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

2.7.2　臨床薬理の概要

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

2.7.2 臨床薬理の概要 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験 7
2.7.2.2.1.1 【血漿蛋白結合試験】 7
2.7.2.2.1.1.1 (Burke, et al., 1971): “The binding of cholic acid and its taurine conjugate to serum proteins” 7
【ヒト体液中のコール酸含有量を検討した試験】 8
2.7.2.2.1.1.2 (Angelin, et al., 1978):: “Individual serum bile acid concentrations in normo- and hyperlipoproteinemia as determined by mass fragmentography: relation to bile acid pool size” 8
2.7.2.2.1.1.3 (Angelin, et al., 1982): “Hepatic uptake of bile acids in man. Fasting and postprandial concentrations of individual bile acids in portal venous and systemic blood serum” 9
2.7.2.2.1.1.4 (Perwaiz, et al., 2001): “Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry” 11
2.7.2.2.1.1.5 (Barth, et al., 2005): “Serum bile acid profile in women during pregnancy and childbed” 12
2.7.2.2.1.1.6 (Nakagawa & Setchell, 1990): “Bile acid metabolism in early life: studies of amniotic fluid” 13
2.7.2.2.1.1.7 (Courillon, et al., 1998): “Serum C24 bile acids in the developing human fetus” 15
2.7.2.2.1.1.8 (Almé, et al., 1977): “Analysis of metabolic profiles of bile acids in urine using a lipophilic anion exchanger and computerized gas-liquid chromatography-mass spectrometry” 15
2.7.2.2.1.1.9 (Forsyth, et al., 1983): “Bile salts in breast milk” 16
2.7.2.2.2 ヒトにおける薬物動態試験及び薬力学的試験 16
2.7.2.2.2.1 コール酸の正常な動態を検討した試験：プールサイズ、代謝回転率、生合成速度 16
2.7.2.2.2.1.1 (Stellaard, et al., 1984): “Simultaneous determination of cholic acid and chenodeoxycholic acid pool sizes and fractional turnover rates in human serum using 13C-labeled bile acids” 16
2.7.2.2.2.1.2 (Everson, 1987): “Steady-state kinetics of serum bile acids in healthy human subjects: single and dual isotope techniques using stable isotopes and mass spectrometry” 17
2.7.2.2.2.1.3 (Koopman, 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” 19

2.7.2.2.2.1.4 (Hulzebos, et al., 2001): “Measurement of parameters of cholic acid kinetics in plasma using a microscale stable isotope dilution technique: application to rodents and humans” 20
2.7.2.2.2.1.5 (Heubi, et al., 1982): “Bile salt metabolism in the first year of life” 21
2.7.2.2.2.2 コール酸の病的動態を検討した試験 22
2.7.2.2.2.2.1 (Kaye, et al., 1973): “Factors Affecting Plasma Clearance of [14C] Cholic Acid in Patients with Cirrhosis” 22
2.7.2.2.2.2.2 (Gilmore & Thompson, 1980): “Plasma clearance of oral and intravenous cholic acid in subjects with and without chronic liver disease” 23
2.7.2.2.2.3 コール酸の薬力学を検討した試験 24
2.7.2.2.2.3.1 国内第III相試験 24
2.7.2.2.2.3.2 (Woollett, et al., 2004): “Cholic acid supplementation enhances cholesterol absorption in humans” 34
2.7.2.2.2.3.3 (Einarsson & Grundy, 1980): “Effects of feeding cholic acid and chenodeoxycholic acid on cholesterol absorption and hepatic secretion of biliary lipids in man” 35
2.7.2.2.2.3.4 (Ahlberg, et al., 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” 37
2.7.2.2.2.3.5 (Toouli, et al., 1975): “Gallstone dissolution in man using cholic acid and lecithin” 38
2.7.2.2.2.3.6 (Güldütuna, et al., 1993): “Cholic acid and ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. Changes in bile acid patterns and their correlation with liver function” 39
2.7.2.2.2.3.7 (Tauber, et al., 1996): “Feedback regulation of bile acid synthesis measured by stable isotope kinetics in humans” 40
2.7.2.2.2.3.8 (Stiehl, et al., 1990): “Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids” 42
2.7.2.2.2.4 薬力学的薬物相互作用 45
2.7.2.2.2.4.1 (Miller & Nestel, 1973): “Altered bile acid metabolism during treatment with Phenobarbitone” 45
2.7.2.2.2.5 デオキシコール酸のヒトにおける薬物動態試験及び薬力学的試験 46
2.7.2.2.2.5.1 各動物種におけるデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度 46
2.7.2.2.2.5.2 デオキシコール酸の分布 47
2.7.2.2.2.5.3 デオキシコール酸の排泄 47
2.7.2.2.2.5.4 デオキシコール酸の薬物相互作用 47
2.7.2.2.2.5.5 デオキシコール酸のヒトでのプールサイズ、FTR 及び合成速度 48
2.7.2.3 全試験通しての結果の比較と解析 48
2.7.2.3.1 薬物動態パラメータ 48
2.7.2.3.1.1 健康被験者と患者における血清及び血漿中のコール酸の濃度 48
2.7.2.3.1.2 健康被験者及び患者の胆汁中コール酸濃度 49

2.7.2.3.1.3 健康被験者及び患者の尿中コール酸濃度 49
2.7.2.3.1.4 健康被験者及び患者のコール酸プールサイズ、FTR 及び生合成速度 50
2.7.2.3.1.5 特殊集団：妊婦及び授乳婦 51
2.7.2.3.2 薬力学的パラメータ 51
2.7.2.3.2.1 一次胆汁酸代謝が正常な被験者のデータ 51
2.7.2.3.2.2 患者の薬力学 52
2.7.2.3.2.3 薬力学的薬物相互作用 53
2.7.2.4 特別な試験 53
2.7.2.5 付録 54
2.7.2.6 引用文献 58

図表目次

図 2.7.2-1: 妊娠中の総血清胆汁酸濃度 13
図 2.7.2-2: 異なる妊娠時期の羊水中の主要な胆汁酸の相対的割合を示すヒストグラム 14
図 2.7.2-3: 時間単位の血清胆汁酸濃度及び胆嚢容積 18
図 2.7.2-4: 健康被験者（上図）と 3β-HSD 欠損症と推定される患者（下図）を比較した時間に対する四重水素化コール酸とコール酸の比（A）及び二重水素化ケノデオキシコール酸とケノデオキシコール酸（B）の比 20
図 2.7.2-5: 乳児、小児、成人におけるコール酸プールサイズ(A)及び合成速度(B)の比較 22
図 2.7.2-6: 血清の [^{14}C] コール酸クリアランス 23
図 2.7.2-7: 本剤（コール酸＋DCA）及び前治療薬（CDCA＋LCA）の血清中濃度の推移 28
図 2.7.2-8: 継続投与期間中本剤投与量と本剤血清中濃度 30
図 2.7.2-9: 継続投与期間中の本剤服薬後経過時間と本剤（CA+DCA）血清中濃度 32
図 2.7.2-10: コール酸の投与を受けたか、胆汁酸サプリメントを摂取していない間に AHA 心臓健康食を摂取した被験者の管腔内の胆汁酸濃度 35
図 2.7.2-11: 第 1（投与）群及び第 2（非投与）群の原発性胆汁性肝硬変患者における絶対（左図）及び相対（右図）血清胆汁酸濃度 40
図 2.7.2-12: デオキシコール酸（n = 5）、コール酸（n = 6）、ケノデオキシコール酸（n = 6）、パロモマイシン（n = 6）が胆汁酸の体内動態に及ぼす影響 42
図 2.7.2-13: UDCA および CDCA 投与が胆汁酸の回腸排泄に与える影響 44
図 2.7.2-14: UDCA 投与が回腸瘻を保有する 3 患者の回腸抽出液中のコール酸（●）と CDCA（▲）に与える影響 44
図 2.7.2-15: 被験者 3 名における血漿中コレステロール及びトリグリセリド濃度、血漿中リポタンパク質、血漿中コレステロール比放射能、便中ステロイド排泄量に対するフェノバルビタールの影響 46

表 2.7.2-1: コール酸及びタウロコール酸の平衡定数並びにアルブミン上の結合部位 8
表 2.7.2-2: 正常脂血症被験者における個々の胆汁酸の血清中濃度（平均値 ± SEM） 8

表 2.7.2-3: 胆嚢摘出患者 5 例の個々の空腹時門脈及び末梢静脈血清中胆汁酸濃度 10
表 2.7.2-4: 胆嚢摘出被験者 5 例の食後における個々の最大門脈及び末梢静脈血清中胆汁酸濃度 10
表 2.7.2-5: LC-MS/MS で分析したヒト胆嚢胆汁の組成(mmol/L) 11
表 2.7.2-6: GC-MS で分析したヒト胆嚢胆汁の組成(mmol/L) 11
表 2.7.2-7: LCMS/MS 及び GC-MS で分析したヒト胆嚢胆汁中のモノヒドロキシル化胆汁酸、ジヒドロキシル化胆汁酸及びトリヒドロキシル化胆汁酸の割合（%） 12
表 2.7.2-8: 妊娠中及び分娩後(pp)6～8 週の一次胆汁酸の血清中濃度(μmol/L) 12
表 2.7.2-9: 羊水中のコール酸及びケノデオキシコール酸の平均(± SD) 濃度 (nmol/L) 14
表 2.7.2-10: 妊娠中の胆汁酸のヒト胎児血清中濃度 (μmol/L) 15
表 2.7.2-11: ヒト血清、初乳及び乳汁中のコール酸及びケノデオキシコール酸濃度 16
表 2.7.2-12: コール酸及びケノデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 並びに合成速度 17
表 2.7.2-13: 胆汁中及び血清中で測定したコール酸及びケノデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度 17
表 2.7.2-14: コール酸及びケノデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 並びに合成速度 19
表 2.7.2-15: コール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度 21
表 2.7.2-16: 乳児における胆汁酸の体内動態 21
表 2.7.2-17: 慢性肝疾患患者における ^{14}C-コール酸のクリアランス及び分布容積 24
表 2.7.2-18: 尿中濃度の要約統計量 25
表 2.7.2-19: 血清中濃度の要約統計量 27
表 2.7.2-20: コール酸摂取被験者及び対照被験者における個々の胆汁酸(%)の組成 34
表 2.7.2-21: コール酸又はケノデオキシコール酸投与後の胆汁酸のプールサイズ及び胆汁酸組成 36
表 2.7.2-22: 肝胆汁及び胆嚢胆汁中の個々の胆汁酸（%） Means ± SEM 37
表 2.7.2-23: コール酸とレシチンを投与した患者における胆汁酸の組成（総胆汁酸の%） 39
表 2.7.2-24:原発性胆汁性肝硬変患者での第 1（投与）群と第 2（非投与）群における血清胆汁酸濃度 (μmol/L) 39
表 2.7.2-25: コール酸及びケノデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 並びに合成速度 41
表 2.7.2-26: UDCA および CDCA 投与が胆汁酸の回腸排泄に与える影響 43
表 2.7.2-27: フェノバルビタールの投与によるコール酸のプールサイズ及び代謝回転への影響 45
表 2.7.2-28: 正常成人、小児及び 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の小児患者におけるコール酸の血清中／血漿中濃度(μmol/L) 48
表 2.7.2-29: 文献に記載されたコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度の概要 50
表 2.7.2-30: コール酸投与下の胆汁中胆汁酸 (%) 51
表 2.7.2-31: 臨床薬理試験文献一覧 54

略語一覧

3β-HSD	3β-ヒドロキシ-Δ^5-C_{27}-ステロイドデヒドロゲナーゼ
Δ^4-3-oxoR	Δ^4-3-oxosteroid-5β-reductase
ACLD	無黄疸性慢性肝疾患
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	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
BA	胆汁酸
CDCA	ケノデオキシコール酸
DCA	デオキシコール酸
FSR	コレステロール合成速度率
FTR	代謝回転率
G-	グリシン
GC-MS	ガスクロマトグラフィー質量分析
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
HDL	高密度リポ蛋白
HMG CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ICLD	黄疸性慢性肝疾患
LC-MS	液体クロマトグラフ質量分析
LCA	リトコール酸
LDL	低密度リポ蛋白
n	例数
ND	未測定
P	門脈血中濃度
PW	妊娠数週
SD	標準偏差
SEM	平均値の標準誤差
T-	タウリン
TBA	総胆汁酸
TCA	タウロコール酸
TMS	トリメチルシリル
UDCA	ウルソデオキシコール酸
V	末梢静脈血中濃度

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

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 Orphacol®の臨床薬理に関する関連情報を提供する。

尿及び母乳を含む様々なヒト生体材料中のコール酸の濃度及び含有量に関するデータを以下及び 5.3.2.3 項に示す。このデータを示すことは、臨床的有効性及び安全性データの参考とする上で最も有用であると考えられた。プールサイズ、代謝回転率（FTR）及び 1 日あたりの合成速度に関するデータを以下の項及び 5.3.3.1 項に示し、薬物動態試験報告書に代えて健康被験者におけるコール酸の動態に関する情報を提供する。

なお、すべての公表文献において、特に明記しない限り、コール酸の量及び濃度には、コール酸とその抱合体であるグリココール酸及びタウロコール酸（TCA）が含まれている。他の一次胆汁酸及び二次胆汁酸についても同様である。これは、公表文献発行当時のほとんどの分析手法において、胆汁酸は定量前に脱抱合されるため、抱合体と非抱合型との鑑別が不可能であるためである。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

コール酸の臨床薬理を検討した文献を表 2.7.2-31 に示す。

ヒトにおけるコール酸の生理学的特性及び代謝特性、活性及び調節並びに代謝に関する試験については、2.4 項及び 2.6.2 項を参照のこと。

2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験

2.7.2.2.1.1 【血漿蛋白結合試験】

2.7.2.2.1.1.1 (Burke, et al., 1971): “The binding of cholic acid and its taurine conjugate to serum proteins”

この試験では、血清アルブミンのコール酸及び TCA との結合能を検討している。

定常状態のゲルろ過法により、コール酸及び TCA は血漿アルブミンと強く結合することが示されている。コール酸はタウリン抱合体より結合力が高い（15 倍）（表 2.7.2-1）。おそらくアルブミン 1 分子あたり 1 個の一次結合部位と、それより弱い親和性の約 7 個の二次結合部位が存在する。

血漿は胆汁酸に対する結合能が非常に高く、結合は速やかな平衡を示す。

表 2.7.2-1: コール酸及びタウロコール酸の平衡定数並びにアルブミン上の結合部位

	コール酸 Ke（M^{-1}） 部位数/モル		タウロコール酸 Ke（M^{-1}） 部位数/モル	
一次部位 二次部位	$3.2 \cdot 10^4$ $2.0 \cdot 10^3$	約 1.2 約 6.5	$2.0 \cdot 10^3$ $1.4 \cdot 10^2$	約 1.2 約 7.0

ローゼンタール法により、観察された結合データから算出

血清中のアルブミンは、コール酸の一次部位を介して存在する総コール酸濃度の約 95%を結合することができる。血清全体へのコール酸の結合はアルブミンによって説明できる。ヒト血清中のアルブミン濃度は 500 µmol/L 程度であり、全末梢血清胆汁酸の正常範囲、空腹時に 2～5 µmol/L、食後の状態で最大 15 µmol/L、と対照的である。

肝門脈血清中の胆汁酸濃度は 43.04 ± 6.12 µmol/L に達する可能性がある（2.7.2.2.1.1.2 項）。しかし、アルブミンの容量は大きいため、著者らは胆汁酸の結合率は胆汁酸濃度の変化の影響をほとんど受けないと予測している。

【ヒト体液中のコール酸含有量を検討した試験】

2.7.2.2.1.1.2　(Angelin, et al., 1978):: “Individual serum bile acid concentrations in normo- and hyperlipoproteinemia as determined by mass fragmentography: relation to bile acid pool size”

この試験では、健康被験者 24 例においてコール酸の血清中濃度及びプールサイズを検討している。更に、ケノデオキシコール酸（CDCA）及びデオキシコール酸（DCA）並びに総胆汁酸パラメータを測定した。数値を様々なタイプの高リポ蛋白血症患者 74 例において得られた数値と比較した。ガス - 液体クロマトグラフィー質量分析法と特異的イオンモニタリング（マスフラグメントグラフィー）の併用がヒト血清中のコール酸、CDCA 及び DCA の定量に用いられている。[2,2,3,4,4-$^2H_5$]-CA 及び[11,11,12-$^2H_3$]-DCA を内部標準として用いた。空腹状態での同一個体内の変動は小さかったが、日間変動は特にジヒドロキシ胆汁酸（DCA 及び CDCA）で大きかった。

正常対照被験者（n = 24）において、コール酸の空腹時血清中濃度は平均 0.450 ± 0.059 µmol/L（平均値 ± SEM）であり、CDCA 及び DCA の空腹時血清中濃度はそれぞれ平均 1.340 ± 0.158 µmol/L 及び 1.037 ± 0.112 µmol/L であった（表 2.7.2-2）。総胆汁酸は 1,117 ± 114 µg/L で存在し、約 2.8 µmol/L に相当した。

表 2.7.2-2: 正常脂血症被験者における個々の胆汁酸の血清中濃度（平均値 ± SEM）

性別 （被験者数）	コール酸		ケノデオキシコール酸		デオキシコール酸		総胆汁酸
	µg/L	µmol/L*	µg/L	µmol/L*	µg/L	µmol/L*	µg/L
男性（9）	166 ± 36	0.406 ± 0.088	494 ± 65	1.258 ± 0.166	339 ± 69	0.863 ± 0.175	999 ±133
女性（15）	195 ± 33	0.477 ± 0.081	545 ±92	1.388 ± 0.234	448 ± 56	1.141 ± 0.143	1187 ±164
合計（24）	184 ± 24	0.450 ± 0.059	526 ± 62	1.340 ± 0.158	407 ± 44	1.037 ± 0.112	1117 ±114

*公表中のデータから換算。分子量はコール酸：408.57 g/mol、ケノデオキシコール酸及びデオキシコール酸：392.57 g/mol

IIa 型高リポ蛋白血症患者（n = 32）は血清胆汁酸の低値を示し、コール酸濃度は 121 ± 11 µg/L であった（対照との比較で p <0.01）。同様のパターンは、IIb 型リポ蛋白パターンを有する患者（n = 10）でも認められた。IV 型高リポ蛋白血症被験者（n = 32）は正常範囲内の血清胆汁酸値を示した。いずれの患者サブグループにおいても、年齢、性別、体重との関係は認められなかった。[24-^{14}C]標識コール酸及び CDCA を用いた同位体希釈法により、対照被験者並びに IIa 型及び IV 型高リポ蛋白血症患者において定常状態条件下で胆汁酸動態を測定した。正常脂血症対照被験者のコール酸プールサイズは 732 ± 164 mg 又は 1.79 ± 0.40 mmol であった。コール酸の血清中濃度は対照被験者及び IIa 型高リポ蛋白血症患者ではコール酸プールサイズと有意に相関したが、IV 型患者では相関しなかった。CDCA の血清中濃度はいずれのサブグループにおいても CDCA プールサイズと関連していなかった。得られたデータは腸肝循環の現在の概念と関連させて考察されている。空腹状態におけるコール酸の腸内含有量は総コール酸プールサイズに比例することが示唆される。一部の IV 型高リポ蛋白血症患者では、腸管へのコール酸の取り込み障害の可能性が提起されている。

2.7.2.2.1.1.3　(Angelin, et al., 1982): “Hepatic uptake of bile acids in man. Fasting and postprandial concentrations of individual bile acids in portal venous and systemic blood serum”

この試験では、胆嚢摘出患者 5 例を対象に空腹及び食後の状態におけるコール酸の肝門脈及び末梢血清中濃度を検討している。更に、CDCA 及び DCA の濃度を同じ設定で測定した。

この試験は、(a) 食後における肝臓への個々の胆汁酸の流入の特徴を明らかにし、(b) 胆汁酸の末梢静脈血中濃度が常に門脈血中濃度を十分反映しているか、又は生理的条件下で肝臓への胆汁酸の取り込みの飽和が起こりうるかを明らかにするために実施された。合併症のないコレステロール胆石患者 5 例において、胆嚢摘出術中に臍静脈にカニューレを挿入し、左門脈枝にカテーテルを 5〜7 日間留置した。次に、標準食前後に 15〜30 分間隔で門脈及び全身循環におけるコール酸、CDCA 及び DCA の血清中濃度を測定した。高精度で特異的なガスクロマトグラフィー／質量分析法を用いた。3 種類の胆汁酸の空腹時濃度の合計は門脈血清で平均 14.04 ± 4.13 µmol/L、末梢静脈血清で平均 2.44 ± 0.31 µmol/L であった。個々の胆汁酸のデータを表 2.7.2-3 に示す。著者らは、これらの濃度は以前に報告された濃度より低かったが、これは胆嚢摘出による胆汁酸プールの急性枯渇の 1 週間後に測定が行われたという事実によるものである可能性があると述べている。2.7.2.3.1.1 項に比較値を示す。

表 2.7.2-3: 胆嚢摘出患者 5 例の個々の空腹時門脈及び末梢静脈血清中胆汁酸濃度

患者番号	コール酸			ケノデオキシコール酸			デオキシコール酸		
	P μmol/L	V μmol/L	P/V	P μmol/L	V μmol/L	P/V	P μmol/L	V μmol/L	P/V
1	1.40	0.40	3.5	1.25	0.62	2.0	1.50	0.85	1.8
2	6.50	0.55	11.8	3.65	0.53	6.9	8.75	1.23	7.1
3	2.25	0.12	18.8	2.90	0.78	3.7	2.75	1.10	2.5
4	15.75	1.60	9.8	5.00	0.80	6.3	6.60	1.20	5.5
5	4.75	0.40	11.9	2.25	0.48	4.7	4.90	1.55	3.2
平均値 ± SEM	6.13 ± 2.57	0.61 ± 0.26	11.2 ± 2.5	3.01 ± 0.63	0.64 ± 0.06	4.7 ± 0.9	4.90 ± 1.30	1.19 ± 0.11	4.0 ± 1.0

P：門脈血中濃度、V：末梢静脈血中濃度、P/V：門脈血清中濃度と末梢静脈血清中濃度の比。
患者 1 ではビリルビンの増加（28 μmol/L）が認められた。

コール酸の推定肝取り込み率は約 90%であり、CDCA 及び DCA の推定肝取り込み率は 70～80%であった。この結果、ジヒドロキシ胆汁酸種において全身胆汁酸が濃縮された。標準食に反応して、胆汁酸の門脈血中濃度は 2～6 倍に上昇し、食後 15～60 分にピークが認められた。食後の胆汁酸の最大門脈血清中濃度は平均 43.04 ± 6.12 μmol/L であり、対応する末梢血清中濃度は 5.22 ± 0.74 μmol/L であった。個々の胆汁酸のデータを表 2.7.2-4 に示す。

表 2.7.2-4: 胆嚢摘出被験者 5 例の食後における個々の最大門脈及び末梢静脈血清中胆汁酸濃度

患者番号（T）	コール酸			ケノデオキシコール酸			デオキシコール酸		
	P μmol/L	V μmol/L	P/V	P μmol/L	V μmol/L	P/V	P μmol/L	V μmol/L	P/V
1（30）	8.50	1.70	5.0	8.15	2.32	3.5	5.90	2.03	2.9
2（15）	16.00	0.90	21.1	10.40	0.80	13.0	22.25	1.70	13.1
3（60）	16.60	0.60	27.7	10.50	1.22	8.6	9.40	1.75	5.4
4（30）	33.85	2.78	12.2	11.50	1.55	7.4	12.00	1.70	7.1
5（45）	17.15	1.75	9.8	8.00	1.77	4.5	25.00	3.55	7.0
平均値 ± SEM	18.42 ± 4.17	1.55 ± 0.38	15.2 ± 4.1	9.71 ± 0.70	1.53 ± 0.26	7.4 ± 1.7	14.91 ± 3.71	2.15 ± 0.36	7.1 ± 1.7

T：時点、すなわち食事に関連した最大濃度（最初のピーク）の時間、P：門脈血中濃度、V：末梢静脈血中濃度、P/V：門脈血清中濃度と末梢静脈血清中濃度の比。患者 1 ではビリルビンの増加（28 μmol/L）が認められた。

個々の胆汁酸の推定取り込み率は肝臓への流入増加の影響を受けなかった。個々の胆汁酸及び総胆汁酸の末梢静脈血清中濃度は門脈血清中濃度とよく相関していた。

この結果により、(a) 食後における肝臓への胆汁酸の流入の定量が得られ、(b) 健康なヒトにおける肝臓への胆汁酸の取り込み系は内因性胆汁酸の最大流入時に飽和する可能性がないことが示される。したがって、末梢血清胆汁酸の測定により、腸肝循環の状態について重要な情報を得ることができる。

2.7.2.2.1.1.4　(Perwaiz, et al., 2001): “Determination of bile acids in biological fluids by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry”

この試験では、健康被験者 6 例における胆嚢胆汁中のコール酸の濃度を、2 つの異なる方法を用いて比較検討している。更に、他の胆汁酸も定量した。

ヒト胆汁中の胆汁酸を測定するために、簡便で高感度の特異的な液体クロマトグラフィー - エレクトロスプレータンデム質量分析（LC - MS/MS）法が開発された。検出限界は 1 ng であり、測定値は 100 ng までの濃度に対して線形であった。単一抱合型（グリシン及びタウリン）胆汁酸から成る標準又はグリシン又はタウリン抱合型コール酸、CDCA、DCA、ウルソデオキシコール酸（UDCA）及びリトコール酸（LCA）の混合物から成る標準胆汁酸の回収率は平均 71.73～95.92%であった。また、選択イオンモニタリングモードを用いて、ガスクロマトグラフィー質量分析（GC - MS）により同じ標準胆汁酸の回収率を測定したところ、平均 66～96%であった。LC-MS/MS 及び GC-MS によりヒト胆嚢胆汁の胆汁中胆汁酸プロファイルを得た。結果をそれぞれ表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-6 に示す。

表 2.7.2-5: LC-MS/MS で分析したヒト胆嚢胆汁の組成(mmol/L)

試料	G-tri-OH（G-CA）	G-di-OH	G-mono-OH（G-LCA）	T-tri-OH（T-CA）	T-di-OH	T-mono-OH（T-LCA）	総胆汁酸
W	55.04 ± 0.55	74.79 ± 0.21	0.40 ± 0.02	19.40 ± 0.77	30.10 ± 0.97	0.27 ± 0.02	180.00 ± 2.20
MS	20.15 ± 0.85	67.71 ± 0.49	0.54 ± 0.03	5.88 ± 0.22	19.93 ± 0.89	0.22 ± 0.01	114.45 ± 1.88
BC	8.94 ± 0.13	15.91 ± 0.25	0.90 ± 0.01	1.77 ± 0.05	2.77 ± 0.10	0.23 ± 0.01	29.88 ± 0.23
AD	24.72 ± 0.36	35.35 ± 0.22	0.33 ± 0.04	4.60 ± 0.36	6.61 ± 0.51	0.43 ± 0.03	71.85 ± 0.67
KH	35.02 ± 0.74	63.97 ± 0.20	0.94 ± 0.04	27.02 ± 0.41	47.17 ± 0.63	0.69 ± 0.01	173.25 ± 1.30
DI	5.04 ± 0.07	8.78 ± 0.12	ND	0.78 ± 0.03	2.04 ± 0.08	ND	17.22 ± 0.27

示された数値は、グリシン（G）及びタウリン（T）抱合型モノヒドロキシル化胆汁酸（LCA）、ジヒドロキシル化胆汁酸（CDCA + DCA + UDCA）並びにトリヒドロキシル化胆汁酸（コール酸、CA）の濃度（mM）を表す。各数値は 3 つの個々の測定値の平均値（平均値 ± SD）を表す。ND：検出不能

この方法では、コール酸の総量（グリココール酸と TCA の合計）は 5.82～74.44 mmol/L の範囲である。

表 2.7.2-6: GC-MS で分析したヒト胆嚢胆汁の組成(mmol/L)

試料	コール酸	CDCA	LCA	DCA	UDCA	総胆汁酸
W	69.77 ± 0.58	68.19 ± 2.64	0.91 ± 0.06	30.18 ± 0.40	4.99 ± 0.09	175.02 ± 1.98
MS	32.66 ± 0.45	95.01 ± 0.51	0.79 ± 0.02	10.13 ± 0.09	5.39 ± 0.26	143.95 ± 1.20
BC	7.01 ± 0.01	8.85 ± 0.27	0.87 ± 0.04	4.70 ± 0.15	ND	21.44 ± 0.39
AD	32.96 ± 0.06	21.94 ± 0.49	0.79 ± 0.01	19.43 ± 0.20	ND	75.14 ± 0.75
KH	45.95 ± 0.19	65.40 ± 0.76	1.26 ± 0.05	0.76 ± 0.04	6.21 ± 0.04	119.61 ± 0.96
DI	3.96 ± 0.06	3.09 ± 0.11	ND	5.08 ± 0.01	ND	12.14 ± 0.11

示された数値は LCA、CDCA、DCA、UDCA 及びコール酸の濃度（mM）である。各数値は 3 つの個々の測定値の平均値（平均値 ± SD）を表す。ND：検出不能

この方法では、コール酸の総量は 3.96 ± 0.06～69.77 ± 0.58 mmol/L の範囲である。これらの方法で測定した胆汁の組成を表 2.7.2-7 に要約する。

表 2.7.2-7: LCMS/MS 及び GC-MS で分析したヒト胆嚢胆汁中のモノヒドロキシル化胆汁酸、ジヒドロキシル化胆汁酸及びトリヒドロキシル化胆汁酸の割合（%）

試料	LC-MS/MS			GC-MS		
	Mono-OH 胆汁酸	Di-OH 胆汁酸	Tri-OH 胆汁酸	Mono-OH 胆汁酸	Di-OH 胆汁酸	Tri-OH 胆汁酸
W	0.37 ± 0.03	57.63 ± 0.42	40.79 ± 0.2	0.52 ± 0.04	59.61 ± 0.24	39.86 ± 0.22
MS	0.66 ± 0.006	76.39 ± 0.36	22.11 ± 0.12	0.55 ± 0.04	76.95 ± 0.15	22.58 ± 0.43
BC	3.76 ± 0.06	62.51 ± 0.52	35.46 ± 0.42	3.9 ± 0.03	62.5 ± 0.5	33.06 ± 0.05
AD	1.05 ± 0.005	58.36 ± 0.56	40.22 ± 0.32	1.02 ± 0.02	54.67 ± 0.06	44.17 ± 0.06
KH	0.91 ± 0.05	63.36 ± 0.63	35.01 ± 0.13	1 ± 0.02	60.46 ± 0.47	38.62 ± 0.05
DI	0.017 ± 0.001	62.82 ± 0.1	33.77 ± 0.07	0.008 ± 0.001	67.12 ± 0.56	32.55 ± 0.56

各数値は 3 つの個々の測定値の平均値（平均値 ± SD）を表す

この試験では、胆嚢胆汁中にコール酸（抱合体として）が 22～44%含まれており、平均値は 34.9%であった。

これらの結果から、2 つの方法の間に良好な相関が示され、2 つの方法の間に有意差は認められなかった。血清、尿及び糞便中の胆汁酸の分析にも LC-MS/MS 法を用いた。結論として、LC-MS/MS は、胆汁及び他の生体試料中の抱合型胆汁酸を分析するための簡便で高感度の迅速な方法である。

2.7.2.2.1.1.5　(Barth, et al., 2005): “Serum bile acid profile in women during pregnancy and childbed”

この試験では、妊娠 15～40 週及び分娩後 6～8 週の健康な妊婦 28 例の血清中のコール酸濃度を検討している。更に、グリココール酸及び TCA を含む総胆汁酸及び個々の胆汁酸を測定した。

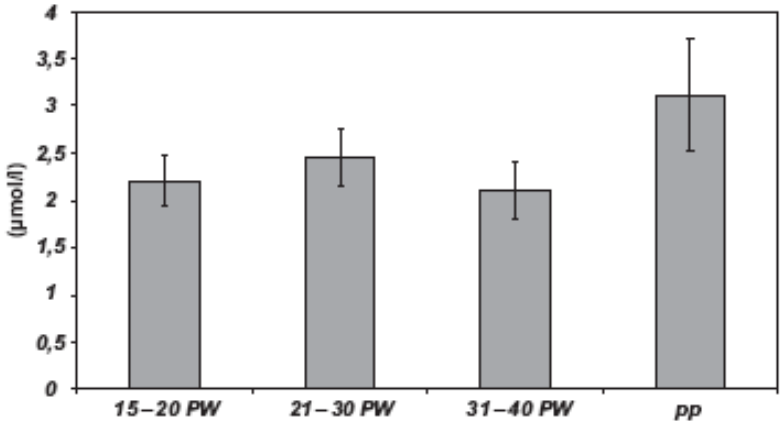
この試験の目的は、エストロゲンの血清中濃度が上昇する妊娠週数（PW）15～40 週の健康な妊婦 28 例において、エストロゲンの状態が正常化する分娩後 6～8 週と比較して空腹時血清胆汁酸プロファイルが変化するかどうかを検討することであった。ポストカラム誘導体化及び蛍光検出を用いた HPLC により、6 種類の遊離胆汁酸並びに 10 種類のタウリン及びグリシン抱合型胆汁酸を分析した。一次胆汁酸であるコール酸及び CDCA 並びにそのグリシン（G）及びタウリン（T）抱合体は血清中の総胆汁酸のほぼ 70%に相当し、妊娠 15～40 週に変化しなかったが、遊離 CDCA 及び G-CDCA は分娩後に有意に増加した（表 2.7.2-8）。

表 2.7.2-8: 妊娠中及び分娩後(pp)6～8 週の一次胆汁酸の血清中濃度(μmol/L)

	PW 15～20 週 (n = 24)	PW 21～30 週 (n = 28)	PW 31～40 週 (n = 27)	pp (n = 20)
CA	0.162 ± 0.033	0.170 ± 0.030	0.109 ± 0.023	0.405 ± 0.194
G-CA	0.252 ± 0.055	0.305 ± 0.060	0.293 ± 0.068	0.299 ± 0.082
T-CA	0.155 ± 0.036	0.187 ± 0.056	0.232 ± 0.082	0.224 ± 0.068
総 CA†	0.190	0.221	0.211	0.309
CDCA	0.176 ± 0.045	0.310 ± 0.115	0.159 ± 0.047	0.499 ± 0.225*
G-CDCA	0.374 ± 0.056	0.378 ± 0.063	0.299 ± 0.045	0.535 ± 0.082*
T-CDCA	0.323 ± 0.063	0.305 ± 0.045	0.304 ± 0.043	0.316 ± 0.109
総 CDCA†	0.291	0.331	0.254	0.450

算術平均 ± SEM、*PW 31～40 週と比較して有意差あり、対応のある標本のフリードマン及び post hoc ノンパラメトリックウィルコクソン検定、SPSS、p ≤0.05。†本表のデータから算出

図 2.7.2-1: 妊娠中の総血清胆汁酸濃度



妊娠週数（PW）15～20 週（n = 24）、21～30 週（n = 28）及び 31～40 週（n = 27）並びに分娩後（pp）6～8 週（n = 20）の健康な女性 28 例、算術平均 ± SEM

腸内の細菌によって一次胆汁酸であるコール酸及び CDCA の脱ヒドロキシル化により産生された二次胆汁酸のうち、タウリン抱合型 DCA（T-DCA）のみが分娩後有意に減少した。脱抱合により細菌によって腸内で産生される遊離胆汁酸は妊娠中に変化しなかったが、産褥期に 2 倍になった。著者らの予想に反して、妊娠中にエストロゲン濃度が上昇しても総血清胆汁酸は増加せず、胆汁酸プロファイルは変化しなかった。

この試験で報告された総血清胆汁酸濃度は正常範囲にある (Everson, 1987)。

2.7.2.2.1.1.6 (Nakagawa & Setchell, 1990): “Bile acid metabolism in early life: studies of amniotic fluid”

この試験では、妊娠 13～19 週の健康な妊婦 28 例及び満期妊婦 5 例の羊水中のコール酸濃度を検討している。更に、他の血清胆汁酸を測定した。

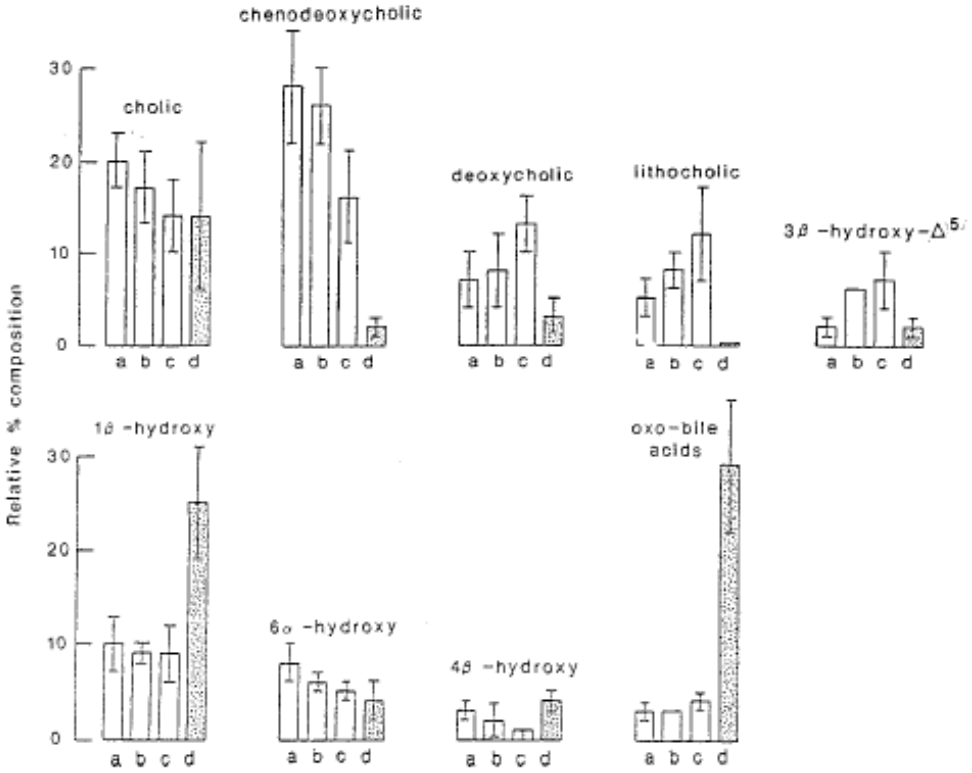
妊娠初期（13～19 週）にヒト胎児の胆汁酸代謝を検討し、健康な妊婦から採取した羊水の分析から満期胎児と比較した。胆汁酸抱合体の加溶媒分解及び加水分解後、ガス-液体クロマトグラフィー-質量分析法により総個別胆汁酸を測定した。更に、親油性陰イオン交換クロマトグラフィーにより胆汁酸をその抱合様式に従って分離した。定性的には、妊娠初期の羊水の胆汁酸プロファイルは類似しており、満期胎児のものとは著しく異なっていた。一次胆汁酸は、すべての試料で個別濃度が最も高かった胆汁酸種であった。CDCA は妊娠初期に同定された主要な胆汁酸であり、その濃度はコール酸の濃度を上回ったが、満期までにこの関係は逆転した（表 2.7.2-9、図 2.7.2-2）。

表 2.7.2-9: 羊水中のコール酸及びケノデオキシコール酸の平均(± SD) 濃度 (nmol/L)

	13～14 週 (n = 5)	16 週 (n = 5)	19 週 (n = 5)	38～41 週 (n = 5)
コール酸 ケノデオキシコール酸	489 ± 201 706 ± 283	281 ± 114 133 ± 136	184 ± 33 221 ± 57	178 ± 39 22 ± 7
合計	2399 ± 963	1552 ± 523	1377 ± 527	1471 ± 819

50 種類を超える胆汁酸が羊水中で同定され、これには C-1、C-4 及び C-6 ヒドロキシル化種が含まれ、胎児による一次肝合成を反映していた。満期には、7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid が羊水中で同定された主要な胆汁酸の一つであった。モノヒドロキシ胆汁酸である LCA 及び 3β-hydroxy-5-cholenoic acid は妊娠初期に大きな割合で存在していたが、満期までにこれらは総胆汁酸の数%を占めるに過ぎなくなった（図 2.7.2-2）。

図 2.7.2-2: 異なる妊娠時期の羊水中の主要な胆汁酸の相対的割合を示すヒストグラム



a：13 週、b：16 週、c：19 週、d：満期

定量的には、羊水中の総胆汁酸濃度は 4 μmol/L 未満であった。胆汁酸の大部分は糖抱合体、タウリン抱合体及び硫酸抱合体であることがわかった。より疎水性の高い胆汁酸は選択的に硫酸化される傾向があった。これらのデータは、胆汁酸代謝の重要かつ大きな変化が妊娠初期から後期の間にヒト胎児において生じることを示している。

2.7.2.2.1.1.7 (Courillon, et al., 1998): “Serum C24 bile acids in the developing human fetus”

この試験では、妊娠 20～37 週の健康なヒト胎児 22 例の血清中のコール酸濃度を検討している。更に、他の血清胆汁酸を測定した。

キャピラリーGC-MS により C24 胆汁酸（BA）を測定した。超音波検査でモニターしながら、胎内で臍帯から胎児血液試料を採取した。総胆汁酸（TBA）と妊娠期間との間に相関は認められなかった。TBA 濃度は 5.14 ± 2.13 µM であった。一次胆汁酸（コール酸及び CDCA）が主要な胆汁酸（66.78 ± 13.47%）であり、そのうち CDCA が主要な胆汁酸であった。成人において腸内細菌による一次胆汁酸の 7α-脱ヒドロキシル化により形成される二次胆汁酸（DCA 及び LCA）が無菌腸管にもかかわらず低濃度（10.28 ± 7.85%）で存在した。三次胆汁酸（UDCA）も検出された（12.06 ± 9.64%）。絶対量を表 2.7.2-10 に要約する。

表 2.7.2-10: 妊娠中の胆汁酸のヒト胎児血清中濃度 (µmol/L)

	20～21 週 (n = 3)	22～26 週 (n = 7)	27～30 週 (n = 6)	31～37 週 (n = 6)
コール酸	0.93 ± 0.55	1.35 ± 0.99	0.71 ± 0.49	0.67 ± 0.50
ケノデオキシコール酸	2.93 ± 0.31	2.89 ± 0.96	2.36 ± 1.81	2.09 ± 1.32
デオキシコール酸	ND	0.50 ± 0.35	0.33 ± 0.23	0.30 ± 0.19
リトコール酸	0.31 ± 0.13	0.18 ± 0.11	0.25 ± 0.20	0.30 ± 0.45
ウルソデオキシコール酸	0.34 ± 0.16	0.61 ± 0.29	0.46 ± 0.39	0.61 ± 0.49
ヒオコール酸	0.49 ± 0.08	0.44 ± 0.07	0.58 ± 0.38	0.47 ± 0.31
ヒオデオキシコール酸	ND	1.23 ± 0.56	0.47 ± 0.57	0.23 ± 0.08
合計	5.16 ± 0.43	6.0 ± 2.4	4.71 ± 2.55	4.35 ± 0.89

ND：未検出

一次胆汁酸はすべての胎児試料で同定され、コール酸（0.19～7.5 µmol/L）及び CDCA（0.83～9.58 µmol/L）は主要な成分であった。[CA + CDCA/TBA]比は 36.6～92%であった。[CA/CDCA]比は 91%の胎児で 0.16～0.76 であり、胎児 2 例は[CA/CDCA]比が 1 を超えていた。著者らは、胎児の血清胆汁酸は胎児及び母体の両方での合成によって産生されるが、母体と胎児の間の胆汁酸フラックスに関するデータが不足しているため、その相対的寄与を推定することは困難であったと述べている。総胆汁酸濃度は成人と同じ範囲である。

2.7.2.2.1.1.8 (Almé, et al., 1977): “Analysis of metabolic profiles of bile acids in urine using a lipophilic anion exchanger and computerized gas-liquid chromatography-mass spectrometry”

この試験では、健常被験者 5 例においてコール酸の尿中排泄量を検討し、被験者 5 例のうち各 1 例が妊娠、肝疾患及び原発性胆汁性肝硬変であり、2 例が胆汁うっ滞であった。他の胆汁酸も測定している。

尿中胆汁酸の定量分析法が記載されている。一連の分離及び調製段階後、個々の胆汁酸の同定及び定量がコンピュータ化されたガス-液体クロマトグラフィー-質量分析法によって行われている。健常被験者における胆汁酸の 1 日尿中排泄量は 6.4～11 µmol（平均 7.0 ± 0.8 µmol）であった。胆汁酸排泄量は、被験者 4 例において 0.6～2.2 L と差があった 24 時間尿量とは無関係で

あった。「古典的」胆汁酸であるコール酸（総量の 2～7%、平均値：0.14～0.49 µmol、範囲：0.128～0.77 µmol、公表中のデータから算出）、CDCA（3～18%）、DCA（8～25%）及び LCA（10～24%）が総胆汁酸の 40～80%を占めた。

胆汁酸排泄量は胆汁性肝硬変患者及び先天性肝内胆汁うっ滞患者で増加した。LCA 及び DCA は総胆汁酸の 6%未満であり、総胆汁酸の 60～70%はコール酸及び CDCA であった。

胆汁酸の尿中排泄量は著しいそう痒を認める妊娠患者で大きく増加したが、DCA 及び CDCA の割合は健常被験者と同じであった。

胆汁酸の混合物は非常に複雑であり、胆汁中のものとは異なっていた。約 30 種類の胆汁酸が同定されたか、その特徴が部分的に明らかにされた。この結果は、胆汁酸抱合体の硫酸化、ヒドロキシル化、腎排泄の選択的機構を示している。尿中胆汁酸の代謝プロファイルの分析は、胆汁酸代謝に関与する臓器の機能の試験において有用な方法であると考えられる。

2.7.2.2.1.1.9　(Forsyth, et al., 1983): “Bile salts in breast milk”

この試験では、授乳婦 28 例の初乳及び乳汁中のコール酸濃度を検討している。更に、被験者 12 例のサブセットで血清コール酸を測定した。

出生前第 1 週に採取した無作為試料の初乳及び母乳について、胆汁酸塩の有無を検討した。検討したすべての試料で、コール酸及び CDCA が認められた（表 2.7.2-11）。血清中ではコール酸及び CDCA がほぼ等モル比にもかかわらず、初乳と乳汁の両方でコール酸が優勢であった。

表 2.7.2-11: ヒト血清、初乳及び乳汁中のコール酸及びケノデオキシコール酸濃度

	血清（µmol/L）［n = 12］	初乳（µmol/L）［n = 28］	乳汁（µmol/L）［n = 28］	血清：乳汁比
コール酸	0.93 ± 0.13	0.24 ± 0.05	0.89 ± 0.13	1:1
［範囲］	[0.32-2.17]	[0.15-0.43]	[0.29-2.86]	(NS)
ケノデオキシコール酸	0.89 ± 0.15	0.09 ± 0.05	0.26 ± 0.057	4:1
［範囲］	[0.39-1.81]	[0.02-0.27]	[0.02-1.50]	($p < 0.01$)

NS：有意ではない

著者らは、検出されたコール酸及び CDCA の低い濃度が新生児の十二指腸における胆汁酸塩の濃度に大きく寄与する可能性は低いと結論付けている。

2.7.2.2.2　ヒトにおける薬物動態試験及び薬力学的試験

2.7.2.2.2.1　コール酸の正常な動態を検討した試験：プールサイズ、代謝回転率、生合成速度

2.7.2.2.2.1.1　(Stellaard, et al., 1984): “Simultaneous determination of cholic acid and chenodeoxycholic acid pool sizes and fractional turnover rates in human serum using 13C-labeled bile acids”

この試験では、健康被験者 5 例を対象にコール酸のプールサイズ及び FTR を検討している。

[24-^{13}C] 標識胆汁酸 20～50 mg 経口投与後の血清中胆汁酸の $^{13}C/^{12}C$ 同位体比測定によるヒトの CDCA 及びコール酸のプールサイズ並びに代謝回転率（FTR）の同時測定法が開発された。

$^{13}C/^{12}C$ 同位体比の測定がキャピラリーガス-液体クロマトグラフィー/電子衝撃質量分析法により行われた。この方法で測定した血清中のコール酸及び CDCA 動態は一次速度反応を示し、コール酸及び CDCA のプールサイズ並びに FTR の算出が可能であった。健常者 3 例及び各種肝胆道系疾患患者 5 例（肝硬変 3 例、胆嚢摘出及び括約筋切開術 1 例並びに括約筋切開術のみ 1 例）を対象に、胆汁中の測定値を同時に測定し、血清中の測定値の妥当性を検討した。

血清及び胆汁から得たプールサイズ及び FTR の間に一貫した差は認められなかった。計 5 例の健康被験者において血清中の胆汁酸動態を測定した。これらの被験者におけるコール酸及び CDCA のプールサイズ並びに FTR の数値を表 2.7.2-12 に示す。

表 2.7.2-12: コール酸及びケノデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 並びに合成速度

	プールサイズ μmol/kg	FTR/日	合成速度 μmol/kg/日
コール酸	31.8 ± 16.0	0.48 ± 0.22	13.3 ± 4.9
ケノデオキシコール酸	32.6 ± 9.9	0.24 ± 0.13	7.0 ± 3.6

FTR：代謝回転率

これらのデータは、コール酸及び CDCA のプールサイズ並びに代謝回転率がそれぞれの ^{13}C 標識胆汁酸の経口投与後の採血によって同時に測定できることを実証している。

2.7.2.2.2.1.2 (Everson, 1987): “Steady-state kinetics of serum bile acids in healthy human subjects: single and dual isotope techniques using stable isotopes and mass spectrometry”

この試験では、健康被験者 5 例におけるコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度を検討している。

安定同位体及びキャピラリーガス - 液体クロマトグラフィー - 質量分析法（GLC-MS）を用いて、CDCA 及びコール酸の両方の完全な定常状態動態と、健常被験者の血清からの DCA のプールサイズの測定方法が開発された。C18 クロマトグラフィーカートリッジ、酸加溶媒分解、酵素加水分解、メチル化、C8 クロマトグラフィーカートリッジ及び TMS-エーテル誘導を用いた方法により、血清胆汁酸を精製した。[24-^{13}C]CDCA 及び[24-^{13}C]CA それぞれ 50 mg を健常被験者 5 例に経口投与し（剤形不明）、血清及び胆汁から動態を測定した。いずれの場合も、血清からの測定値は胆汁からの測定値と同等であった（表 2.7.2-13）

表 2.7.2-13: 胆汁中及び血清中で測定したコール酸及びケノデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度

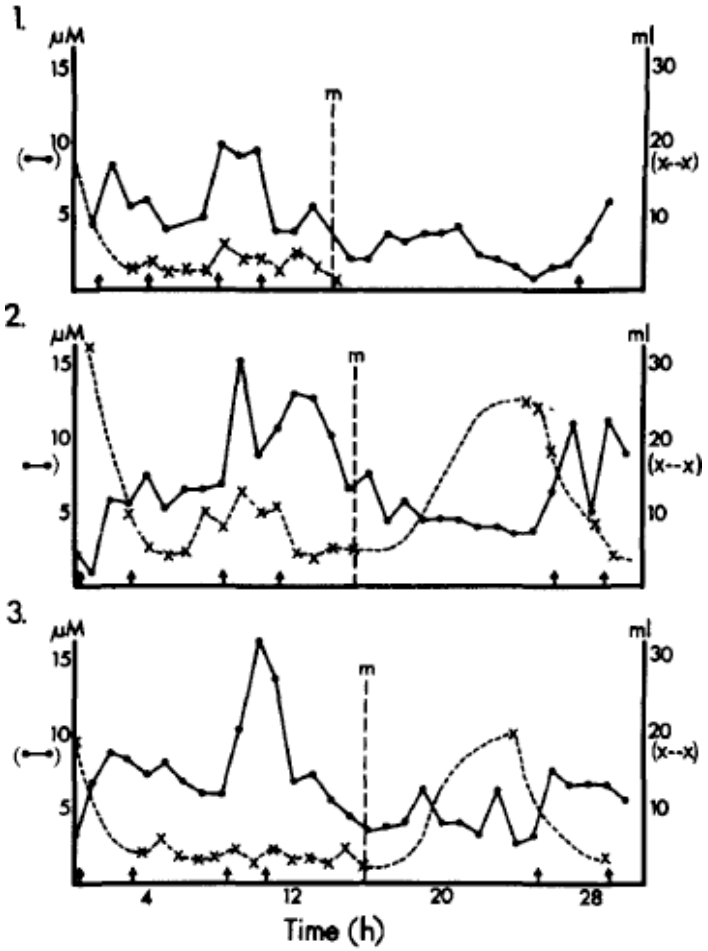
被験者	プールサイズ mg		FTR/日		合成速度 mg/日	
	血清	胆汁	血清	胆汁	血清	胆汁
コール酸	840 ± 290	820 ± 290	0.28 ± 0.05	0.29 ± 0.07	240 ± 100	250 ± 120
ケノデオキシコール酸	640 ± 130	680 ± 140	0.18 ± 0.03	0.18 ± 0.04	120 ± 30	120 ± 30

FTR：代謝回転率

この試験では、被験者 3 例において血清中総胆汁酸濃度及び胆嚢容積も検討した（図 2.7.2-3）。胆嚢は通常の朝食から 2 時間以内に空になり、一日中収縮したままであったが、通常食の摂取による影響は受けなかった。胆嚢容積の変動はわずかであったが、胆汁酸の血清濃度はかなり変動した。予想通り、胆汁酸濃度は絶食状態で最も低く、胆嚢収縮後 2 時間以内に速やかに上昇した。

しかし、血清胆汁酸のピーク値は 1 日の最初の食事後ではなく、むしろ 2 回目又は 3 回目以降に観察された。血清胆汁酸濃度の振幅は 3～5 倍（夜間低値の 2～5 μM～日中高値の 10～16 μM）であり、腸肝循環外の胆汁酸量が重要であり、変動することを示していた。

図 2.7.2-3: 時間単位の血清胆汁酸濃度及び胆嚢容積



30 時間にわたる時間単位の血清胆汁酸濃度（･-･）及び胆嚢容積（x-x）。食事は矢印で示している（t）。m：深夜。胆汁酸濃度は夕食後が最も高かった。被験者が覚醒し、通常食を摂取している間、胆嚢容積は 1 日を通して小さなままであった

更に、[11,12-^{2}H]CDCA、[24-^{13}C]CDCA 及び血清の単一試料を用いて、CDCA の定常状態動態を測定する二重同位体法が開発された。被験者 10 例において、血清から測定した CDCA の FTR、プール及び合成は胆汁から測定したものと同様であった。最後に、DCA の 370 イオンと CDCA の 370 イオンの比を用いて血清から DCA プールを推定する方法が開発された。要約する

と、これらのデータは、CDCA 及びコール酸の定常状態動態並びに DCA のプールサイズが健常被験者の血清から測定できることを実証している。

2.7.2.2.2.1.3 (Koopman, 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”

この試験では、健康被験者 7 例におけるコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度を検討している。更に、3β-HSD 欠損の影響を受けた可能性のある患者、及び先天性コレステロール生合成異常であるメバロン酸尿症の患者でも同じパラメータが試験された。

コール酸及び CDCA のプールサイズ並びに代謝回転率の同時測定法が記載されている。既知量の 11,12-二重水素化 CDCA 及び 2,2,4,4-四重水素化コール酸を経口投与後、CDCA-D_2/CDCA 比及び CA D_4/CA を GC-MS により連続血清試料中で測定し、その後、CDCA 及びコール酸の代謝回転率並びにプールサイズを算術的に測定する。健康被験者 7 例では、CDCA 及びコール酸のプールサイズは表 2.7.2-14 に示した通りであった。被験者 6 例に重炭酸溶液で標識胆汁酸を投与した。健康被験者 3 例の群では、標識胆汁酸をカプセル製剤で投与し、そのうち 2 例には経口溶液も投与した。カプセル中の標識胆汁酸の経口投与後、得られたプールサイズは重炭酸溶液中の投与後よりも有意に高く、FTR 及び合成速度は結果的に低かった。著者らは、この矛盾の根本原因をそれ以上検討しなかった。

興味深いことに、この試験には、脂溶性ビタミンを含む脂質の吸収不良を経験した患者 1 例（男性、1974 年出生）も含まれていた。著者らはこれを肝 7α-ヒドロキシラーゼ欠損に起因すると考えた。しかし、この患者の記述 (Vanderpas, et al., 1987)から 3β-HSD 欠損症が強く示唆される（2.7.3.2.4.4.8 項）。

表 2.7.2-14: コール酸及びケノデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 並びに合成速度

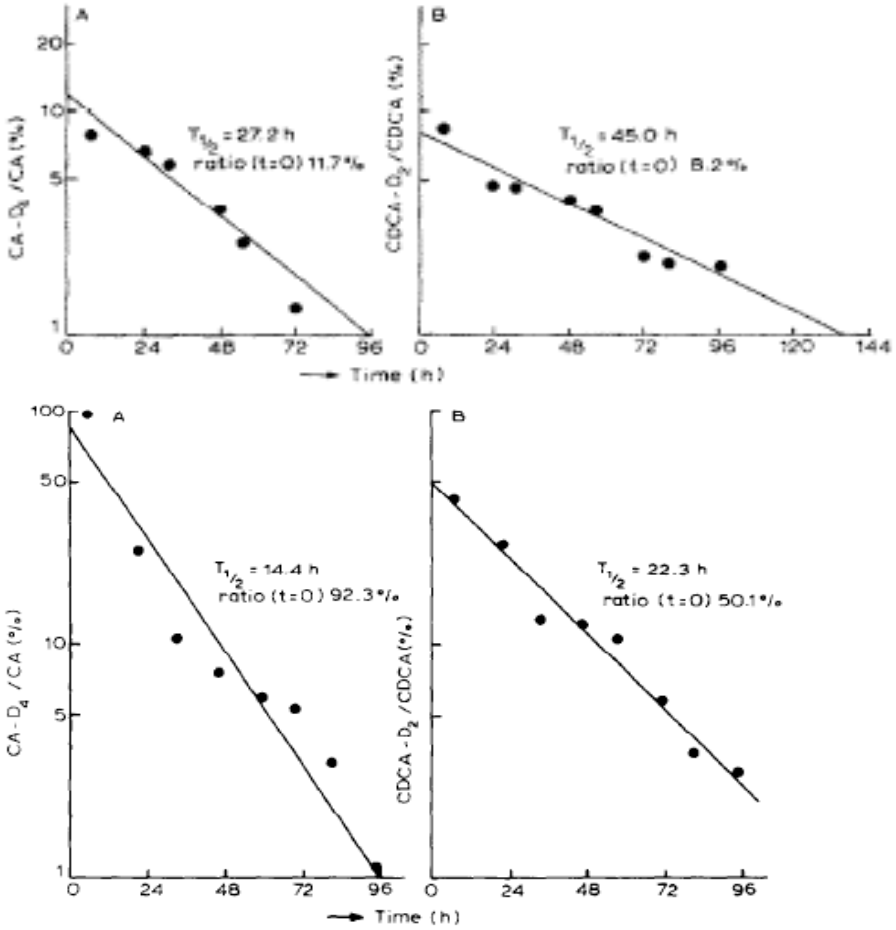
	プールサイズ		FTR/日	合成速度
	μmol/kg	mg		μmol/kg/日
健康被験者：経口液剤としての標識胆汁酸				
コール酸（n = 6）	24.1 ± 11.7	684 ± 274*	0.29 ± 0.12	6.74 ± 4.31
ケノデオキシコール酸（n = 6）	22.9 ± 7.8	649 ± 204*	0.23 ± 0.10	5.11 ± 2.45
健康被験者：経口カプセルとしての標識胆汁酸				
コール酸（n = 1）	26.1	630	0.17	4.44
ケノデオキシコール酸（n = 3）	44.6 ± 3.6	1300 ± 330*	0.17 ± 0.05	1.69 ± 2.86
3β-HSD 欠損症と推定される患者：経口カプセルとしての標識胆汁酸				
コール酸（n=1）	2.9	32	0.83	2.40
ケノデオキシコール酸（n=1）	10.9	115	0.54	5.88

*公表中のデータから算出

3β-HSD 欠損症と推定される患者では、コール酸のプールサイズが著しく減少し、CDCA のプールサイズも小さい。カプセルによる標識胆汁酸の投与の結果として、プールサイズが過大評価される可能性もある。したがって、コール酸及び CDCA の合成速度はともに低い。著者らは、小さい胆汁酸プールサイズ及び CDCA 投与中の脂質吸収の正常化の所見 (Vanderpas, et al.,

1987)から、胆汁酸の管腔内濃度が低下した結果、脂溶性ビタミンが低吸収になるという前提が裏付けられると結論付けている。この所見により、この患者における 3β-HSD 欠損症の推定も裏付けられる。

図 2.7.2-4: 健康被験者（上図）と 3β-HSD 欠損症と推定される患者（下図）を比較した時間に対する四重水素化コール酸とコール酸の比（A）及び二重水素化ケノデオキシコール酸とケノデオキシコール酸（B）の比



2.7.2.2.2.1.4　(Hulzebos, et al., 2001): “Measurement of parameters of cholic acid kinetics in plasma using a microscale stable isotope dilution technique: application to rodents and humans”

この試験では、健康被験者 6 例におけるコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度を検討している。更に、マウス及びラットのデータを入手した。

マウス、ラット及びヒトにおけるコール酸の動態、すなわちプールサイズ、代謝回転率（FTR）及び合成速度の測定を可能にする安定同位体希釈法について記載されている。投与した[2,2,4,4-$^2H_4$]コール酸濃縮の崩壊を、ペンタフルオロベンジル - トリメチルシリル誘導体化を適用して、ガス - 液体クロマトグラフィー／電子捕獲負化学イオン化 - 質量分析により、50 µL の血漿試料を時間単位で測定した。動態データは種依存的な差を表していた（表 2.7.2-15）。

表 2.7.2-15: コール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度

	プールサイズ μmol/kg*	FTR/日	合成速度 μmol/kg/日*
ヒト	24 ± 7	0.46 ± 0.14	10 ± 2
マウス	168 ± 21	0.44 ± 0.03	73 ± 16
ラット	106 ± 12	0.88 ± 0.10	93 ± 1

*注：元の論文のデータは体重 100 g 当たりで示され、体重 kg 当たりに換算されている

ヒトのデータは従来の同位体希釈法で得られた文献データとよく一致した。ラット及びマウスについては、これらは最初に報告された同位体希釈データである。この方法は、ラットにおける胆汁コール酸と血漿コール酸の間の同位体平衡の確認により検証した。胆汁酸の糞中排泄を増加させることが知られているコレスチラミンを与えたラットにおけるコール酸 FTR 及びコール酸合成速度の増加が観察されたことから、本法の応用妥当性が証明された。示された安定同位体希釈法は、少量の血漿試料中のコール酸動態パラメータの測定を可能にする。この方法は、腸肝循環が無傷の無麻酔げっ歯類に適用でき、ヒト新生児胆汁酸動態の発達を検討する際にも価値があると思われる。

2.7.2.2.2.1.5　(Heubi, et al., 1982): “Bile salt metabolism in the first year of life”

この研究では、生後 7 週～10 カ月の健康な乳児 12 名におけるコール酸のプールサイズ、FTR、合成速度を調べた。更に、CDCA のプールサイズを測定した。

遷延性乳児下痢症から回復した乳児 12 名の胆汁酸塩の代謝を調べた。[カルボキシル-^{14}C]CA を静脈内投与し、同位体希釈法を用いてコール酸の体内動態を評価した。コール酸のプールサイズは 938 ± 89 mg/m^2（x ± S.E.）、合成速度は 478 ± 52 mg/m^2/日、代謝回転率は 0.537 ± 0.060/日であった。CDCA の推定プールサイズは 607 ± 103 mg/m^2 であった。年長の小児において過去に同程度のコール酸プールサイズが観察されたが、合成速度及び代謝回転率は有意に低かった（それぞれ P <0.05 及び 0.025）。小児における測定値との比較を含む詳細なデータを表 2.7.2-16 に示した。

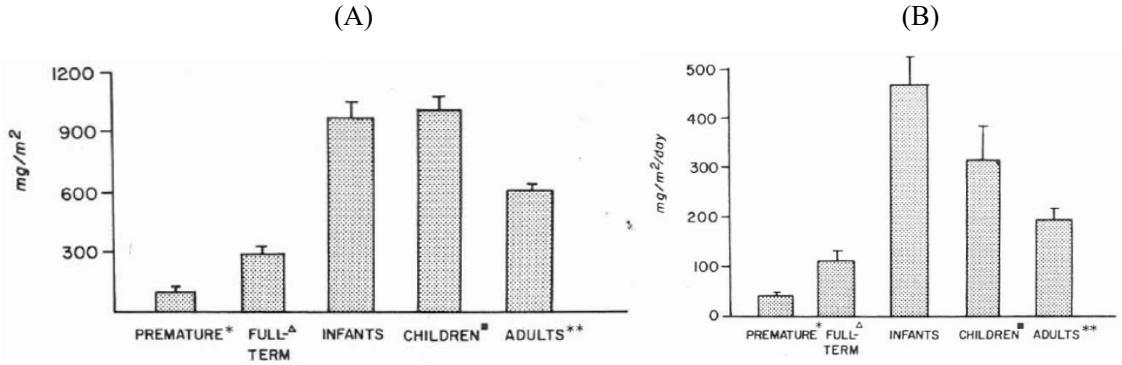
表 2.7.2-16: 乳児における胆汁酸の体内動態

被験者	体表面積（m^2）	コール酸プールサイズ（mg/ m^2）	代謝回転率（/日）	コール酸合成速度（mg/ m^2/日）	ケノデオキシコール酸プールサイズ（mg/ m^2）
T. P.	0.24	696	0.984	685	174
A.T.	0.30	927	0.339	314	302
A.K.	0.25	1544	0.480	741	421
E. D.	0.23	687	0.744	511	176
J. Y.	0.34	1306	0.480	627	1254
B. J.	0.32	637	0.574	365	473
R. B.	0.31	1228	0.531	652	908
D. W.	0.42	848	0.720	610	532
M. B.	0.39	798	0.432	345	526
L. B.	0.39	490	0.584	286	480
F. B.	0.52	965	0.389	376	1089
T. E.	0.36	1100	0.190	209	949
平均値 ± S.E.		938 ± 89	0.537 ± 0.060 [a]	478 ± 52 [b]	607 ± 103
小児		999 ± 100	0.333 ± 0.065	319 ± 69	617 ± 45

小児と比較した場合の p 値：a p <0.025、b p <0.05

生後 10 カ月までは月齢と代謝回転率に有意な逆相関が認められた（r = -0.577、P <0.05）。ラジオイムノアッセイで測定した空腹時血清中コリルグリシン濃度は乳児で小児よりも有意に高かった（p <0.01）。食後最高濃度は乳児で年長の小児よりも高かった。肝臓での胆汁酸塩合成が加速すると、出生時点で小さかったプールサイズが急速に増大する。乳児及び小児のコール酸プールサイズは成人に比べて約 40%大きく、コール酸代謝回転率は幼児 - 小児間及び小児 - 成人間でそれぞれ約 40%低下すると報告されている（図 2.7.2-5）。

図 2.7.2-5: 乳児、小児、成人におけるコール酸プールサイズ(A)及び合成速度(B)の比較



小児のデータは、Heubi JE and Balistreri WF: Bile salt metabolism in infants and children after protracted infantile diarrhea.Pediatr.Res.14:943. 1980.より引用。平均生後 44 カ月の小児 10 名のデータ。プールサイズ：1011 ± 73 mg/m^2、（平均値 ± S.E.）、合成速度：358 ± 58 mg/m^2/日

並行して胆管腔内の胆汁酸塩濃度が上昇し、それによって脂肪の可溶化が正常化される。腸管輸送メカニズムの成熟が遅く、胆汁酸塩の循環が正常となるのは生後 3～7 カ月である。生後 1 カ月までは肝臓での取り込み及び／又は胆汁酸塩の排泄が未熟であるため、プールの一部が肝臓内に貯留し、胆汁酸プールの一部が血清中に逆流する。

2.7.2.2.2.2　コール酸の病的動態を検討した試験

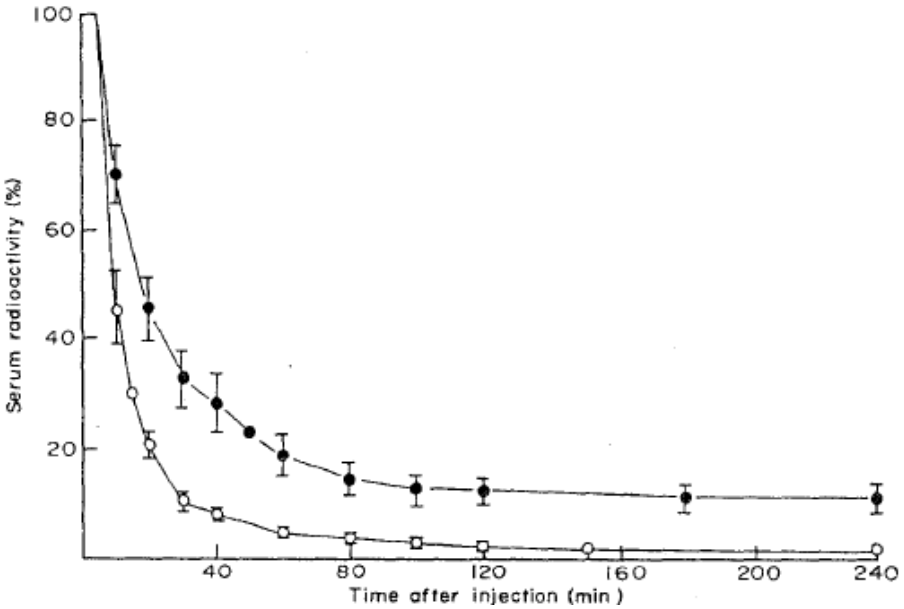
2.7.2.2.2.2.1　(Kaye, et al., 1973): “Factors Affecting Plasma Clearance of [14C] Cholic Acid in Patients with Cirrhosis”

この試験では、健康被験者 6 例及び生検で肝硬変が証明された患者 8 例を対象に、静脈内[^{14}C]コール酸の全身循環からのクリアランスを検討している。

対照群は男性 4 例及び女性 2 例の被験者 6 例から成り、平均年齢は 48 歳（範囲 32～67 歳）であった。肝硬変群は男性 5 例及び女性 3 例の患者 8 例から成り、平均年齢は 44 歳（25～65 歳）であった。患者には原発性胆汁性肝硬変（1）、壊死後肝硬変（2）又は門脈性肝硬変（5）が認められ、原発性胆汁性肝硬変患者を除く全患者が脾腫も呈していた。

両群において、絶食中、[24-カルボキシル-^{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康被験者の方が有意に低かった。総クリアランス及び $t_{1/2}$ は公表文献には記載されていない。

図 2.7.2-6: 血清の [^{14}C] コール酸クリアランス



[^{14}C]コール酸の静脈内投与後最初の 4 時間の正常被験者（○）6 例及び肝硬変被験者（●）8 例の血清からのクリアランス。平均値 ± 1 SD を示す。2 つの曲線の間に著しい差があったにもかかわらず、注入後のある間隔で 2 群の数値にわずかな重複が認められた。

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、コレシストキニンの静脈内投与も食物の摂取も血清放射能に影響を及ぼさなかった。ほぼすべての肝硬変患者が[^{14}C]コール酸注射の約 2 時間後に始まる血清放射能の「自然」上昇を示した。[^{14}C]コール酸投与の 4～8 時間後にコレシストキニン又は食物を摂取すると、上昇が引き起こされた。十二指腸液の持続吸引はこれらの上昇を著明に減少させた。上部腸管への十二指腸液の再注入後、血清放射能が上昇した。すべての上昇は、ほぼ抱合型胆汁酸によるもののみであった。

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。後者の因子は、おそらく肝硬変患者における血漿胆汁酸濃度の上昇、変動の原因となっている。

2.7.2.2.2.2.2　(Gilmore & Thompson, 1980): “Plasma clearance of oral and intravenous cholic acid in subjects with and without chronic liver disease”

この試験では、健康被験者 14 例を対象に、経口及び静脈内適用後のコール酸の肝臓抽出率を検討している。更に、活動性慢性肝炎患者 11 例、アルコール性肝硬変患者 8 例、原発性胆汁性肝硬変患者 1 例、無黄疸性慢性肝疾患（ACLD）患者 16 例及び黄疸性慢性肝疾患（ICLD）患者 4 例のデータを得た。

対照被験者 14 例及び慢性肝疾患患者 20 例で、経口又は静脈内投与した放射性標識コール酸のトレーサ量の見かけの血漿クリアランスを比較した。経口投与後のクリアランスは慢性肝疾患の検出感度が高く、内因性血清胆汁酸の空腹時濃度とよく相関した。

これは、2 つの投与経路後の肝細胞障害のクリアランス及び血液の門脈-体循環シャントに対する予測される効果と一致する。経口クリアランスと静脈内クリアランスの比から算出した推定

肝抽出比は、対照被験者で 0.77 ± 0.02（平均値 ± SEM）、ACLD 患者で 0.64 ± 0.03、ICLD 患者で 0.46 ± 0.05 であった。

表 2.7.2-17: 慢性肝疾患患者における ^{14}C-コール酸のクリアランス及び分布容積

患者	分布容積 (mL/ m^2)	静脈内クリアランス (mL/min* m^2)	経口クリアランス (mL/min* m^2)	肝抽出比
対照（14）	1879 ± 54	271 ± 15	1248 ± 104	0.77 ± 0.02
活動性慢性肝炎（11）	2316 ± 195	173 ± 23†	556 ± 105§	0.62 ± 0.05‡
アルコール性肝硬変（8）	2428 ± 148§	220 ± 15	550 ± 93§	0.58 ± 0.04§
原発性胆汁性肝硬変（1）	2010	233	696	0.67
ACLD（16）	2221 ± 134*	219 ± 19*	652 ± 65§	0.64 ± 0.03§
ICLD（4）	2842 ± 60§	99 ± 22§	194 ± 54§	0.46 ± 0.05§

対照被験者との差：* p <0.05、† p <0.02、‡ p <0.01、§ p <0.001
分布容積は静脈内適用から算出し、体表面積に基づき標準化した

また、内因性総胆汁酸の空腹時血清中濃度は健常被験者集団においても 1～12 µmol/L の範囲であることが示された。

2.7.2.2.2.3　コール酸の薬力学を検討した試験

2.7.2.2.2.3.1　国内第Ⅲ相試験

この試験では日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者 4 名を対象に、本剤 5 mg～15 mg/kg/日を 26 週間継続投与した時の以下の普通胆汁酸の濃度を測定し薬物動態を評価した。

- コール酸：本剤の体内濃度として
- デオキシコール酸（DCA）：RM1319 の二次代謝産物として
- ケノデオキシコール酸（CDCA）：前治療薬の体内濃度として
- リトコール酸（LCA）：前治療薬の二次代謝産物として

4 例の各 Visit の 1 日平均投与量は平均 9.1～10.6 mg/kg/day（範囲：6～16 mg/kg/day）、投与回数は 1 回～2 回/日であり、概ね外国での用法・用量の範囲で治療が行われた。

コール酸とその二次代謝産物 DCA、及び CDCA とその二次代謝産物 LCA の薬物濃度（尿中）について尿中濃度の要約統計量を表 2.7.2-18 に、血清中濃度の要約統計量を表 2.7.2-19 に示した。

表 2.7.2-18: 尿中濃度の要約統計量

		測定値					
測定項目	Visit	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
コール酸	V1 (投与開始時)	4	0.863	1.718	0.00	0.005	3.44
(mmol/mol)	V2 (投与 1 週)	4	9.135	18.123	0.06	0.080	36.32
	V3 (投与 3 週)	4	14.988	29.895	0.02	0.050	59.83
	V4 (投与 6 週)	4	11.968	23.755	0.05	0.110	47.60
	V5 (投与 10 週)	4	1.278	2.363	0.05	0.120	4.82
	V6 (投与 14 週)	4	0.250	0.297	0.07	0.120	0.69
	V7 (投与 20 週)	4	0.205	0.197	0.05	0.140	0.49
	V8 (投与 26 週)	4	0.135	0.142	0.03	0.085	0.34
	V11 (投与 38 週)	4	0.145	0.006	0.14	0.145	0.15
	V14 (投与 50 週)	4	0.108	0.047	0.04	0.125	0.14
	V17 (投与 62 週)	4	0.148	0.052	0.11	0.130	0.22
	V20 (投与 74 週)	4	0.100	0.043	0.06	0.090	0.16
	評価期間内最終時	4	0.100	0.043	0.06	0.090	0.16
デオキシコール酸	V1 (投与開始時)	4	0.015	0.019	0.00	0.010	0.04
(mmol/mol)	V2 (投与 1 週)	4	0.033	0.034	0.00	0.025	0.08
	V3 (投与 3 週)	4	0.073	0.062	0.01	0.070	0.14
	V4 (投与 6 週)	4	0.150	0.238	0.00	0.050	0.50
	V5 (投与 10 週)	4	0.135	0.211	0.00	0.045	0.45
	V6 (投与 14 週)	4	0.068	0.099	0.00	0.030	0.21
	V7 (投与 20 週)	4	0.418	0.553	0.00	0.230	1.21
	V8 (投与 26 週)	4	0.428	0.645	0.02	0.155	1.38
	V11 (投与 38 週)	4	0.305	0.371	0.02	0.200	0.80
	V14 (投与 50 週)	4	0.255	0.354	0.00	0.130	0.76
	V17 (投与 62 週)	4	0.160	0.150	0.03	0.155	0.30
	V20 (投与 74 週)	4	0.145	0.153	0.03	0.095	0.36
	評価期間内最終時	4	0.145	0.153	0.03	0.095	0.36
ケノデオキシコール酸	V1 (投与開始時)	4	4.438	8.556	0.04	0.220	17.27
(mmol/mol)	V2 (投与 1 週)	4	0.468	0.855	0.03	0.045	1.75
	V3 (投与 3 週)	4	0.595	1.170	0.01	0.010	2.35
	V4 (投与 6 週)	4	1.033	2.025	0.00	0.030	4.07
	V5 (投与 10 週)	4	0.325	0.425	0.00	0.195	0.91
	V6 (投与 14 週)	4	0.148	0.190	0.00	0.085	0.42
	V7 (投与 20 週)	4	0.015	0.013	0.00	0.015	0.03
	V8 (投与 26 週)	4	0.178	0.316	0.00	0.030	0.65
	V11 (投与 38 週)	4	0.013	0.019	0.00	0.005	0.04
	V14 (投与 50 週)	4	0.083	0.114	0.00	0.040	0.25
	V17 (投与 62 週)	4	0.053	0.060	0.00	0.040	0.13
	V20 (投与 74 週)	4	0.023	0.026	0.00	0.015	0.06
	評価期間内最終時	4	0.023	0.026	0.00	0.015	0.06
リトコール酸	V1 (投与開始時)	4	0.010	0.008	0.00	0.010	0.02
(mmol/mol)	V2 (投与 1 週)	4	0.015	0.024	0.00	0.005	0.05

		測定値					
測定項目	Visit	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
	V3 (投与 3 週)	4	0.003	0.005	0.00	0.000	0.01
	V4 (投与 6 週)	4	0.003	0.005	0.00	0.000	0.01
	V5 (投与 10 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	V6 (投与 14 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	V7 (投与 20 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	V8 (投与 26 週)	4	0.003	0.005	0.00	0.000	0.01
	V11 (投与 38 週)	4	0.003	0.005	0.00	0.000	0.01
	V14 (投与 50 週)	4	0.003	0.005	0.00	0.000	0.01
	V17 (投与 62 週)	4	0.003	0.005	0.00	0.000	0.01
	V20 (投与 74 週)	4	0.003	0.005	0.00	0.000	0.01
	評価期間内最終時	4	0.003	0.005	0.00	0.000	0.01

尿中濃度はクレアチニン補正値

表 2.7.2-19: 血清中濃度の要約統計量

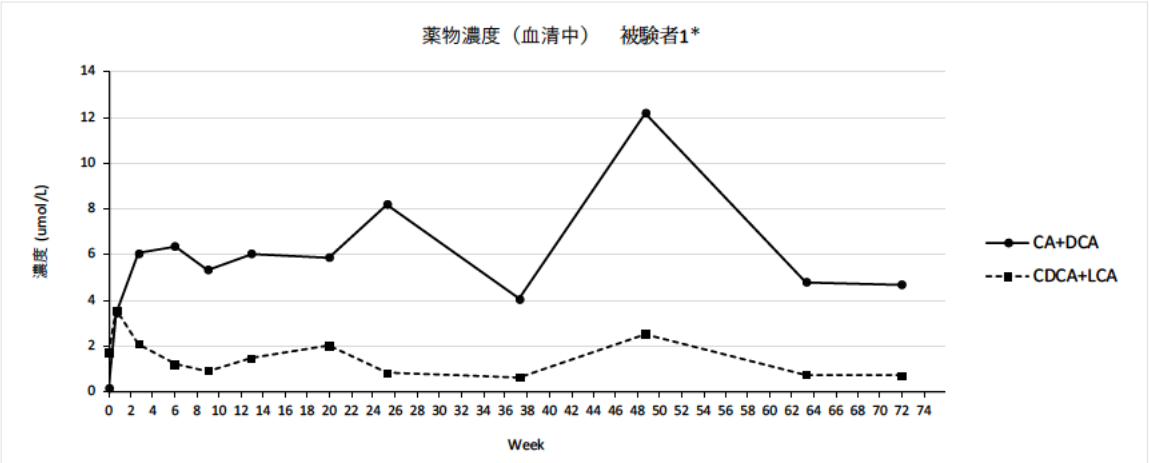
		測定値					
測定項目	Visit	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
コール酸	V1 (投与開始時)	4	0.158	0.275	0.00	0.030	0.57
(umol/L)	V2 (投与 1 週)	4	9.035	14.163	0.92	2.485	30.25
	V3 (投与 3 週)	4	9.673	15.548	1.52	2.090	32.99
	V4 (投与 6 週)	4	7.280	8.629	2.12	3.405	20.19
	V5 (投与 10 週)	4	3.098	0.971	1.70	3.385	3.92
	V6 (投与 14 週)	4	3.670	2.374	1.43	3.155	6.94
	V7 (投与 20 週)	4	4.383	2.414	2.20	3.785	7.76
	V8 (投与 26 週)	4	3.525	1.437	1.58	3.920	4.68
	V11 (投与 38 週)	4	2.808	1.259	1.36	2.970	3.93
	V14 (投与 50 週)	4	6.383	4.166	2.15	5.820	11.74
	V17 (投与 62 週)	4	2.768	0.207	2.49	2.820	2.94
	V20 (投与 74 週)	4	3.173	0.617	2.39	3.200	3.90
	評価期間内最終時	4	3.173	0.617	2.39	3.200	3.90
デオキシコール酸	V1 (投与開始時)	4	0.033	0.065	0.00	0.000	0.13
(umol/L)	V2 (投与 1 週)	4	0.355	0.477	0.00	0.190	1.04
	V3 (投与 3 週)	4	1.358	1.782	0.00	0.830	3.77
	V4 (投与 6 週)	4	1.150	2.064	0.00	0.180	4.24
	V5 (投与 10 週)	4	0.963	1.779	0.00	0.110	3.63
	V6 (投与 14 週)	4	0.920	1.696	0.00	0.110	3.46
	V7 (投与 20 週)	4	2.010	2.091	0.08	1.995	3.97
	V8 (投与 26 週)	4	1.358	1.643	0.05	0.930	3.52
	V11 (投与 38 週)	4	1.198	1.339	0.05	1.005	2.73
	V14 (投与 50 週)	4	2.645	3.042	0.00	2.435	5.71
	V17 (投与 62 週)	4	0.793	0.904	0.12	0.500	2.05
	V20 (投与 74 週)	4	0.900	0.941	0.17	0.575	2.28
	評価期間内最終時	4	0.900	0.941	0.17	0.575	2.28
ケノデオキシコール酸	V1 (投与開始時)	4	4.925	5.455	1.51	2.595	13.00
(umol/L)	V2 (投与 1 週)	4	3.140	0.941	1.79	3.410	3.95
	V3 (投与 3 週)	4	1.853	0.914	0.82	1.805	2.98
	V4 (投与 6 週)	4	2.033	2.376	0.04	1.305	5.48
	V5 (投与 10 週)	4	0.893	0.655	0.00	1.010	1.55
	V6 (投与 14 週)	4	0.940	0.650	0.03	1.135	1.46
	V7 (投与 20 週)	4	1.043	0.885	0.07	1.045	2.01
	V8 (投与 26 週)	4	0.753	0.732	0.03	0.615	1.75
	V11 (投与 38 週)	4	0.800	0.918	0.00	0.540	2.12
	V14 (投与 50 週)	4	1.210	1.094	0.03	1.150	2.51
	V17 (投与 62 週)	4	0.555	0.374	0.00	0.705	0.81
	V20 (投与 74 週)	4	1.445	1.286	0.14	1.305	3.03
	評価期間内最終時	4	1.445	1.286	0.14	1.305	3.03
リトコール酸	V1 (投与開始時)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
(umol/L)	V2 (投与 1 週)	4	0.005	0.010	0.00	0.000	0.02
	V3 (投与 3 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	V4 (投与 6 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00

測定項目	Visit	測定値 例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
	V5 (投与 10 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	V6 (投与 14 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	V7 (投与 20 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	V8 (投与 26 週)	4	0.008	0.015	0.00	0.000	0.03
	V11 (投与 38 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	V14 (投与 50 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	V17 (投与 62 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	V20 (投与 74 週)	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00
	評価期間内最終時	4	0.000	0.000	0.00	0.000	0.00

本剤（コール酸＋DCA）及び前治療薬（CDCA＋LCA）の血清中濃度の推移を図 2.7.2-7 に示した。

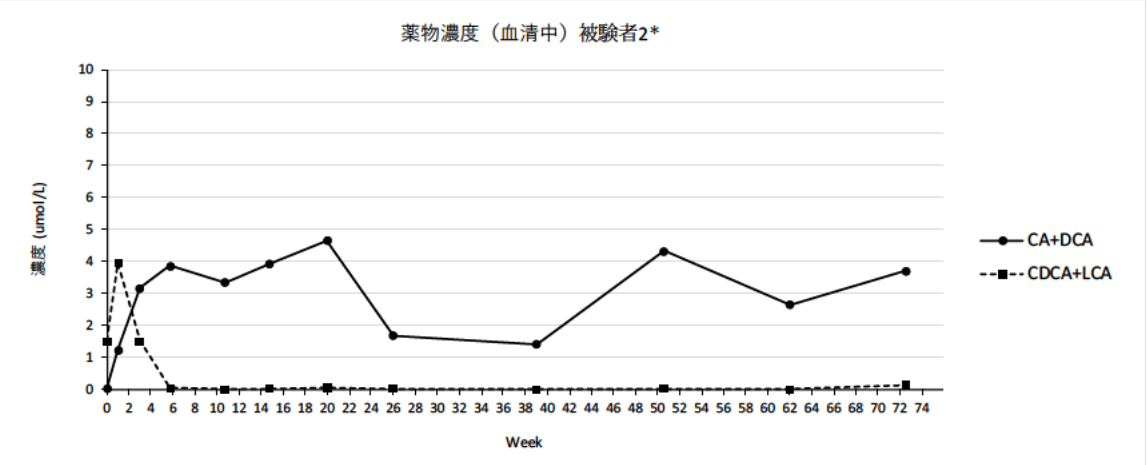
前治療薬から本剤への切換え（投与開始時）後、いずれの被験者も投与 2 週までに前治療薬から本剤への血清中濃度の逆転が認められ、投与 3 週から 6 週で概ね置き換わった。被験者3*　　では本剤の濃度が投与 2 週から投与 4 週にかけて顕著に上昇し、その後 10 週までに急激に低下、その後は他の 3 例と同程度の濃度を推移した。前治療薬は本剤への置き換わり後に低値を推移したが完全には消失せず、特に被験者1 *　及び被験者4*　　では本剤投与 74 週（CDCA 投与を中止後 74 週）においても健康人の参考基準値（尿中）0.105 ± 0.047 mmol/mol Cre (Sato, et al., 2020)よりも高値を推移した。原因は不明であるが、胆汁酸の代謝経路は複雑に絡み合っており、被験者の体内で極微量の CDCA が生成されている可能性が考えられる。

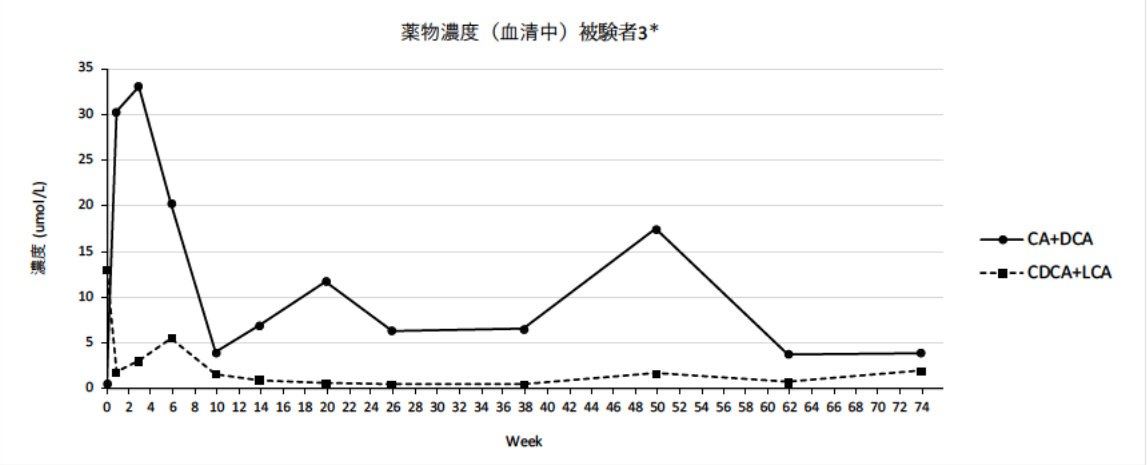
図 2.7.2-7: 本剤（コール酸＋DCA）及び前治療薬（CDCA＋LCA）の血清中濃度の推移

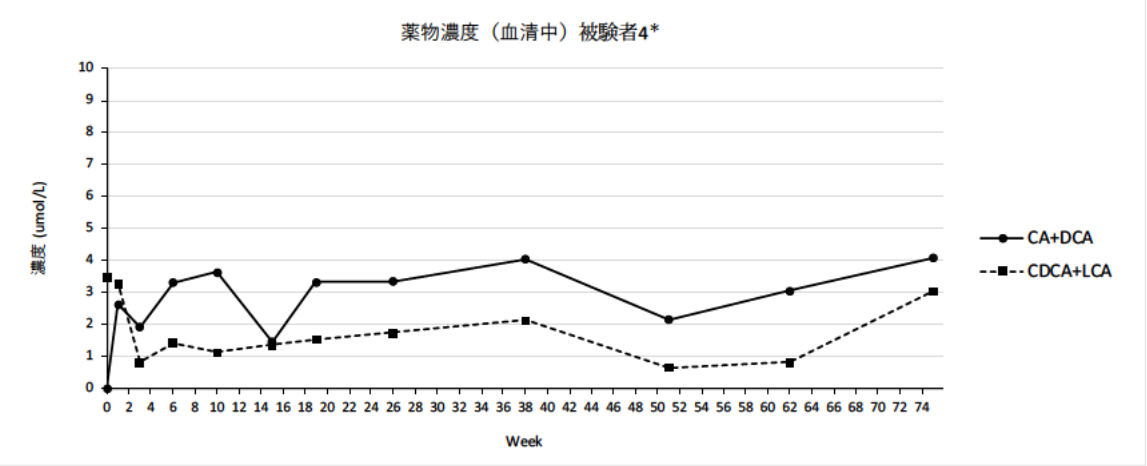


＊新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-7: 本剤(コール酸＋DCA)及び前治療薬(CDCA＋LCA)の血清中濃度の推移（続き）







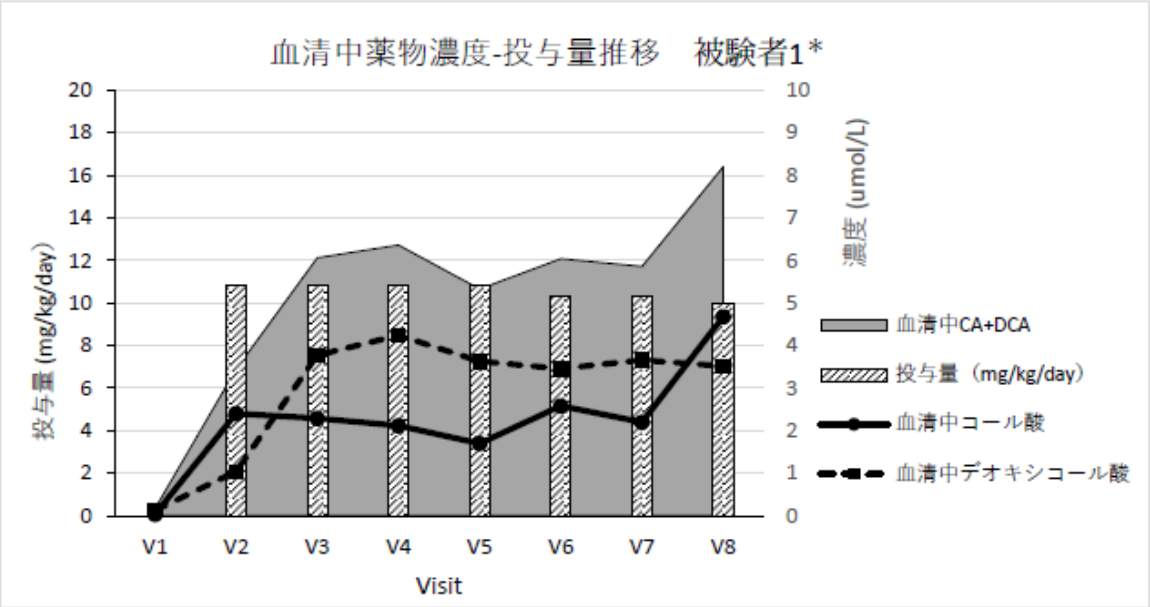
投与量と薬物濃度との相関に関する検討は、治験薬評価期（投与 26 週終了時）について実施した。

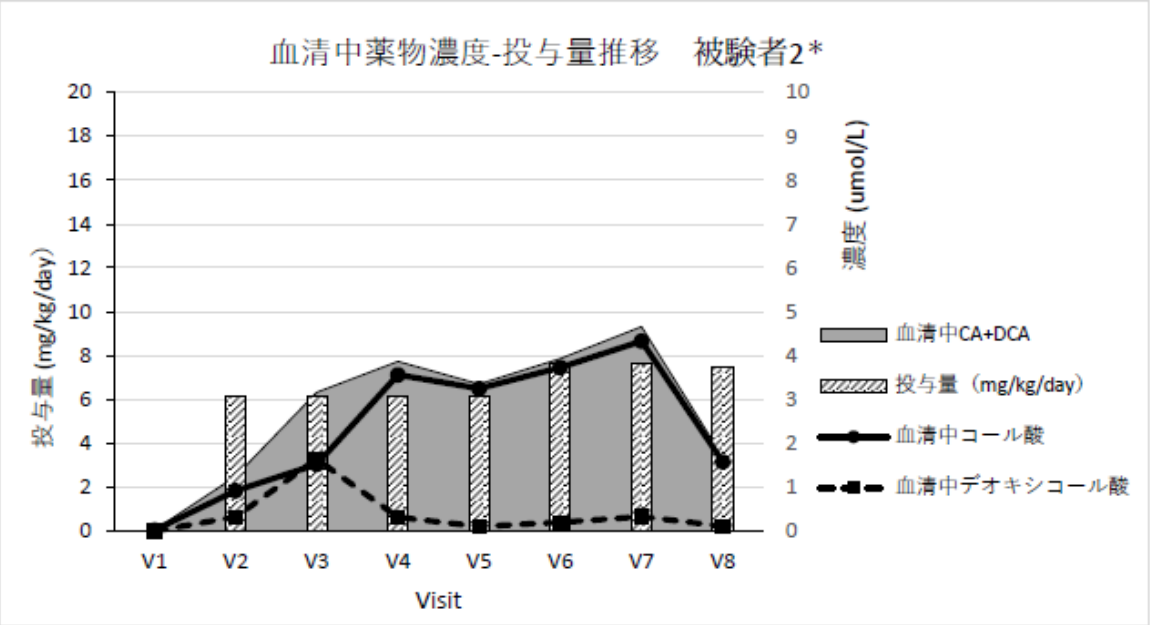
当該治験において発生した投与量変化と血清中コール酸濃度（コール酸＋DCA）との間に相関傾向は認められなかった（図 2.7.2-8）。尿中の濃度も同様であった。

服薬後経過時間と RM1319 群血中濃度との関係を図 2.7.6 9 に示す。

服薬後経過時間と血清中 RM1319 群（コール酸 ＋DCA）濃度との間に相関傾向は認められなかった。尿中の濃度も同様であった。

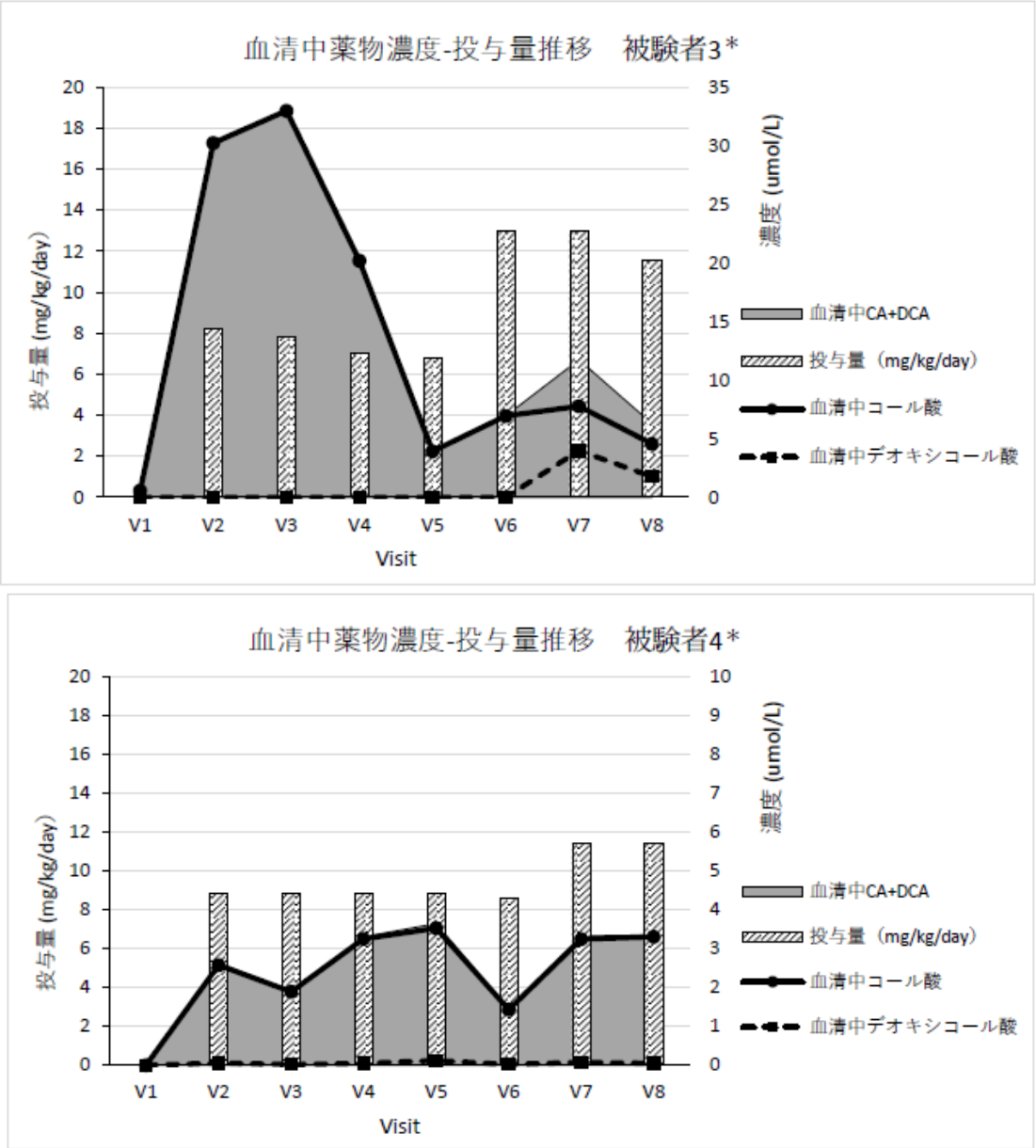
図 2.7.2-8: 継続投与期間中本剤投与量と本剤血清中濃度





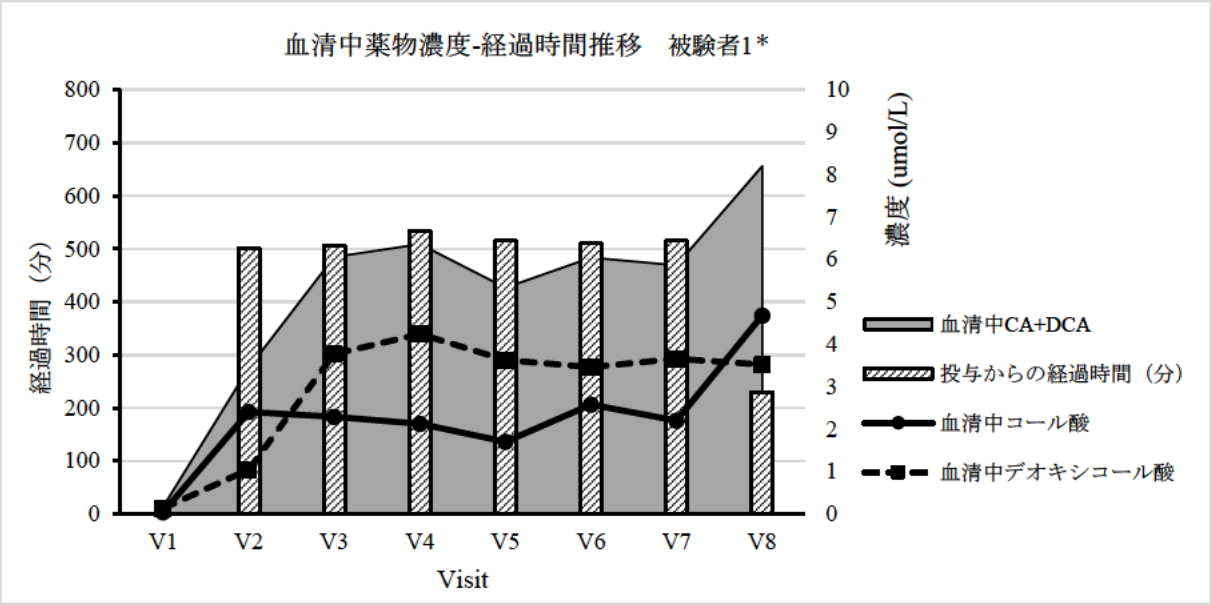
＊新薬承認情報提供時に置き換え

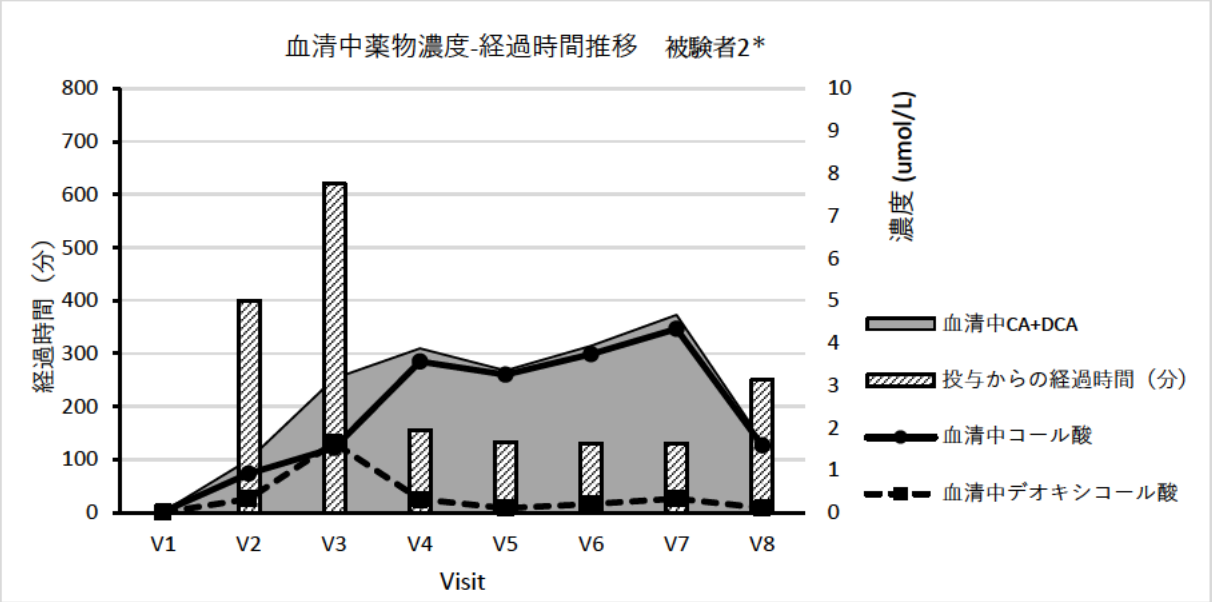
図 2.7.2-8: 継続投与期間中本剤投与量と本剤血清中濃度（続き）



継続投与期間中の本剤服薬後経過時間と本剤（CA+DCA）血清中濃度との相関に関する検討は、治験薬評価期（投与 26 週終了時）について実施した。本剤服薬後経過時間と本剤（CA+DCA）血清中濃度との間に相関傾向は認められなかった（図 2.7.2-9）。尿中の濃度も同様であった。服薬タイミングによる血中及び尿中薬物濃度への影響は少ないものと考えられた。

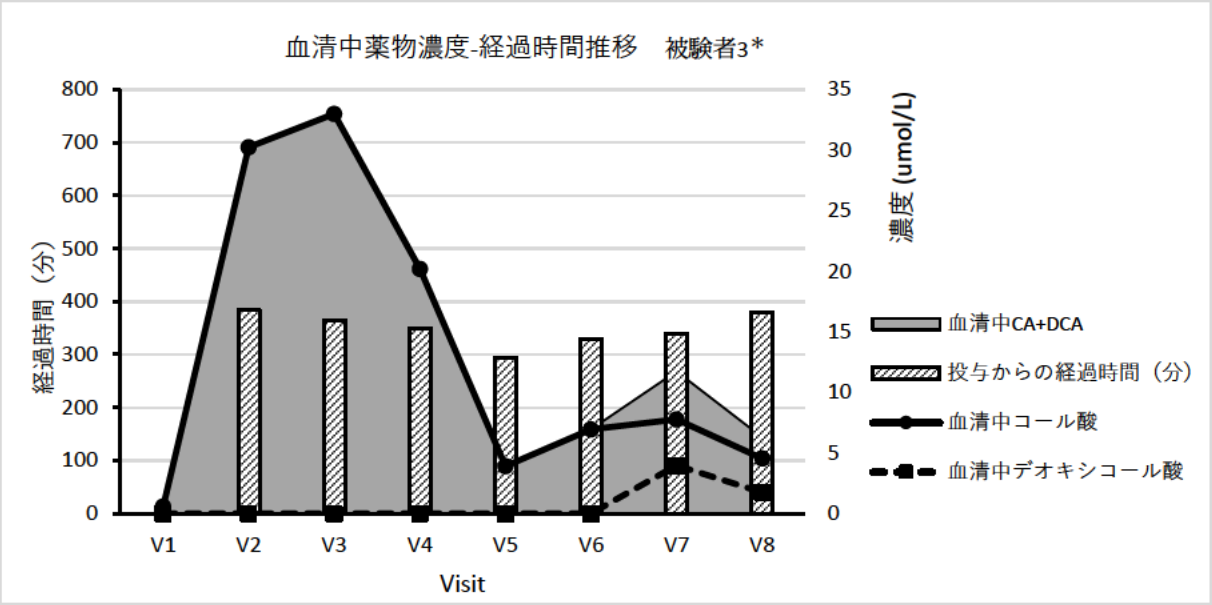
図 2.7.2-9: 継続投与期間中の本剤服薬後経過時間と本剤（CA+DCA）血清中濃度

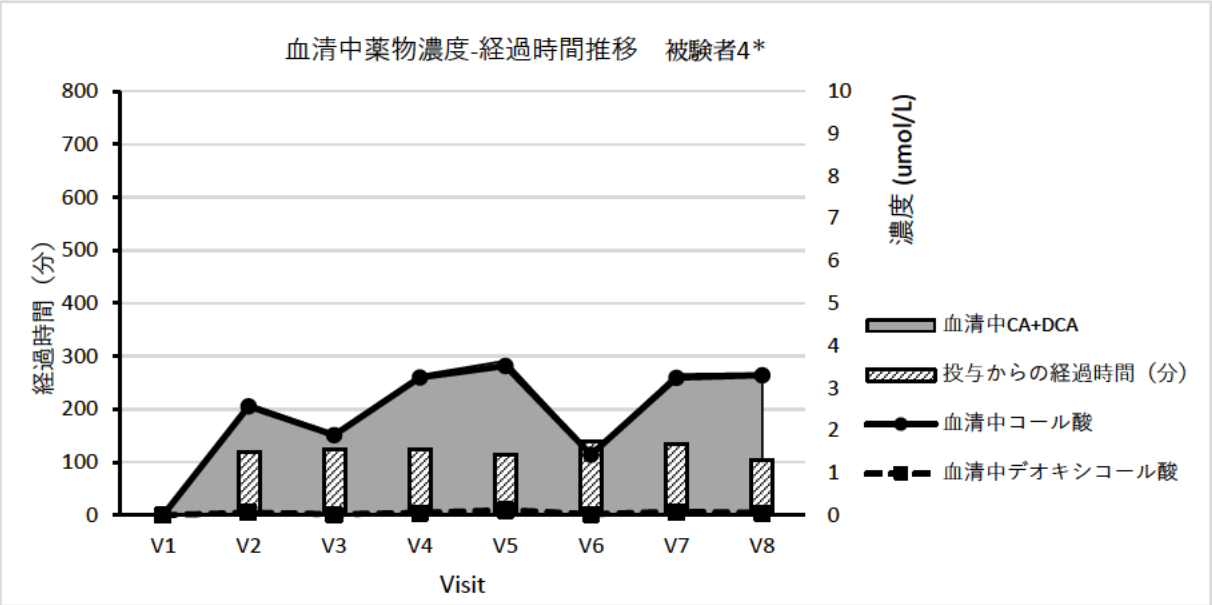




＊新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.2-9: 継続投与期間中の本剤服薬後経過時間と本剤（CA+DCA）血清中濃度（続き）





以上、本剤は外国と同じ用法・用量において、日本人の先天性胆汁酸代謝異常症の患者に対して良好な治療効果と安全性を有するものと考える。また用量調整、服薬時間帯に関して、厳密な管理を必要としないものと考えられた。

2.7.2.2.2.3.2　(Woollett, et al., 2004): “Cholic acid supplementation enhances cholesterol absorption in humans”

この試験では、コール酸 15 mg/kg/日を 2 週間経口投与した健康被験者 12 例における胆汁組成を検討した。

管腔内胆汁酸組成の定性的及び定量的変化は、コレステロール吸収及び合成並びに低密度リポ蛋白（LDL）受容体発現を変化させる可能性がある。ヒトのコレステロール吸収におけるコール酸の役割は不明であるため、本試験で検討した。外来患者によるクロスオーバーデザイン試験において、24～36 歳の成人 12 例（男性 6 例、女性 6 例）が対照食（AHA 心臓健康食）を与えられている間に、コール酸 15 mg/kg/日の経口投与を受けたか、胆汁酸サプリメントを摂取しなかった（対照）。規定の組成の流動食を食事 14 日目に与え、管腔試料を採取した。その後、コレステロール吸収及びコレステロール合成速度率（FSR）を 16 日目から 20 日目まで安定同位体法により評価した。

15～30 分試料で測定した管腔内胆汁酸濃度のピーク値は、コール酸投与被験者では 146.2 ± 16.5 mmol/L であったのに対し、非投与期間には 86.8 ± 14.4 mmol/L であった。

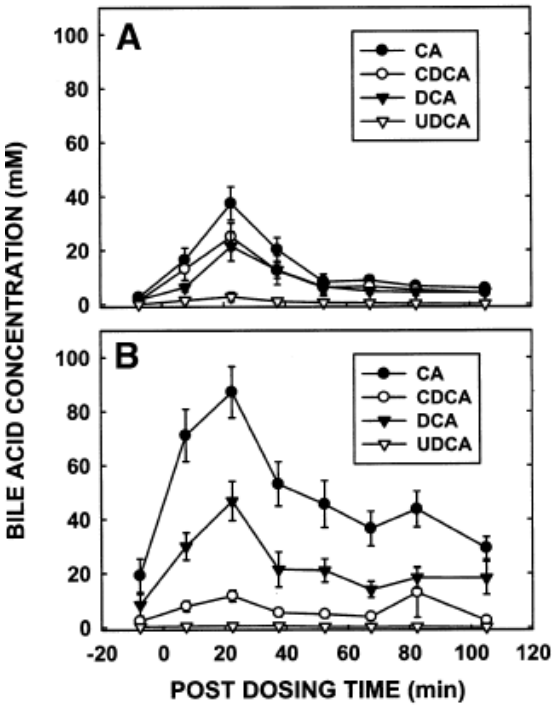
腸管腔の胆汁酸組成も有意に変化した（表 2.7.2-20）。管腔内胆汁酸濃度の時間経過を図 2.7.2-10 に示す。

表 2.7.2-20: コール酸摂取被験者及び対照被験者における個々の胆汁酸(%)の組成

	コール酸	ケノデオキシコール酸	デオキシコール酸	ウルソデオキシコール酸
対照 コール酸摂取 有意性	43.3 ± 2.4 60.2 ± 2.4 P = 0.004	27.4 ± 1.5 7.8 ± 1.5 P < 0.0001	27.3 ± 3.3 31.5 ± 3.3 NS	2.0 ± 0.6 0.45 ± 0.6 NS

NS：有意ではない

図 2.7.2-10: コール酸の投与を受けたか、胆汁酸サプリメントを摂取していない間に AHA 心臓健康食を摂取した被験者の管腔内の胆汁酸濃度



一次胆汁酸代謝が正常なこの集団では、コール酸は正常な胆汁酸プールの約 42.5%を占め、CDCA は約 27.5%である。二次胆汁酸のうち、DCA は総胆汁酸プールの約 27.5%、UDCA は 2%を占める。コール酸の摂取によりコール酸の相対量が 40%増加し、CDCA の相対量が対照の 28%に減少した。ピーク時の絶対量はコール酸とその代謝物である DCA で約 2 倍に増加し、CDCA では約 2 分の 1 に減少した。

コール酸投与により下痢又は痙攣を発現した被験者は認められず、その他の有害事象も報告されていない。

コール酸 + 食事療法は、食事療法単独（60.4% ± 2.9%）と比較して、コレステロール吸収（72.6% ± 2.9%）を有意に増加させた（p = 0.013）。ミセルコレステロールの割合は、食事摂取後にコール酸 + 食事療法群の方が食事療法単独群よりも増加した（p = 0.004）。血漿総リポ蛋白及び高密度リポ蛋白（HDL）並びに LDL コレステロールはコール酸投与で変化しなかった。したがって、コール酸による管腔胆汁の濃縮によってコレステロール吸収が増加し、この作用はミセルでのコレステロール可溶化の増強を介する可能性がある。

2.7.2.2.2.3.3　(Einarsson & Grundy, 1980): “Effects of feeding cholic acid and chenodeoxycholic acid on cholesterol absorption and hepatic secretion of biliary lipids in man”

この試験では、1 日当たり 750～1000 mg のコール酸を 1 カ月間経口投与した健康被験者 9 例における胆汁の組成及びコレステロール飽和を検討した。

CDCA はコール酸とは対照的に、胆汁のコレステロール飽和度を低下させる。これらの差のメカニズムがこの試験の対象であった。試験は白人男性 9 例において行われ、非肥満被験者 3 例及び肥満被験者 1 例は体重維持食を与えられ、肥満患者 5 例は体重減少のためにカロリー摂取量を減らした。これらの被験者にコール酸又は CDCA750～1000 mg/日（4.7～11.9 mg/kg）を 1 カ月間投与し、その後の 1 カ月間他の胆汁酸を投与した。胆汁酸プールサイズ及び胆汁脂質の肝分泌速度に及ぼす両胆汁酸の影響を測定した。総胆汁酸プールは CDCA 及びコール酸の両方によって著しく増加したが、それぞれがほぼ同じ程度であった（表 2.7.2-21）。

表 2.7.2-21: コール酸又はケノデオキシコール酸投与後の胆汁酸のプールサイズ及び胆汁酸組成

患者	1 日投与量（mg/kg）	投与	プールサイズ（mg）	胆汁酸の組成（%）				
				CA	CDCA	DCA	UDCA	LCA
1	9.6	CDCA	7940	4.1	88.3	0.9	6.7	0.0
		CA	11100	45.8	21.1	30.5	2.7	0.0
2	10.1	CDCA	7830	13.3	71.0	3.4	12.3	0.0
		CA	6290	41.9	19.9	36.7	1.5	0.0
3	11.9	CDCA	7630	11.0	0.2	75.5	2.7	10.6
		CA	7050	41.1	22.3	34.6	1.9	0.0
5	8.1	CDCA	4910	4.9	3.0	84.9	5.5	1.6
		CA	4620	42.1	13.2	44.7	0.0	0.0
6	8.1	CDCA	2860	16.7	7.06	1.1	5.11	0.1
		CA	3650	37.0	0.6	18.2	2.2	42.1
7	7.9	CDCA	2770	12.2	9.86	9.4	1.6	7.1
		CA	4320	36.4	17.6	42.3	3.0	0.6
8	8.1	CDCA	6340	3.3	87.9	0.7	8.1	0.0
		CA	6050	38.6	14.1	45.1	0.3	1.8
9	4.7	CDCA	5280	4.1	92.2	0.8	2.8	0.0
		CA	4260	64.1	15.8	19.2	0.9	0.0
平均値 ± SEM		CDCA	5700 ± 750	8.7±1.8	78.8±3.9	4.4±1.5	5.6±1.2	2.5±1.4
		CA	5920 ± 850	43.4±3.2[a]	17.8±1.2[a]	36.9±3.1[a]	1.6±0.4[b]	0.4±0.2

a: CDCA 期間と有意差あり。P <0.001。b: CDCA 期間と有意差あり。P <0.025
CA：コール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸、DCA：デオキシコール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、LCA：リトコール酸

したがって、胆汁の飽和を低下させるための CDCA の優れた作用は、胆汁酸のプールサイズに対するその効果によって説明できなかった。一方、コレステロールの肝分泌は、摂食時及び絶食時ともに、CDCA の方がコール酸より大きく低下することがわかった。CDCA が肝臓からのコレステロール排出を低下させる理論上のメカニズムは、コレステロール吸収の阻害である。この可能性を検討するために、腸灌流法を用いてコレステロール吸収を推定した。コレステロールの割合又は正味の吸収のいずれについても、2 つの投与期間の間で差は得られなかった。したがって、吸収の減少がコレステロール分泌の減少の原因となる可能性は低いと考えられる。他の可能性は、CDCA がコール酸とは異なる 3 つの胆汁脂質の相互関係に影響を及ぼすというものである。これは、これらの脂質の肝分泌率の測定によって検討された。著者らは、胆汁酸とコレステロール、コレステロールとリン脂質及び胆汁酸の分泌速度の間には、両投与期間とも線形関係が認められることを観察した。しかし、コレステロール：リン脂質比は CDCA よりもコール酸投与中に高く、ほとんどのコール酸投与被験者で絶食中に更に大きく増加したが、CDCA では増加しなかった。

これは、絶食時のコレステロールとリン脂質の共役の程度に両胆汁酸間で著しい差があることを示していた。

著者らは、肝臓におけるコレステロール合成が抑制されているため、CDCA による胆汁飽和度の低下は分泌部位における異なる胆汁脂質の相互関係の変化及び／又は肝臓からのコレステロール排出の阻害の結果である可能性が最も高いと示唆している。

2.7.2.2.2.3.4　(Ahlberg, et al., 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”

この試験では、コレステロール胆石患者 45 例を対象に胆汁酸の組成を検討し、このうち 12 例はコール酸 15 mg/kg/日の経口投与を 6～9 週間、12 例（評価可能 10 例）は CDCA15 mg/kg/日の経口投与を同期間に受けていた。この試験の主な目的は、患者 55 例において肝 HMG CoA レダクターゼ、肝コレステロール濃度及び胆汁脂質の組成の間に関連があるかどうかを検討することであり、患者のうち 10 例は胆嚢壁の腺筋腫、45 例はコレステロール胆石であった。

標準化した条件下で開腹時に胆嚢及び肝胆汁とともに肝生検を得た。胆石患者のうち、12 例（女性 8 例、男性 4 例）はコール酸、10 例（女性 9 例、男性 1 例）は CDCA の投与を手術前の 6～8 週間 15 mg/kg/日の経口用量で受けていた。胆汁酸濃度（分析前に化学的に脱抱合された）を測定し、肝胆汁と胆嚢胆汁の濃度はほぼ同じであることがわかった（表 2.7.2-22）。

表 2.7.2-22: 肝胆汁及び胆嚢胆汁中の個々の胆汁酸（%） Means ± SEM

患者群	採取部位（被験者数）	コール酸	ケノデオキシコール酸	デオキシコール酸	リトコール酸	ウルソデオキシコール酸
胆嚢腺筋腫	肝臓（8）	35.3 ± 2.3	37.1 ± 4.0	25.2 ± 3.2	0.5 ± 0.4	2.0 ± 1.3
	胆嚢（9）	35.8 ± 2.1	39.7 ± 3.4	23.3 ± 3.2	0.2 ± 0.1	1.3 ± 0.9
コレステロール胆石	肝臓（17）	33.6 ± 1.8	37.9 ± 2.3	26.8 ± 3.2	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.5
	胆嚢（11）	37.3 ± 2.1	40.0 ± 2.0	21.3 ± 2.6	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.5
コール酸投与	肝臓（8）	47.6 ± 6.6†	12.5 ± 1.9‡	39.9 ± 7.3	0 ± 0	0 ± 0
	胆嚢（8）	48.0 ± 6.8	12.3 ± 1.6‡	39.7 ± 7.6b	0 ±0	0 ± 0
ケノデオキシコール酸投与	肝臓（8）	5.9 ± 2.0‡	84.6 ± 3.7‡	4.9 ± 2.1‡	2.5 ± 0.8*	2.4 ± 0.8
	胆嚢（7）	6.0 ± 1.6‡	83.8 ± 3.5‡	5.1 ± 1.7‡	3.4 ± 1.l†	2.0 ± 0.07

コレステロール胆石患者と有意差あり：* p <0.05、† p <0.02、‡ p <0.001

一次胆汁酸代謝が正常なこの患者集団では、コール酸は正常な胆汁酸プールの約 35%を占め、CDCA は約 40%を占める。二次胆汁酸のうち、DCA は総胆汁酸プールの約 25%、LCA は 0.5%、UDCA は 1%を占める。

一次胆汁酸の経口投与はこれらの割合に大きな影響を及ぼし、CDCA 及びコール酸で異なっていた。CDCA は、胆汁 CDCA（2 倍）とその二次胆汁酸代謝産物である LCA（5～7 倍）及び UDCA（2 倍）の大幅な増加をもたらし、コール酸（対照の 17%）及び DCA（対照の 20%）の大幅な減少を伴った。

一方、コール酸はコール酸（+ 30%）とその二次胆汁酸代謝産物である DCA（+ 60%）の両方をわずかに増加させ、CDCA を等しく減少させた（対照の 31.25%）。興味深いことに、コール酸は二次胆汁酸である LCA 及び UDCA の産生を完全に抑制した。

コール酸の投与を受けた被験者 12 例のうち、有害事象を発現した者は 1 例もいなかったが、CDCA の投与を受けた被験者 12 例のうち 2 例が下痢を発症したため、胆汁試料採取前に試験から脱落した。

肝胆汁はコレステロール胆石患者及び胆嚢腺筋腫患者ともにコレステロールで過飽和していた。コール酸の投与は肝胆汁のコレステロール飽和を低下させたが、過飽和は持続した。CDCA 投与中、肝胆汁はほとんどの患者で不飽和になった。肝臓コレステロール濃度は、コレステロール胆石症患者では胆石のない対照より約 20%高かった。コール酸又は CDCA 投与中、肝臓コレステロール濃度は正常化した。ミクロソームの HMG CoA レダクターゼ活性はコレステロール胆石症の男女で類似しており、胆石のない対照でみられた活性と変わらなかった。CDCA を投与した結果、HMG CoA レダクターゼ活性が 40%低下した。コール酸は影響を及ぼさなかった。胆石のない対照及び胆汁酸を投与した胆石患者では、肝胆汁の飽和は HMG CoA レダクターゼ活性と相関したが、非投与胆石患者では相関しなかった。CDCA の投与では不飽和肝胆汁が生じるが、コール酸の投与では生じないと結論付けた。この不飽和の一部は肝臓の HMG CoA レダクターゼ活性の低下によって説明できるかもしれない。

2.7.2.2.2.3.5　(Toouli, et al., 1975): “Gallstone dissolution in man using cholic acid and lecithin”

この試験では、胆石患者 9 例を対象に、コール酸 750 mg/日のレシチンとの 6 カ月間併用経口投与が胆汁中胆汁酸の組成及び胆石に及ぼす効果を検討している。

胆嚢内に X 線透過性結石を認めた患者 7 例及び胆道系に X 線透過性結石を認めた患者 2 例にコール酸 750 mg の経口投与と精製大豆レシチン 2,250 mg の経口投与を 6 カ月間行った。患者 2 例では結石が消失し、1 例では結石が縮小した。患者 5 例では、投与前及び投与中に空腹時胆汁試料を採取し、コレステロール、胆汁酸及びリン脂質について定量した。5 例全例で、投与中に胆汁の結石形成指数が低下した。投与中、胆汁中 DCA 濃度は上昇し、CDCA 濃度は低下した。

患者の肝機能（AP、AST、総ビリルビン、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、血餅溶解時間）及び血液パラメータ（総蛋白、アルブミン、電解質、尿素、クレアチニン、ヘモグロビン、白血球数）をモニターした。投与は全患者に良好な忍容性を示し、胃の刺激又は下痢を示すエビデンスは認められなかった。臨床検査値はすべて正常を維持した。胆嚢結石患者 3 例では、疼痛（詳細不明）及び悪心の頻度並びに重症度が上昇し、2 例は 3 カ月間投与後に胆嚢摘出術を受け、他の 1 例は 6 カ月間投与後に胆嚢摘出術を受けた。

著者らは、コール酸をレシチンと併用投与したこの試験では、コール酸を単独投与した試験と比較して、胆汁組成の変化に有意差はないと考察している。胆汁中 DCA の増加はおそらくコール酸からの代謝に起因するが、胆汁中 CDCA の減少は DCA による CDCA 合成の阻害に起因すると考えられる（現在では、コール酸自体が一次胆汁酸合成に負のフィードバックを及ぼすことが知られている（2.4.2 項）。）。

表 2.7.2-23: コール酸とレシチンを投与した患者における胆汁酸の組成（総胆汁酸の%）

患者		コール酸	DCA	CDCA	LCA
1	治療前	36	22	35	7
	投与後 [b]	28	60	7	6
2	治療前	51	16	33	>1
	投与後 [c]	36	51	12	<1
3	治療前	61	4	33	2
	投与後 [b]	47	43	10	<1
4	治療前	40	1	57	1
	投与後 [b]	43	40	16	1
5	治療前	48	3	42	3
	投与後 [c]	62	20	15	3
全体 [a]	治療前	47 ± 9	9 ± 9	40 ± 10	3.3 ± 2.6
	投与後	43 ± 12	42 ± 15	12 ± 4	3.3 ± 2.5

a: 公表中のデータから算出、b: 6 カ月間投与後、c: 3 カ月間投与後
患者 1～4：十二指腸胆汁、患者 5：肝胆汁

2.7.2.2.2.3.6 (Güldütuna, et al., 1993): “Cholic acid and ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. Changes in bile acid patterns and their correlation with liver function”

この試験では、原発性胆汁性肝硬変患者 6 例を対象に、コール酸 10 mg/kg/日を 3 カ月間投与し、血清胆汁酸の組成及び肝臓パラメータに及ぼす影響を検討している。この試験では、UDCA が同じ患者の同じパラメータに及ぼす影響も検討し、マッチングした患者 6 例には投与を行わなかった。この試験は非盲検、非投与対照群を用いた単一クロスオーバー試験であった。

表 2.7.2-24:原発性胆汁性肝硬変患者での第 1（投与）群と第 2（非投与）群における血清胆汁酸濃度 (μmol/L)

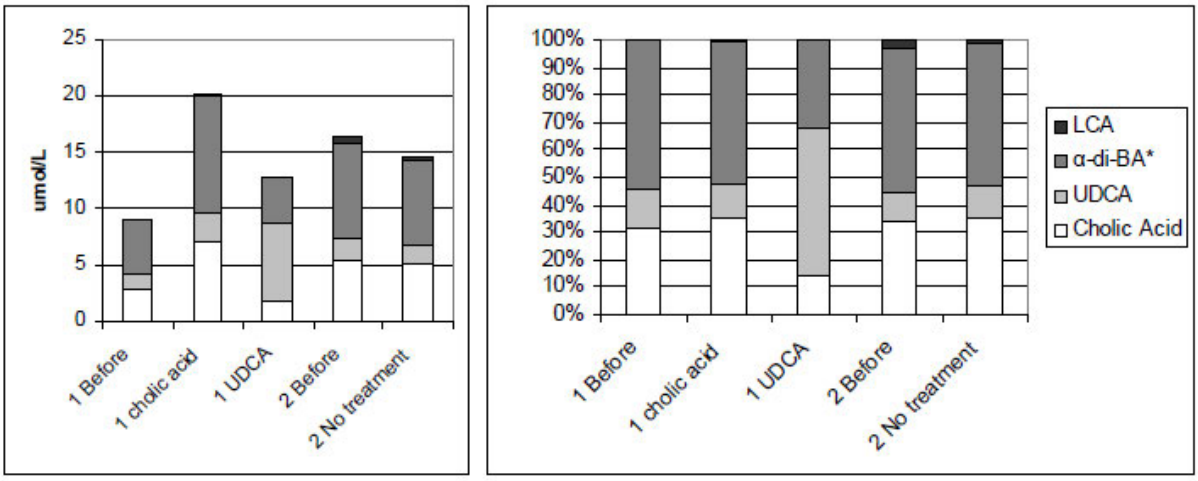
群	投与	総 BA	コール酸	UDCA	α-di-BA*	LCA
1	投与前	8.9 ± 2.8	2.8 ± 1.7	1.3 ± 0.1	4.8 ± 1.2	ND
1	コール酸（3 カ月）	27.4 ± 4.7*	7.0 ± 4.1**	2.6 ± 0.9	10.4 ± 1.9**	0.1 ± 0.1
1	UDCA（3 カ月）	12.7 ± 2.2**	1.8 ± 0.5*	6.9 ± 1.8**	4.1 ± 1.2*	ND
2	投与前	16.3 ± 3.1	5.5 ± 1.3	1.8 ± 0.9	8.6 ± 3.2	0.5 ± 0.5
2	非投与（3 カ月）	17.2 ± 5.6	5.1 ± 1.9	1.7 ± 0.9	7.5 ± 1.6	0.2 ± 0.1

* p <0.01、** p <0.05、第 1 群のコール酸と投与前の組み合わせ、第 1 群の UDCA とコール酸の組み合わせ、第 2 群の非投与と投与前の間で計算。ND：未検出、BA：胆汁酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、α-di-BA：α-ジヒドロキシ胆汁酸, （ケノデオキシコール酸 + デオキシコール酸）、LCA：リトコール酸

Stage II の原発性胆汁性肝硬変患者 6 例（女性 4 例、男性 2 例）にコール酸 10 mg/kg/日を 3 カ月間投与した後、同量の UDCA を投与した。使用剤形は記載されていない。いかなる投与もせずに患者 6 例（女性 5 例、男性 1 例）のマッチング群を 3 カ月間観察した。コール酸、UDCA 投与の実施前、実施中及び終了時に肝機能検査並びに血清及び糞便中の胆汁酸を検討した。初期改善後、肝機能検査（AST、ALT、GGT、AP、GLDH）の結果はコール酸投与の 6～8 週間後に悪化し、その変化は血清中の α-ジヒドロキシ胆汁酸（CDCA 及び DCA）の増加と相関した（r = 0.92）。24 時間糞便中の DCA の 24 時間排泄量は著しく増加した。

注目すべきことに、対照群の総胆汁酸濃度は正常範囲（<10 μmol/L）を上回り、投与群と比較して高かった。コール酸投与により血清コール酸の総量は増加したが、相対量は増加せず、実際にコール酸投与下では血清胆汁酸の相対的組成は正常である（図 2.7.2-11）。

図 2.7.2-11: 第 1（投与）群及び第 2（非投与）群の原発性胆汁性肝硬変患者における絶対（左図）及び相対（右図）血清胆汁酸濃度



公表中のデータから作成した図。α-di-BA：α-ジヒドロキシ胆汁酸（ケノデオキシコール酸 + デオキシコール酸）

肝機能検査値のモニタリングに加えて、投与群の患者 1 例について有害事象のモニタリングを行った。この患者は有害な影響を受けず、下痢又は便秘を経験せず、黄疸にならなかった。

UDCA 投与は肝機能検査値を改善し、4 週間後にグルタミン酸デヒドロゲナーゼ（GLDH）は減少していた。8～12 週間投与後、UDCA は全血清胆汁酸の 50～60%に増加したが、無極性胆汁酸は有意に減少した。非投与群では肝機能検査値又は胆汁酸代謝に変化は認められなかった。コール酸及び UDCA はヒトでは非毒性であるため、この試験は無極性胆汁酸である CDCA 及び DCA が原発性胆汁性肝硬変における肝機能悪化の原因である可能性を示している。

しかし、臨床検査結果が血清無極性胆汁酸の減少に先立って改善していたため、UDCA の治療効果は血清中の α-ジヒドロキシ胆汁酸の減少だけでは説明できない。

2.7.2.2.2.3.7　(Tauber, et al., 1996): “Feedback regulation of bile acid synthesis measured by stable isotope kinetics in humans”

この研究では、健康な被験者における低用量の外因性コール酸、DCA、CDCA が胆汁酸の体内動態に及ぼす影響を調べた。同じパラメータに対する非吸収性の抗生剤パロモマイシンの影響も調べた。

安定同位体で標識化した胆汁酸を用いて、健康被験者（女性 9 名、男性 10 名）にコール酸（n = 6）、CDCA（n = 6）、DCA（n = 5）各 500 mg/日を 4 週間経口投与、又はパロモマイシン 1 g/日（n = 6）を 2 週間経口投与し、投与前及び投与中の 3 種類の主要胆汁酸のプールサイズ、合成速度、代謝回転率を同時に測定した。各被験者を自身の対照として、胆汁酸の投与前及び投与中

の体内動態を評価した。[24-^{13}C]-コール酸、[24-^{13}C]-CDCA、[2,2,4,4-$^{2}H_4$]-DCA 各 50 mg の炭酸水素ナトリウム水溶液を経口投与した。一次胆汁酸の経口投与中、同位体濃縮が不十分であったため、その胆汁酸の体内動態パラメータを確実に測定することは不可能であった。したがって、2 種類の内因性胆汁酸、すなわち他方の一次胆汁酸と DCA の体内動態データしか得られなかった。

被験者 17 名において、胆汁酸投与前の通常の定常状態条件下で、3 種類の主要胆汁酸の対照体内動態データを得た。結果を表 2.7.2-25 に示した。

表 2.7.2-25: コール酸及びケノデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 並びに合成速度

	プールサイズ		FTR/日	合成速度
	μmol/kg	mg[a]		μmol/kg/日
コール酸	26.4 ± 2.4	733.5 ± 67	0.35	8.7 ± 1.0
ケノデオキシコール酸	25.8 ± 1.1	688.7 ± 29	0.23	5.9 ± 0.8
デオキシコール酸	24.7 ± 2.5	659.5 ± 67	0.22	5.7 ± 0.8

a 被験者の平均体重（68 kg）をもとに算出

被験者の平均体重をもとに算出した合成速度は、コール酸で 241.7 ± 28 mg/日、CDCA で 157.5 ± 21 mg/日、DCA で 152.2 ± 21 mg/日であった。この 3 種類の胆汁酸から算出した総胆汁酸プールは 76.9 ± 4.0 μmol/kg（2080 ± 108 mg）で、他のパラメータと同様に実験群間で差がなかった。

コール酸の投与により、DCA のプールが 4 週間で約 2 倍になった（図 2.7.2-12）。CDCA の生成が 38%（P <0.05）、プールサイズが 50%減少した（P <0.05）。CDCA の代謝回転率は増加した（P <0.05）。上述の通り、コール酸のプールサイズは測定できなかった。

CDCA の投与により、コール酸の生成が 65%（P <0.05）、プールサイズが 70%減少したが（P <0.05）、代謝回転率には変化がなかった（図 2.7.2-12）。同様に、DCA の生成が 67%（P <0.05）、プールサイズが 74%減少した（P <0.05）。上述の通り、CDCA のプールサイズは測定できなかった。

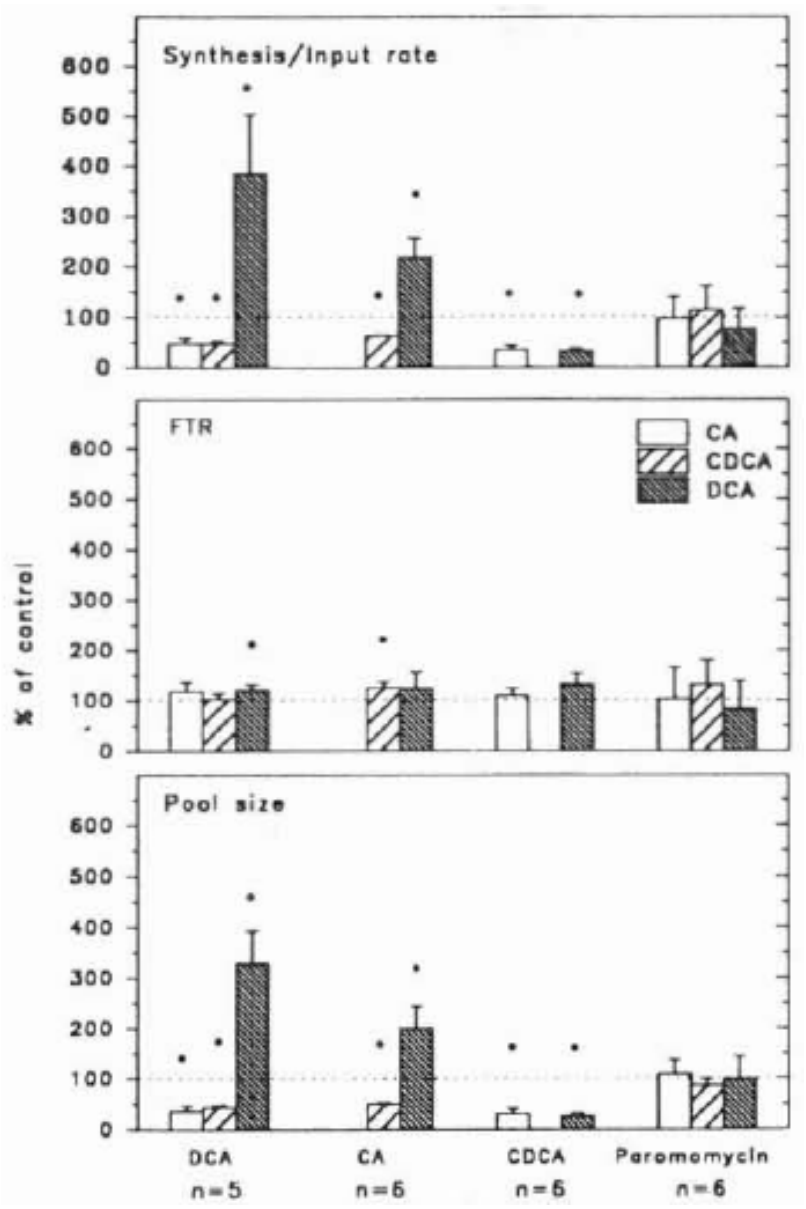
DCA の投与により、2 種類の一次胆汁酸の合成速度はそれぞれの対照値の 47%となり（P <0.05）、プールサイズも同様に減少したが、代謝回転率はわずかに増加した（P <0.05）（図 2.7.2-12）。

パロモマイシンの影響は変動的で、コール酸の（DCA への）脱ヒドロキシル化速度がごくわずかに低下した。

著者らは、観察された同位体希釈データに基づき、被験者が胆汁酸の 4 週間投与後に新たな定常状態に達したと報告している。3 種類の胆汁酸はいずれも de novo 胆汁酸合成の強力な阻害剤であり、それぞれの非投与一次胆汁酸のプールサイズを大幅に減少させる。

500 mg/日でのコール酸の経口投与は良好な忍容性を示した。少数の被験者で軟便が数日間発現し、DCA 群の 6 名中 3 名で ALT の軽微な増加（<28 U/L）が発現したが速やかに回復した。唯一一貫して認められた血清パラメータの変化は、DCA 群での血清コレステロール値の 4.91 mmol/L から 4.30 mmol/L への低下であった（p <0.05）。

図 2.7.2-12: デオキシコール酸（n = 5）、コール酸（n = 6）、ケノデオキシコール酸（n = 6）、パロモマイシン（n = 6）が胆汁酸の体内動態に及ぼす影響



^{13}C-標識化コール酸、^{13}C-標識化ケノデオキシコール酸、^{2}H-標識化デオキシコール酸を用いて、健康被験者における各胆汁酸 500 mg/日の投与前及び 4 週間投与中、又はパロモマイシン 1000 mg/日の投与前及び 2 週間投与中の胆汁酸の体内動態を同時に評価した。11 名の被験者のうち 5 名は同位体濃縮が不十分であったため、一次胆汁酸群では投与した胆汁酸の体内動態パラメータを算出できなかった。データはそれぞれの対照値のパーセンテージを平均値 ± 1 SEM で示した。P <0.05

2.7.2.2.2.3.8　(Stiehl, et al., 1990): “Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids”

この試験では、回腸瘻を保有する患者 8 例を対象に、UDCA 及び CDCA の単回投与を行って、その後の胆汁酸の小腸内での吸収を測定した。回腸瘻を保有する患者は、ヒトにおける小腸内吸収を研究する上でのモデルとなっている。

実験デザインは以下のとおりである。回腸瘻を保有する患者は、試験開始の少なくとも 2 日前までに入院し、回腸排泄率の測定は胆汁酸の経口投与の前に行われた。その後、4 例の患者（患者番号 1、3、5、7）はまず 500 mg の CDCA が単回投与され、1 週間の間隔を開けてから同量の UDCA が投与された。残りの 4 例の患者（患者番号 2、4、6、8）は、UDCA を先に投与され、その後に CDCA の順番で投与された。また、3 例の患者には、さらに 1 週間の間隔を開けてから 1000 mg の UDCA を単回投与した。

試料としては、2 時間ごとに回腸造瘻袋内の回腸液を全量回収した。胆汁酸組成の解析用の試料は、追加で回腸瘻より直接回収した。試料は、0.1M NaOH 中でホモジナイズされ、XAD-2 カラムにより抽出された。胆汁酸は DEAP-LH 20 上でクロマトグラフ解析し、脱アミド化タウリン及びグリシン抱合体を測定するためにアルカリ加水分解に供された。

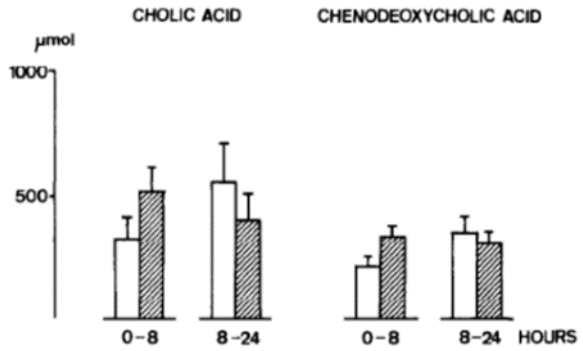
コントロール期間中、8 例の患者は 327 ± 91 µmol/8 h (平均値 ± SEM)のコール酸と 214 ± 38 µmol の CDCA を回腸液中に排泄した（表 2.7.2-26）。

表 2.7.2-26: UDCA および CDCA 投与が胆汁酸の回腸排泄に与える影響

胆汁酸投与0-8時間後および8-24時間後の回腸排泄																	
		湿重量		pH		LTA		DCA		CDCA		UDCA		コール酸		合計	
患者	試験期間	0-8	8-24	0-8	8-24	0-8	8-24	0-8	8-24	0-8	8-24	0-8	8-24	0-8	8-24	0-8	8-24
	コントロール	298	330	6,4	6.5					238	152			580	352	818	504
	CDCA	126	207	7,3	6,9					326	592			450	315	776	907
	UDCA	141	178	6,5	6,8					344	184	689	152	697	313	1730	668
2	コントロール	245	395	7,5	7.3			1	1	375	564			834	1461	1209	2026
	CDCA	96	382	6,3	7.1					533	858			558	1047	1091	1905
	UDCA	234	286	6.3	6,3					471	607	458	149	935	1003	1864	1759
	コントロール	187	171	7.9	7.9					249	606			225	580	475	1186
	CDCA	254	363	7.3	7,6					667	1022			661	767	1327	1790
	UDCA	174	168	7,5	7.6					440	315	791	296	487	371	1718	982
4	コントロール	201	353	6,7	6,3	2	6	13	30	119	394			238	787	372	1217
	CDCA	228	609	6.5	6,3	3	8	8	25	493	867			461	662	965	1761
	UDCA	168	216	6.8	6,5		6	5	15	261	284	459	149	544	384	1255	852
	コントロール	237	412	6.4	6.4			2	4	84	263			89	242	174	509
	CDCA	262	303	7,2	6,7					91	428			86	104	177	532
	UDCA	284	448	7,6	7.3			4	8	105	213	165	48	117	135	391	423
6	コントロール	210	427	6,0	6,5		1			277	458			357	559	633	1018
	CDCA	66	410	6.0	6,3		1			317	540			269	672	586	1213
	UDCA	273	370	6.2	6.0	1	7			438	246	818	205	606	296	1883	757
	コントロール	157	315	7.6	7,8					85	156			209	403	295	559
	CDCA	214	351	6.9	6,3					465	702			501	891	966	1594
	UDCA	363	339	7.0	6.2					316	322	703	135	605	615	1824	1072
8	コントロール	205	274	6.6	7.2				2	287	228			88	80	375	310
	CDCA	313	189	6.6	6,0					275	494			45	103	320	579
	UDCA	224	314	7,1	7.0	1				324	290	274	409	148	130	747	829
平均値±SEM	コントロール	217±15	335±30	6.9±0.2	7.0±0.2	0.2±0.2	0.9±0.7	2±2	5±4	214±38	353±63			327±91	558±150	544±118	916±200
	CDCA	195±31	352±46	6.8±0.2	6.6±0.2	0.4±0.4	1.1±1.0	1±1	3±3	396±63[b]	688±74[b]			379±79	595±131	770±139	1285±197[b]
	UDCA	233±26	290±35	6.9±0.2	6.7±0.2	0.2±0.2	1.6±1.1	1±1	3±2	337±42[b]	308±46	545±88[b]	193±39[b]	517±96[b]	406±101	1399±196[b]	918±139

UDCA（500 mg）投与後、コール酸と CDCA の回腸排泄はそれぞれ 517 ± 96 µmol/8 h と 337 ± 42 µmol/8 h に増加し、これはこれらの胆汁酸の吸収が減少したことを示唆する（図 2.7.2-13）。CDCA 投与後には、コール酸の排泄には有意な変化は認められず、一方 CDCA の排泄は予想通り増加した。UDCA 投与後 0-8 時間におけるコール酸および CDCA の排泄速度は有意（P < 0.05）に増加した。その後、8-24 時間では両者ともコントロール期間と比較して減少した。

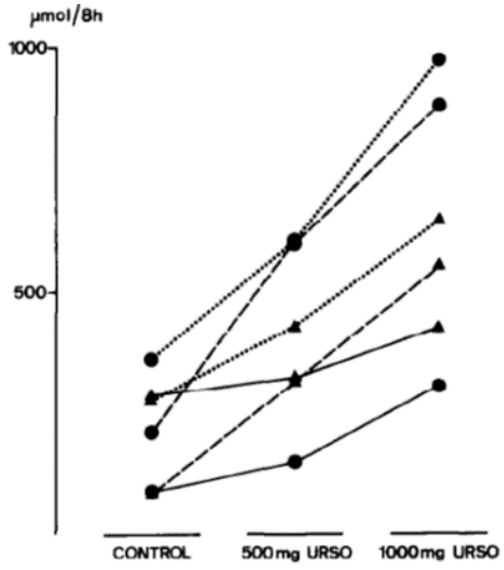
図 2.7.2-13: UDCA および CDCA 投与が胆汁酸の回腸排泄に与える影響



空白の棒：コントロール、斜線の棒：UDCA 投与

1000 mg の UDCA を投与すると、500 mg を投与した際の約 2 倍の回腸排泄の増加が認められることから、吸収の阻害が競合的阻害によるものだと考えられる（図 2.7.2-14）。

図 2.7.2-14: UDCA 投与が回腸瘻を保有する 3 患者の回腸抽出液中のコール酸（●）と CDCA（▲）に与える影響



UDCA1000 mg 投与後の回腸排泄は UDCA500 mg 投与後より大きく、胆汁酸吸収の競合的阻害を示唆する。

2.7.2.2.2.4 薬力学的薬物相互作用

2.7.2.2.2.4.1 (Miller & Nestel, 1973): “Altered bile acid metabolism during treatment with Phenobarbitone”

この研究では、4 名の健康な男性被験者においてフェノバルビタールがコレステロール及び胆汁酸の代謝に及ぼす影響を調べた。

4 名中 3 名で、フェノバルビタール（文献中ではフェノバルビトンと記載）により胆汁酸の便中排泄量が増加した（図 2.7.2-15）。この現象はコール酸のプールサイズ及び代謝回転の増加によるものであった。コレステロールの排泄には明らかな影響はなかった。

対照期間には、中性及び酸性ステロイドの 1 日便中排泄量が減少したが、これは食習慣の変化によるものと考えられた。フェノバルビタールは胆汁酸排泄におけるこの傾向を逆転させ、投与終了前 6 日間の排泄量（442 ± 57 mg/日、平均値 ± SEM）は、投与開始前 5 日間の排泄量（233 ± 38 mg/日）よりも有意に多かった（t, 2.755; P = 0.020）。

[カルボキシル-^{14}C]-コール酸及び[^{3}H]-CDCA を静脈内投与し、同位体希釈法で測定した結果、胆汁酸プールサイズ及び合成速度の増加に伴って、便中胆汁酸排泄量の増加が認められた（表 2.7.2-27）。

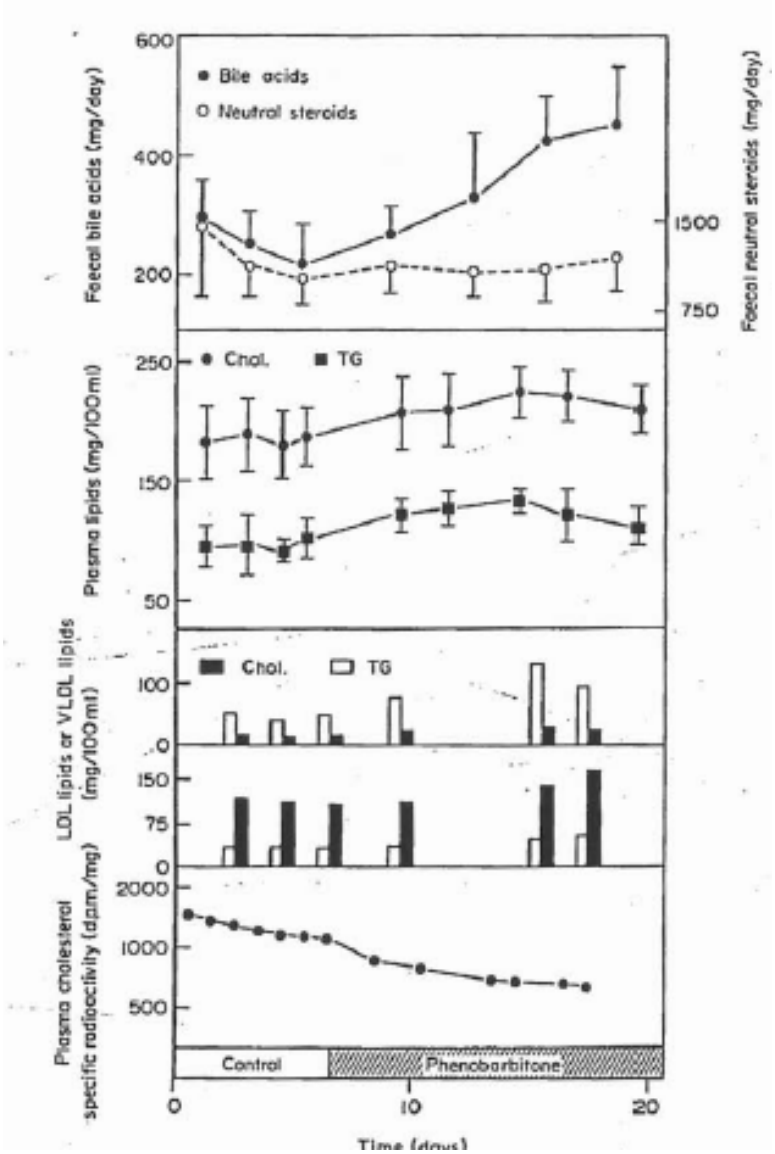
表 2.7.2-27: フェノバルビタールの投与によるコール酸のプールサイズ及び代謝回転への影響

被験者	コール酸のプールサイズ（mg）		コール酸の代謝回転（mg/日）	
	対照	フェノバルビタール	対照	フェノバルビタール
1	358	652	114	195
2	636	1147	186	338
3	827	1207	220	240
4 名（無反応）	377	365	149	140

3 名の反応例では、血漿中コレステロール及びトリグリセリド濃度の顕著な増加も認められた（図 2.7.2-15）。1 名において、これらの変化と関連して、コレステロール合成の増加に対応する変化として、超低密度リポタンパク質の速やかな増加と血漿中コレステロール比放射能の低下が認められた。

以上のデータは、フェノバルビタールがコール酸のプールサイズ及び代謝回転を増加させたことを示している。

図 2.7.2-15: 被験者 3 名における血漿中コレステロール及びトリグリセリド濃度、血漿中リポタンパク質、血漿中コレステロール比放射能、便中ステロイド排泄量に対するフェノバルビタールの影響



Chol.＝ コレステロール、TG＝ トリグリセリド、VLDL＝ 超低密度リポタンパク質、LDL＝ 低密度リポタンパク質。縦のバーはそれぞれ平均値の標準誤差を示している。比放射能及びリポタンパク質のデータは被験者 1 名のみから得たものである。

2.7.2.2.2.5 デオキシコール酸のヒトにおける薬物動態試験及び薬力学的試験

2.7.2.2.2.5.1 各動物種におけるデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度

動物におけるデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度の文献は見つけることができなかった。デオキシコール酸は肝臓で合成されたコール酸が腸管に分泌された後で、腸内細菌によって 7 位の水酸基が脱水酸化されて生成される産物である。その結果、デオキシコール酸の各動物における、プールサイズ、FTR 及び合成速度は、それぞれの実験系での腸内細菌の影響を受け、一義的に決めることが難しいと判断される。その中で、 (Tauber, et al., 1996)は、健常被験者にデオキシコール酸、コール酸、ケノデオキシコール酸をそれぞれ 500 mg/日投与し、デ

オキシコール酸のプールサイズ、FTR、合成速度の変化を計算した。この試験の各胆汁酸投与前の値は、次の通りで、定常状態のプールサイズ、FTR 及び合成速度と解釈できる。

	プールサイズ　(μmol/kg)	FTR　(/day)	合成速度　(μmol/kg/day)
DCA 投与前（n=5）	22.5	0.214	5.12
CA 投与前（n=6）	21.9	0.189	4.28
CDCA 投与前（n=6）	29.2	0.261	7.64

論文中にデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸、コール酸のプールサイズはそれぞれ 24.7±2.5 μmol/kg、25.8±1.1 μmol/kg、26.4±2.4 μmol/kg、FTR は、それぞれ 0.22 /day、0.23 /day、0.35 /day、合成速度は、それぞれ 5.7±0.8 μmol/kg/day、5.9±0.8 μmol/kg/day、8.7±1.6 μmol/kg/day と報告されている。

(Stellaard, et al., 1986)は、[24-^{13}C]DCA を健常被験者に経口投与し抱合型デオキシコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度を以下のように計算した。

プールサイズ　(μmol/kg)	FTR　(/day)	合成速度　(μmol/kg/day)
10.5 (4.7-27.4)	0.32 (0.14-0.54)	3.5 (0.8-8.2)

2.7.2.2.2.5.2　デオキシコール酸の分布

デオキシコール酸の分布で、ヒトにおけるタンパク結合率に関しては、 (Roda, et al., 1982) で、LCA、CDCA、UDCA、CA との比較データが示されており、デオキシコール酸のヒト血中アルブミンへの結合力は、Ki 値で比較した時に、LCA（20 x 104 L/mol）、CDCA（5.5 x 104 L/mol）、DC（4.0 x 104 L/mol）、UDC（3.8 x 104 L/mol）、CA（0.33 x 104 L/mol）となっている。また、米国で、デオキシコール酸皮下注射剤が KYBELLA®として 2015 年に承認されており、KYBELLA®の Prescribing Information（以下、PI: (Allergan USA, Inc, 2022)）には血漿タンパク結合は 98%との記載されている。

2.7.2.2.2.5.3　デオキシコール酸の排泄

デオキシコール酸も他の胆汁酸と共に便中排泄が主たる排泄経路である。乳汁移行性に関しては、KYBELLA®の PI の 8.2 Lactation の項目でヒト乳汁中のデオキシコール酸の存在に関する情報はないとの記載がある。

2.7.2.2.2.5.4　デオキシコール酸の薬物相互作用

上記と同じく KYBELLA®の PI の薬物相互作用の項目には、「Results from in vitro studies indicate that deoxycholic acid does not inhibit or induce human cytochrome P450 (CYP) enzymes at clinically relevant concentrations. Deoxycholic acid does not inhibit the following transporters: P-gp, BCRP, MRP4, MRP2, OATP1B1, OATP2B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, NTCP, and ASBT.」との記載があり、薬物相互作用は少ないと予想される。

2.7.2.2.2.5.5　デオキシコール酸のヒトでのプールサイズ、FTR 及び合成速度

デオキシコール酸は、腸内の腸内細菌によってコール酸から生成される。2.7.2.2.2.5.1 で記載した通りヒトにおけるデオキシコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度を、安定アイソトープ薬剤を用いて計算した例がある。この時の平均値で比較すると、デオキシコール酸のプールサイズはコール酸に比較してやや少なく、FTR は 6 割程度、合成速度は 3 分の 2 程度である。

2.7.2.3　全試験通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態パラメータ

2.7.2.3.1.1　健康被験者と患者における血清及び血漿中のコール酸の濃度

一次胆汁酸代謝が正常な成人患者では、末梢血清中の空腹時血清コール酸濃度（すなわち、腸肝循環外）は通常、約 0.5 µmol/L［0.61 ± 0.26 µmol/L、範囲 0.12～1.6　(Angelin, et al., 1982)、0.450 ± 0.059 µmol/L (Angelin, et al., 1978)である。食後の濃度は約 3 倍に上昇する (Angelin, et al., 1982), (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 (Angelin, et al., 1982)であった。

小児における末梢血清又は血漿中のコール酸の正常濃度は、3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症の小児患者を検討した多くの公表文献で示されている。これらのデータを表 2.7.2-28 に要約する。正常範囲は 0.05～6.7 µmol/L であるため、健常成人とほぼ同じ範囲にある。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かなり変動するため、この広い正常範囲が予測される。非投与患者では、一次胆汁酸の血清中濃度（コール酸及び CDCA）は一般に低値～検出不能であるが、コール酸の濃度も一般に正常範囲に近付くことがある（表 2.7.2-28、2.7.3.2.4 項：3β-HSD 欠損症、2.7.3.2.5 項：Δ^4-3-oxoR 欠損症）。

表 2.7.2-28: 正常成人、小児及び 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の小児患者におけるコール酸の血清中／血漿中濃度(µmol/L)

	平均値／正常範囲	3β-HSD 欠損症	Δ^4-3-oxoR 欠損症
(Angelin, et al., 1982)	0.61 ± 0.26		
	0.12 - 1.6		
(Angelin, et al., 1978)	0.450 ± 0.059		
(Clayton, et al., 1987)	0.15 - 3.5 (n=16)		<0.05 (n=1*)
(Horslen, et al., 1992)	0.05 - 4.6	0.21 (n=1)	
(Ichimiya, et al., 1990)		4.3 (n=1)	
(Yamato, et al., 2001)		0.734 (n=1)	
(Clayton, et al., 1996)	0.4 - 6.68 (n=38)	検出不能 (n=1)	
(Lemonde, et al., 2003)	0.4 - 6.7		<0.05 (n=1*)
			0.26 (n=1)
			4.0 (n=1)
(Palermo, et al., 2008)	0.05 - 4.6		検出不能 (n=1*)

*同一患者

総胆汁酸の正常範囲は 0.5～12.5 µmol/L (Gilmore & Thompson, 1980)である。実際に、表 2.7.2-31 に要約された公表文献のデータはこの範囲内である。Gilmore et al は、健常被験者集団において空腹時血清総胆汁酸濃度を 1～12 µmol/L の範囲内で測定したが、 (Angelin, et al., 1978) はその患者群において約 2.8 µmol/L に相当する 1,117 ± 114 µg/L の濃度を認め、 (Barth, et al., 2005)は妊娠中及び分娩後の女性において 2.2～3.1 mol/L の血清中濃度を認めた。

この範囲外の値を示した正常な一次胆汁酸代謝の被験者群は、 (Güldütuna, et al., 1993)に記載された非投与対照群のみであり、総血清胆汁酸は 16.3 ± 3.1 µmol/L であったが、投与前の投与群の総血清胆汁酸は 8.9 ± 2.8 µmol/L であったため、正常範囲内であった。

3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症の非投与患者では、総血清胆汁酸濃度は微量～正常濃度である (Gonzales, et al., 2009)。この複合患者集団では、総胆汁酸濃度は以前に 12 ± 7 µmol/L（範囲：6～14 µmol/L）と報告されている (Potin, et al., 2001)。3β-HSD 欠損症患者についても、総血清胆汁酸濃度は 6.5 µmol/L（範囲：0～15 µmol/L） (Jacquemin, et al., 1994)及び 2.5 µmol/L（生後 2 カ月）、8.83 µmol/L（ウルソデキソキシコール酸投与中断後 1 カ月目の生後 19 カ月） (Yamato, et al., 2001)と報告されている。71.2 mg/L（約 178 µmol/L）という数値の大幅な増加 (Ichimiya, et al., 1991)は依然として原因不明である。

2.7.2.3.1.2 健康被験者及び患者の胆汁中コール酸濃度

胆嚢胆汁中のコール酸（そのグリココール酸及び TCA 抱合体として）の正常濃度は 4～74 mmol/L の範囲にあり、用いられる方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)。

3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の胆汁中には、ごく少量（正常値の 1/1,000 未満）のコール酸のみが含まれている。3β-HSD 欠損症患者の総胆汁酸濃度は 0.324 mg/L 十二指腸胆汁であり、そのうち約 30%（約 0.24 µmol/L）がコール酸であった (Ichimiya, et al., 1991)。

Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 2 例のデータが利用可能である。患者 1 例では、胆嚢胆汁中に微量（2 µmol/L 未満）の胆汁酸が含まれており、その結果、コール酸が含まれていた (Balistreri, 1991)。2 例目の患者の十二指腸胆汁中コラノイド濃度は 19 mmol/L（正常 2.5～23 mmol/L）と非常に低濃度であった (Clayton, et al., 1996)。存在した主要なコラノイドはコール酸（13 µmol/L）、7α,12α-dihydroxy-4-cholenoic acid（1.1 µmol/L）、3β,7a-dihydroxy-4-cholenoic acid（0.73 µmol/L）であった。複数の未同定化合物が存在した。

2.7.2.3.1.3 健康被験者及び患者の尿中コール酸濃度

胆汁酸の 1 日排泄量は 7.0 ± 0.8 µmol/24 hr と測定され、24 時間尿量とは無関係であった (Almé, et al., 1977)。コール酸は総胆汁酸の 2～7%（平均値：0.14～0.49 µmol、範囲：0.128～0.77 µmol、公表中のデータから算出）を占め、コール酸、CDCA（3～18%）、DCA（8～25%）及び LCA（10～24%）は総胆汁酸の 40～80%を占めた。残りの尿中総胆汁酸は、広範囲にわたる他の胆汁酸代謝産物から成っていた。その他の情報源では、胆汁酸の尿中排泄量が 1 µmol/日未満と大幅に低いことが報告されている (Bernstein, et al., 2005)。

排泄によって失われる量を定量的に補充する 1 日総合成速度が約 10 µmol/kg b.w./日である（2.7.2.3.1.4 項）と考慮すると、腎排泄はコール酸及びその代謝産物のわずかな（≤1%）排泄経路である。

3β-HSD 欠損症患者の尿中には、総胆汁酸量が大きく増加しているにもかかわらず、コール酸が少量存在する。公表文献では、総胆汁酸及び胆汁アルコールを 37.4 mg/日 (Ichimiya, et al., 1991)、コール酸を 0.826 µmol/mmol クレアチニンのレベルで排泄し、総胆汁酸排泄量が 67.452 µmol/mmol クレアチニンであった患者において、微量の尿中コール酸が報告されている。Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の尿中コール酸に関するデータは文献では得られない。

2.7.2.3.1.4　健康被験者及び患者のコール酸プールサイズ、FTR 及び生合成速度

コール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度は、複数の研究者によって測定されており、方法はわずかな差があり、漸次精緻化されている。これらの結果を表 2.7.2-29 で比較している。

このデータは、特に FTR について、実質的な差を示している。しかし、観察された個々のばらつきが大きいことを考えると、体重 60 kg の健常成人におけるコール酸（及びその抱合体）のプールサイズの推定値は 600～750 mg と合理的に推定される。 (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、これらのデータは他の試験の標準化データと同様の範囲にある。

表 2.7.2-29: 文献に記載されたコール酸のプールサイズ、FTR 及び合成速度の概要

	プールサイズ		FTR/日	合成速度	
	µmol/kg	mg		µmol/kg/日	mg/日
(Angelin, et al., 1978)	N/A	732 ± 164	N/A	N/A	N/A
(Stellaard, et al., 1984)	31.8 ± 16.0	759.9 ± 392 a	0.48 ± 0.22	13.3 ± 4.9	326.0 ± 113 a
(Everson, 1987)	N/A	840 ± 290	0.28 ± 0.05	N/A	240 ± 100
(Koopman, et al., 1988b)	24.1 ± 11.7	590.8 ± 286	0.29 ± 0.12	6.74 ± 4.31	198 ± 127 b
(Hulzebos, et al., 2001)	24 ± 7	588.3 ± 171 a	0.46 ± 0.14	10 ± 2	245 ± 49 a
(Tauber, et al., 1996)	26.4 ± 2.4	733.5 ± 111 b	0.35	8.7 ± 1.0	242 ± 28

コール酸：408.57 g/mol、FTR：代謝回転率、a: 成人の体重を 60 kg として算出、b: 被験者の実際の平均体重をもとに算出、N/A：文献に記載なし

コレステロールからのコール酸の 1 日 de novo 合成量について、体重 60 kg の健康成人において、1 日に約 200～330 mg のコール酸（及びその抱合体）が合成される。一次胆汁酸の 1 日総 de novo 合成量は更に CDCA 約 120～170 mg から成るため（2.7.2.2.2.1.1 項、2.7.2.2.2.1.2 項、2.7.2.2.2.1.3 項）、約 320～500 mg の範囲にある。

また、コール酸、DCA、CDCA の総胆汁酸プールが 76.9 ± 4.0 µmol/kg（2,136.6 ± 111.1 mg 相当）と報告されている。

(Heubi, et al., 1982)によると、乳児及び小児のコール酸プールサイズは成人に比べて約 40%大きく、コール酸代謝回転率は幼児 - 小児間及び小児 - 成人間でそれぞれ約 40%低下する。生後 7～10 カ月の乳児の平均プールサイズは 938 ± 89 mg/m^2、コール酸の合成速度は 478 ± 52 mg/m^2/日であった。

2.7.2.3.1.5　特殊集団：妊婦及び授乳婦

コール酸の正常な血清中濃度は妊婦及び授乳婦で測定されており、正常値の低い範囲にあることがわかっている。妊婦では、総（抱合型及び遊離）血清コール酸は約 0.2 µmol/L である（2.7.2.2.1.1.5 項）。コール酸はあらゆる在胎期間の胎児の血漿中にも 0.67～1.35 µmol/L の濃度で存在し（2.7.2.2.1.1.7 項）、羊水中にも妊娠期間によって 0.18～0.49 µmol/L と変動する濃度で存在する（2.7.2.2.1.1.6 項）。

授乳婦では、総血清コール酸が 1 件の公表文献で 0.309 µmol/L（2.7.2.2.1.1.5 項）、別の公表文献で 0.93 ± 0.13 µmol/L（2.7.2.2.1.1.9 項）と測定された。これらの観察結果の差は一致させることが困難であるが、解析時点（分娩後 1 週間に対し 6～8 週間）又は 1 日の試料採取時点が異なることが一因となっている可能性がある。

2.7.2.3.2　薬力学的パラメータ

2.7.2.3.2.1　一次胆汁酸代謝が正常な被験者のデータ

健常被験者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管腔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。胆汁及び管腔内容物の相対的胆汁酸組成は試験間で幾分差があり、おそらく試料採取部位の差を反映している。一方、コール酸の投与に応じたコール酸の割合の平均増加（30～40%増加）及び CDCA の割合の減少（対照の約 30%に減少）は、 (Ahlberg, et al., 1981)と (Woollett, et al., 2004)による試験で極めて類似している。 (Toouli, et al., 1975)による試験は幾分異なる数値を示しており、被験者数が少ないことが関係している可能性がある。

表 2.7.2-30: コール酸投与下の胆汁中胆汁酸 (%)

公表文献		(Toouli, et al., 1975)	(Einarsson & Grundy, 1980)	(Ahlberg, et al., 1981)		(Woollett, et al., 2004)
CA の 1 日投与量		750 mg	4.7-11.9 mg/kg	15 mg/kg		15 mg/kg
採取部位（N）		十二指腸（4）/ 肝臓（1）	胆嚢（8）	肝臓（17/8）	胆嚢（11/8）	十二指腸（12）
CA	Untr.	47 ± 9	-	33.6 ± 1.8	37.3 ± 2.1	43.3 ± 2.4
	Treat.	43 ± 12	43.4±3.2	47.6 ± 6.6	48.0 ± 6.8	60.2 ± 2.4
CDCA	Untr.	40 ± 10	-	37.9 ± 2.3	40.0 ± 2.0	27.4 ± 1.5
	Treat.	12 ± 4	17.8±1.2	12.5 ± 1.9	12.3 ± 1.6	7.8 ± 1.5
DCA	Untr.	9 ± 9	36.9±3.1	26.8 ± 3.2	21.3 ± 2.6	27.3 ± 3.3
	Treat.	42 ± 15		39.9 ± 7.3	39.7 ± 7.6	31.5 ± 3.3
LCA	Untr.	3.3 ± 2.6	-	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.3	-
	Treat.	3.3 ± 2.5	-	0 ± 0	0 ± 0	-
UDCA	Untr.	-	-	0.9 ± 0.5	0.8 ± 0.5	2.0 ± 0.6
	Treat.	-	1.6±0.4	0 ± 0	0 ± 0	0.45 ± 0.6

N：数、CA：コール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸、DCA：デオキシコール酸、LCA：リトコール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、Untr.：非投与、Treat.：コール酸投与

一次胆汁酸合成の調節に関する利用可能なデータ（2.4.2 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明らかである。

上記の試験で認められた胆汁組成の変化とは対照的に、原発性胆汁性肝硬変患者にコール酸を投与しても、血清中の胆汁酸の相対濃度は変化しなかった (Güldütuna, et al., 1993)。しかし、胆汁酸の絶対濃度は正常値の 2 倍超に上昇した。これは、健常被験者にコール酸又は CDCA を経口投与した際の一次胆汁酸のプールサイズの大幅な増加と一致する (Woollett, et al., 2004)。

2.7.2.3.2.2　患者の薬力学

コール酸単独療法下では、国内第Ⅲ相試験では 3β-HSD 欠損症 2 名及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 2 名が治験に参加し、本剤（コール酸）投与開始時までに CDCA による前治療が行われており病状は安定した状態であり、治験開始時の血漿総胆汁酸値及び各病型に特徴的な異常胆汁酸は 3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者において正常であった。4 名の各 Visit のコール酸の 1 日平均投与量は平均 9.1～10.6 mg/kg/day（範囲：6～16 mg/kg/day）、投与回数は 1 回～2 回/日であり、概ね外国での用法・用量の範囲で治療が行われた。前治療薬から本剤への切換え（投与開始時）後、いずれの被験者も投与 2 週までに前治療薬から本剤への血清中濃度の逆転が認められ、投与 3 週から 6 週で概ね置き換わった。[redacted]患者では[redacted]本剤の濃度が投与 2 週から投与 4 週にかけて一過性に顕著な上昇を示したが、その後 10 週までに急激に低下し、その後は他の 3 例と同程度の濃度を推移し、コール酸の蓄積は認められなかった。前治療薬は本剤に置き換わった後に低値を推移したが完全には消失せず、Δ^4-3-oxoR 欠損症の 2 例では本剤投与 26 週（CDCA 投与を中止後 26 週）においても健康人の参考基準値（尿中）0.105 ± 0.047 mmol/mol Cre (Sato, et al., 2020)よりも高値を推移した。生化学検査で総胆汁酸量に異常は認められなかった。投与量の変化とコール酸（コール酸＋DCA）濃度との間に相関傾向は認められなかった。尿中の濃度も同様であった。直前の服薬後から胆汁酸分析サンプル採取までの経過時間と血清中コール酸（コール酸 ＋DCA）濃度との間に相関傾向は認められなかった。尿中の濃度も同様であった。以上のことから、本剤は外国と同じ用法・用量において、日本人の先天性胆汁酸代謝異常症の患者に対して良好な治療効果と安全性を有するものと考える。また用量調整、服薬時間帯に関して、用法・用量の範囲での変更においては血中及び尿中濃度に急激な影響を与えることはなく、用量・用法に関して、厳密な管理を必要としないものと考えられた。

(Gonzales, et al., 2009)は、血漿総胆汁酸値が 3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者において正常であったと報告している。Gonzales et al.は、総胆汁酸濃度は 10 µmol/L 未満（すなわち、正常）であり、血漿中にはコール酸が 40%、DCA が 35%含まれていると報告している。その結果、血漿コール酸は 4 µmol/L 未満、DCA は正常高値範囲の 3.5 µmol/L 未満である（2.7.2.3.1.1 項）。

UDCA を投与した 3β-HSD 欠損症患者 4 例では、胆汁中の一次胆汁酸が平均濃度 0.36 mmol/L と極めて低値であった（範囲：0.1～0.8 mmol/L、正常範囲：20 mmol/L 超)。異常胆汁代謝産物と一次胆汁酸のモル比は 0.6 であった。3β-HSD 欠損症患者 1 例を対象にコール酸投与下の胆嚢胆汁を分析した。この投与患者の胆汁酸は正常（20 mmol/L 超）であり、胆汁中にはコール酸及

び DCA のみが含まれ、非定型胆汁酸代謝産物は含まれていなかった。著者らは、CDCA が存在したかどうかについて言及していない。

患者では、想定されていた通り、健康被験者及び胆汁酸代謝が正常な患者で得られた結果とは対照的に、コール酸の投与によってコール酸のパラメータは正常に回復する。コール酸濃度は、有効量投与下の血清中及び胆汁中で正常範囲にとどまり、蓄積は起こらない。血清及び胆汁の組成は両群で同様に変化し、投与された一次胆汁酸とその主要代謝産物（すなわち、コール酸及び DCA）が胆汁酸プールの大部分を占める。

2.7.2.3.2.3 薬力学的薬物相互作用

(Miller & Nestel, 1973)によると、健康被験者においてフェノバルビタールはコール酸のプールサイズ及び代謝回転を増加させた。この所見は、胆汁瘻を作製した腸肝循環が正常なアカゲザルにおける胆汁酸合成速度、並びにアカゲザルにおけるプールサイズに対してフェノバルビタールが同様の影響をもたらすことを報告した非臨床研究 (Redinger & Small, 1973)によって裏付けられている。

2.7.2.4 特別な試験

特別な試験に関する公表文献は無かった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-31: 臨床薬理試験文献一覧

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
ヒト生体材料を用いた PK	(Burke, et al., 1971)	5.3.2.1-1 参考資料	血漿及びヒトアルブミンへのコール酸結合の測定	*in vitro*（ゲル濾過）	コール酸: N/A, タウロコール酸:N/A	該当せず	該当せず	該当せず	査読済み論文
薬物相互作用	(Miller & Nestel, 1973)	5.3.2.2-1 参考資料	コール酸のプールサイズ及び代謝回転に対するフェノバルビタールの作用	単回投与	［カルボキシル-^{14}C］コール酸, 5-23 µCi	4	健常被験者	最長 8 日	査読済み論文
ヒト生体材料を用いた PK	(Angelin, et al., 1978)	5.3.2.3-1 参考資料	末梢血清中のコール酸濃度及びコール酸のプールサイズの測定	健常被験者及び患者の検体採取	(1)［2,2,3,4,4-$^{2}H_5$］-コール酸及び［11,11,12-$^{2}H_3$］-デオキシコール酸（試験用標準物質） (2)［24-^{13}C］CDCA＋［24-^{13}C］コール酸、経口液剤	98	健常被験者 24 例 様々なタイプの高リポ蛋白血症を有する患者 74 例	(1) 1 日から 3 か月まで (2) 6～11 日	査読済み論文
ヒト生体材料を用いた PK	(Angelin, et al., 1982)	5.3.2.3-2 参考資料	末梢及び肝門脈血清中コール酸濃度の測定	健常被験者の検体採取	該当せず	5	胆嚢切除 5 例	N/A	査読済み論文
ヒト生体材料を用いた PK	(Perwaiz, et al., 2001)	5.3.2.3-3 参考資料	胆嚢胆汁中のコール酸濃度の測定	健常被験者の検体採取	該当せず	6	健常ボランティア 6 例	N/A	査読済み論文
ヒト生体材料を用いた PK	(Barth, et al., 2005)	5.3.2.3-4 参考資料	妊娠女性の血清のコール酸測定	健常被験者の検体採取	該当せず	28	健常、妊娠、及び産褥期の女性	該当せず	査読済み論文
ヒト生体材料を用いた PK	(Nakagawa & Setchell, 1990)	5.3.2.3-5 参考資料	羊水中のコール酸濃度測定	健常被験者の検体採取	該当せず	28	健常被験者	該当せず	査読済み論文
ヒト生体材料を用いた PK	(Courillon, et al., 1998)	5.3.2.3-6 参考資料	胎児血中のコール酸濃度測定	健常被験者の検体採取	該当せず	22	健常被験者	該当せず	査読済み論文

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
ヒト生体材料を用いた PK	(Almé, et al., 1977)	5.3.2.3-7 参考資料	コール酸の尿中排泄の測定	健常被験者及び患者の検体採取	該当せず	10	健常被験者 5 例、妊娠 1 例、肝疾患 1 例、原発性胆汁性肝硬変 1 例、胆汁うっ滞 2 例	該当せず	査読済み論文
ヒト生体材料を用いた PK	(Forsyth, et al., 1983)	5.3.2.3-8 参考資料	授乳中女性の母乳中及び血清中におけるコール酸塩測定	健常被験者の検体採取	該当せず	28	健常被験者	該当せず	査読済み論文
薬物動態	(Stellaard, et al., 1984)	5.3.3.1-1 参考資料	CDCA 及びコール酸のプールサイズ及び代謝回転分率（FTR: fractional turnover rate）の測定	単回投与	［24-^{13}C］コール酸 50 mg ＋［24-^{13}C］CDCA, 50 mg, 経口	5	健常被験者／肝胆道系障害患者（1 例が胆嚢切除＋括約筋切開、1 例が括約筋切開、3 例が肝硬変、軽度～中等度の胆汁うっ滞）	最長 9 日	査読済み論文
薬物動態	(Everson, 1987)	5.3.3.1-2 参考資料	コール酸及び CDCA の定常状態における反応速度、ならびにデオキシコール酸のプールサイズの測定	単回投与	(1)［24-^{13}C］CDCA＋［24- ^{13}C］コール酸各 50 mg, iv (2)［11,12-^{2}H］CDCA35 mg、［24-^{13}C］CDCA35 mg, iv	(1)5 (2)10	健常被験者	最長 6 日	査読済み論文
薬物動態	(Koopman, et al., 1988b)	5.3.3.1-3 参考資料	コール酸及び CDCA の定常状態での反応速度の測定	単回投与（一部は反復投与）	［11,12-^{2}H］CDCA, ［2,2,4,4-^{2}H］コール酸:投与量不明;経口液剤/経口カプセル剤	9	健常被験者 7 例、先天性コレステロール合成不全 1 例（メバロン酸尿症）、未確認の 2β-HSD 1 例	4 日	査読済み論文
薬物動態	(Hulzebos, et al., 2001)	5.3.3.1-4 参考資料	コール酸のプールサイズ、FTR、及び合成速度の測定	単回投与	［2,2,4,4-^{2}H$_4$］コール酸 50 mg、液剤, 経口	6	健常被験者	4 日	査読済み論文
薬物動態	(Heubi, et al., 1982)	5.3.3.1-5 参考資料	コール酸のプールサイズ、FTR、及び合成速度の測定	単回投与	［カルボキシル-^{14}C］コール酸, 5 μCi（40～60 mCi/mM）	12	健常乳児被験者（7 週～10 か月）	4 日	査読済み論文
薬物動態	(Kaye, et al., 1973)	5.3.3.1-6 参考資料	健常人及び肝硬変患者におけるコール酸クリアランスの測定	単回投与	［24-カルボキシル-^{14}C］コール酸	6／8	健常被験者／肝硬変患者	1 日	査読済み論文

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
薬物動態	(Gilmore & Thompson, 1980)	5.3.3.1-7 参考資料	コール酸の血漿クリアランス測定	単回投与	［24-^{14}C］コール酸, iv; ［2,4-^{3}H］コール酸, 経口	14／20	健常被験者、黄疸性／無黄疸性の慢性肝疾患	1 日	査読済み論文
薬力学	(Woollett, et al., 2004)	5.3.4.1-1 参考資料	コール酸経口投与下での胆汁組成の決定	2 期クロスオーバー非盲検無治療対照	コール酸, 15 mg/kg/day（1 日 2 回投与）, 300 mg の経口錠剤	12	健常被験者	2 回を 20 日、1 か月休薬	査読済み論文
薬力学	(Einarsson & Grundy, 1980)	5.3.4.1-2 参考資料	コール酸及び CDCA の経口投与が胆汁組成及び胆汁のコレステロール飽和度に及ぼす作用の検討	2 期クロスオーバー、非盲検	コール酸, 750 mg 又は 1000 mg/day（4.7～11.9 mg/kg/day） CDCA, 750 mg 又は 1000 mg/day（4.7～11.9 mg/kg/day）	9（評価済み 8）	兼用被験者、肥満及び非肥満	2 か月（1 期あたり 1 か月）	査読済み論文
薬力学	(Ahlberg, et al., 1981)	5.3.4.1-3 参考資料	肝臓の HMG-CoA 還元酵素、肝コレステロール濃度、及び胆汁脂質組成の関連性の検討	4 群、並行群間、非盲検、無治療対照	患者 12 例: コール酸, 15 mg/kg/day 患者 12 例: CDCA, 15 mg/kg/day	55	患者：胆嚢壁の腺筋腫 10 例、コレステロール胆石 45 例	≧6 週	査読済み論文
薬力学	(Toouli, et al., 1975)	5.3.4.1-4 参考資料	レシチンと結合したコール酸が胆汁組成及び胆石に及ぼす作用の検討	非盲検、無対照試験	コール酸 750 mg 及びレシチン 2250 mg/day, 経口	9	放射線透過性の胆石を有する患者	6 か月	査読済み論文
薬力学	(Güldütuna, et al., 1993)	5.3.4.1-5 参考資料	原発性胆汁性肝硬変の患者 6 例において、コール酸及び UDCA が胆汁酸組成及び肝臓パラメータに及ぼす影響の検討	非盲検、シングルクロスオーバー試験、無治療対照	(1) コール酸, 10 mg/kg/day, 3 か月, その後 UDCA, 10 mg/kg/day, 3 か月, 経口（？） (2) 治療なし	12	Stage II の原発性胆汁性肝硬変	(1) 6 か月、(2) 3 か月	査読済み論文

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
薬力学	(Tauber, et al., 1996)	5.3.4.1-6 参考資料	コール酸、デオキシコール酸、及び CDCA の投与がこれらの胆汁酸のプールサイズ、FTR、及び合成速度に及ぼす作用の検討	非盲検、無対照試験	(1) ベースライン: ［24-^{13}C］コール酸、［24-^{13}C］CDCA、［2,2,4,4-$^{2}H_4$］デオキシコール酸を各 50 mg, 液剤, 経口 (2) コール酸 500 mg/day, 4 週間, あるいは CDCA 又はデオキシコール酸 (3) 第 4 週終了時は(1)と同様	17	健常被験者	4 週	査読済み論文
薬力学	(Stiehl, et al., 1990)	5.3.4.1-7	回腸瘻を保有する患者 8 例を対象に、UDCA 及び CDCA の単回投与	非盲検、無対照試験	(1) 4 例 経口単回 CDCA 500 mg 1 週後 UDCA 500mg (2) 4 例 経口単回 UDCA 500 mg 1 週後 CDCA 500 mg (3) 3 例 追加 1 週後 単回経口 1000 mg UDCA	8	回腸瘻を保有する患者 8 例	-	査読済み論文
有効性、安全性	RM1319 -301-	5.3.5.2-1 評価資料	RM1319 の有効性及び安全性の確認、治験薬投与中の尿中及び血清中コール酸濃度の検討	非盲検、非無作為化、非対照、多施設共同試験	コール酸 5-15 mg/kg/day 経口	4	先天性胆汁酸代謝異常症又は先天性胆汁酸代謝異常症が強く疑われる患者	74 週間(中間)	-第Ⅲ相試験

2.7.2.6 引用文献

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.

Allergan USA, Inc, 2022. *KYBELLA(deoxycholic acid)injection: Highlights of prescribing information,* USA: Allergan USA, Inc.

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.

Angelin, B., Bjökhem, 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.

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

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.

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

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.

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.

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

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Miller, N. E. & Nestel, P. J., 1973. *Altered bile acid metabolism during teratment with phenobarbitone.,* : Clin Sci Mol Med 45(2): 257-62.

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

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

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.

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.

Redinger, R. N. & Small, D. M., 1973. *Primate biliary physiology. 8. The effect of phenobarbital upon bile salt synthesis and pool size, biliary lipid secretion, and bile composition.,* : J Clin Invest 52(1): 161-72.

Roda, A. et al., 1982. *Quantitative aspects of the interaction of bile acids with human serum albumin,* : J Lipid Res 23(3): 490-5.

Sato, K. et al., 2020. *Changes in conjugated urinary bile acids across age groups,* : Steroids 164:108730.

Stellaard, F., Paumgartner, G., van Berge Henegouwen, G. P. & van der Werf, S. D., 1986. *Determination of deoxycholic acid pool size and input rate using [24-13C]deoxycholic acid and serum sampling,* : J Lipid Res 27(11): 1222-5.

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.

Stiehl, A., Raedsch, R. & Rudolph, G., 1990. *Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids,* : Gastroenterology 98(2): 424-8.

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.

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

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.

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

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