bond Elut C18 による精製と同様の操作を行い、LC/ESI-MS/MS 分析用試料液とした。

2.7.1.4.3　LC/ESI-MS/MS の分析条件

試料は、オートサンプラーNexera X2 SIL-30AC を用いて 5 μl を注入した。

分離カラムは、InertSustain C18 (150 mm × 2.1 mm ID, 3 μm particle size; GL Sciences Inc. Tokyo Japan)を用い、オーブン温度を 40℃に設定した。溶離液は、A 液：5 mM 酢酸アンモニウム液（0.01%ギ酸を含む）と B 液：アセトニトリルを使用した。流量は 0.25 mL/min で一定に保ち、濃度勾配法を利用した。濃度勾配の組成と時間は、A 液：B 液 (82:18, v/v) for 0.5 min, (78:22, v/v) for 0.5-2 min, (72:28, v/v) for 2-23 min, (62:38, v/v) for 23-38 min, (46:54, v/v) for 38-49 min, (5:95, v/v) for 49-58 min, (5:95, v/v) for 58-60 min, (82:18, v/v) for 60-60.1 min, and (82:18, v/v) for 60.1-66 min. 1 検体の分析時間は、66 分である。

質量分析のパラメーターは、次の通りである。

spray voltage; 3,000 V, heating block temperature; 400°C, nebulizing gas flow; 3 L/min, drying gas flow; 10 L/min, heating gas flow; 10 L/min, interface temperature 300°C, collision gas (argon) pressure; 270 kPa collision energy; 10-60 eV, all in the negative ion MRM mode.

2.7.1.5　データ処理

検体の定量は、島津製作所のソフトウエア LabSolutions Insight GCMS LCMS software にて、対象化合物ごとのピークの同定と面積値の算出を行い、ノーマライズ等の処理はマイクロソフト社製表計算ソフト Excel を用いた。

目的とする分析項目（CA、CDCA、DCA、LCA、3β-hydroxy-Δ^5-bile acids、及び 3-oxo-Δ^4-bile acids）値は、各項目に該当する各分画（表 2.7.1-4）の値を合算し Sub Total として表示した。また、総胆汁酸濃度（各分画の合計値）に対する各分画の比率（%）を算出した。

表 2.7.1-4 目的とする分析項目と各分画との対応表

	各分画	目的とする分析項目
Total Bile Acids	GCA	CA
	TCA	
	CA	
	GCA3S	
	TCA3S	
	CA3S	
	GCDCA	CDCA
	TCDCA	
	CDCA	
	GCDCA3S	
	TCDCA3S	
	CDCA3S	
	GUDCA	
	TUDCA	
	UDCA	
	GUDCA3S	
	TUDCA3S	
	UDCA3S	
	GUDCA7NAG	
	TUDCA7NAG	
	UDCA7NAG	
	GDCA	DCA
	TDCA	
	DCA	
	GDCA3S	
	TDCA3S	
	DCA3S	
	GLCA	LCA
	TLCA	
	LCA	
	GLCA3S	
	TLCA3S	
	LCA3S	
	GHCA	
	THCA	
	HCA	
	G-Δ5-3β,7α,12α-(OH)3	3β-hydroxy-Δ^5-bile acids
	T-Δ5-3β,7α,12α-(OH)3	
	Δ5-3β,7α,12α-(OH)3	
	G-Δ5-3β,7α,12α-(OH)3-3-S	
	T-Δ5-3β,7α,12α-(OH)3-3-S	
	Δ5-3β,7α,12α-(OH)3-3-S	
	G-Δ5-3β,7α-(OH)2	
	T-Δ5-3β,7α-(OH)2	
	Δ5-3β,7α-(OH)2	
	G-Δ5-3β,7α-(OH)2-3-S	
	T-Δ5-3β,7α-(OH)2-3-S	
	Δ5-3β,7α-(OH)2-3-S	
	G-Δ5-3β-OH	
	T-Δ5-3β-OH	
	Δ5-3β-OH	
	G-Δ5-3β-OH-3-S	
	T-Δ5-3β-OH-3-S	
	Δ5-3β-OH-3-S	
	Δ5-3β,12α-(OH)2	
	Δ5-3β,7β-(OH)2	
	GCA-Δ4-3-one	3-oxo-Δ^4-bile acids
	TCA-Δ4-3-one	
	CA-Δ4-3-one	
	GCDCA-Δ4-3-one	
	TCDCA-Δ4-3-one	
	CDCA-Δ4-3-one	
	CA-Δ4,6-3-one	
	CDCA-Δ4,6-3-one	

表 2.7.1-5 略語対照表

Abbreviations	Chemical name
GCA	Glycocholic acid
TCA	Taurocholic acid
CA	Cholic acid
GCDCA	Glycochenodeoxycholic acid
TCDCA	Taurochenodeoxycholic acid
CDCA	Chenodeoxycholic acid
GUDCA	Glycoursodeoxycholic acid
TUDCA	Tauroursodeoxycholic acid
UDCA	Ursodeoxycholic acid
GDCA	Glycodeoxycholic acid
TDCA	Taurodeoxycholic acid
DCA	Deoxycholic acid
GLCA	Glycolithocholic acid
TLCA	Traurolithocholic acid
LCA	Lithocholic acid
GHCA	Glycohyocholic acid
THCA	Taurohyocholic acid
HCA	Hyocholic acid
GCA-Δ^4-3-one	Glyco 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid
TCA-Δ^4-3-one	Tauro 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid
CA-Δ^4-3-one	7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid
GCDCA-Δ^4-3-one	Glyco 7α-hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid
TCDCA-Δ^4-3-one	Tauro 7α-hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid
CDCA-Δ^4-3-one	7α-Hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid
CCA-$\Delta^{4,6}$-3-one	12α-Hydroxy-3-oxo-4,6-choladienoic acid
CDCA-$\Delta^{4,6}$-3-one	3-Oxo-4,6-choladienoic acid
G-norCA	Glyconorcholic acid
T-norCA	Tauronorcholic acid
norCA	Norcholic acid
GCA3S	Glycocholic acid 3-sulfate
TCA3S	Tauro-cholic acid 3-sulfate
CA3S	Cholic acid 3-sulfate
GCDCA3S	Glycochenodeoxycholic acid 3-sulfate
TCDCA3S	Taurochenodeoxycholic acid 3-sulfate
CDCA3S	Chenodeoxycholic acid 3-sulfate
GUDCA3S	Glycoursodeoxycholic acid 3-sulfate
TUDCA3S	Tauroursodeoxycholic acid 3-sulfate
UDCA3S	Ursodeoxycholic acid 3-sulfate
GUDCA-7NAG	Glycoursodeoxycholic acid 7-N-acetylglucosaminide
TUDCA-7NAG	Tauroursodeoxycholic acid 7-N-acetylglucosaminide
UDCA-7NAG	Ursodeoxycholic acid 7-N-acetylglucosaminide
GDCA3S	Glycodeoxycholic acid 3-sulfate
TDCA3S	Taurodeoxycholic acid 3-sulfate
DCA3S	Deoxycholic acid 3-sulfate
GLCA3S	Glycolithocholic acid 3-sulfate

TLCA3S	Taurolithocholic acid 3-sulfate
LCA3S	Lithocholic acid 3-sulfate
GCA-1β-ol	Glyco 1β,3α,7α,12α-tetrahydroxy-5β-cholanoic acid
TCA-1β-ol	Tauro 1β,3α,7α,12α-tetrahydroxy-5β-cholanoic acid
CA-1β-ol	1β,3α,7α,12α-Tetrahydroxy-5β-cholanoic acid
GCA-6α-ol	Glyco 3α,6α,7α,12α-tetrahydroxy-5β-cholanoic acid
TCA-6α-ol	Tauro 3α,6α,7α,12α-tetrahydroxy-5β-cholanoic acid
CA-6α-ol	3α,6α,7α,12α-Tetrahydroxy-5β-cholanoic acid
CDCA-1β-ol	1β,3α,7α-Trihydroxy-5β-cholanoic acid
G-Δ^5-3β,7α,12α-triol	Glyco 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid
T-Δ^5-3β,7α,12α-triol	Tauro 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid
Δ^5-3β,7α,12α-triol	3β,7α,12α-Trihydroxy-5-cholenoic acid
G-Δ^5-3β,7α,12α-triol-3S	Glyco 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid 3-sulfate
T-Δ^5-3β,7α,12α-triol-3S	Tauro 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid 3-sulfate
Δ^5-3β,7α,12α-triol-3S	3β,7α,12α-Trihydroxy-5-cholen-24-oic acid 3-sulfate
G-Δ^5-3β,7α-diol	Glyco 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid
T-Δ^5-3β,7α-diol	Tauro 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid
Δ^5-3β,7α-diol	3β,7α-Dihydroxy-5-cholenoic acid
G-Δ^5-3β,7α-diol-3S	Glyco 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 3-sulfate
T-Δ^5-3β,7α-diol-3S	Tauro 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 3-sulfate
Δ^5-3β,7α-diol-3S	3β,7α-Dihydroxy-5-cholenoic acid 3-sulfate
G-Δ^5-3β-ol	Glyco 3β-hydroxy-5-cholenoic acid 3-sulfate
T-Δ^5-3β-ol	Tauro 3β-hydroxy-5-cholenooic acid 3-sulfate
Δ^5-3β-ol	3β-Hydroxy-5-cholenoic acid 3-sulfate
G-Δ^5-3β-ol-3S	3β-hydroxy-5-cholenoyl-glycine 3-sulfate
T-Δ^5-3β-ol-3S	3β-hydroxy-5-cholenoyl-taurine 3-sulfate
Δ^5-3β-ol-3S	3β-hydroxy-5-cholenoic acid 3-sulfate
Δ^5-3β,12α-diol	3β,12α-dihydroxy-5-cholenoic acid
Δ^5-3β,7β-diol	3β,7β-dihydroxy-5-cholenoic acid

2.7.1.6 個々の試験結果の要約

生物薬剤学試験は実施されていない。

2.7.1.7 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.8 付録

該当なし。

2.7.1.9 参考文献

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.

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.

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.

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.

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.

Murai, T. et al., 2013. *Determination of 3β-hydroxy-Δ5-bile acids and related compounds in biological fluids of patients with cholestasis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry,* : J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 923-924: 120-7.

Muto, A. et al., 2012. *Detection of Δ4-3-oxo-steroid 5β-reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids,* : J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 900: 24-31.

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

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