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

2.7.3　臨床的有効性の概要

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

2.7.3.1　臨床的有効性の概要 12
2.7.3.1.1 背景及び概観 12
2.7.3.1.2 日本人集団を対象とした国内第 III 相試験 12
2.7.3.1.3 文献データ（外国人を含む研究報告） 12
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 臨床試験の一覧表 15
2.7.3.2.2 小児を含む、先天性胆汁酸代謝異常症患者を対象とした RM1319 の第 III 相試験及び製造販売後臨床試験（国内第 III 相試験） 15
2.7.3.2.3 ORPHABASE 患者集団の人口統計及び臨床的徴候（市販後安全性試験） 16
2.7.3.2.4 3β-HSD 欠損症患者を対象とした研究報告 26
2.7.3.2.4.1　Kremlin-Bicetre 病院（仏・ル・クレムラン＝ビセートル）の Jacquemin 氏のグループ 26
2.7.3.2.4.1.1　(Jacquemin, E., et al., 2000) - Long-term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis 26
2.7.3.2.4.1.2　(Potin, S., et al., 2001) - Assessment of Treatment for Primary bile acids synthesis deficiency in CA and/or UDCA, in the frame of a clinical trial in paediatrics 27
2.7.3.2.4.1.3　(Gonzales , et al., 2009)- Cholic acid defects of primary bile acid synthesis : a safe and efficient long-term therapy 28
2.7.3.2.4.1.4　(Gonzales, 2006) - Hereditary defects in primary bile acid synthesis :Long-term effects of cholic acid treatment 28
2.7.3.2.4.1.5　(Gonzales, et al., 2018) - Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood 29
2.7.3.2.4.2　米国オハイオ州シンシナティのシンシナティ小児病院医療センターの Setchell 氏のグループ 30
2.7.3.2.4.2.1　(Clayton, 1991)- Inborn errors of bile acid metabolism 30
2.7.3.2.4.2.2　(Witzleben, et al., 1992) - Case 3; A new category of causes of intrahepatic cholestasis 31
2.7.3.2.4.2.3　(Heubi, et al., 2007) - Inborn errors of bile acid metabolism 32
2.7.3.2.4.2.4　(Setchell & Heubi, 2006) - Defects in bile acid biosynthesis -- diagnosis and treatment 33
2.7.3.2.4.2.5　(Setchell, 2004)- Defects in bile acid synthesis – specific and treatable causes of metabolic liver disease 33
2.7.3.2.4.2.6　(Subramaniam, et al., 2010) - Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism - 3β-hydroxy-Δ^5-C27-steroid dehydrogenase deficiency 35
2.7.3.2.4.2.7　(Heubi, et al., 2017) - Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders 36
2.7.3.2.4.2.8　(Heubi & Setchell, 2020) - Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis 37

2.7.3.2.4.3 その他の報告 37
2.7.3.2.4.3.1 (Kobayashi, et al., 2000) - 3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman 37
2.7.3.2.4.3.2 (Cheng, et al., 2003) - Molecular genetics of 3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease 40
2.7.3.2.4.3.3 (Bove, et al., 2004) - Bile acid synthetic defects and liver disease : a comprehensive review 43
2.7.3.2.4.3.4 (Rinawi, et al., 2015)- Fat Malabsorption due to Bile Acid Synthesis Defect 43
2.7.3.2.4.3.5 (Bossi, et al., 2017) - Atypical clinical presentation and successful treatment with oral cholic acid of a child with defective bile acid synthesis due to a novel mutation in the HSD3B7 gene 44
2.7.3.2.4.3.6 (Ahmad, et al., 2019) - Bile Acid Synthesis Disorder Masquerading as Intractable Vitamin D-Deficiency Rickets 45
2.7.3.2.4.3.7 (Al-Hussaini, et al., 2017) - Bile Acid Synthesis Disorders in Arabs: A 10-year Screening Study 45
2.7.3.2.4.4 コール酸以外の胆汁酸のみ投与した研究 46
2.7.3.2.4.4.1 (Fischler, et al., 2007) - Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis 46
2.7.3.2.4.4.2 (Yamato, et al., 2001) - 3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid dehydrogenase deficiency: Diagnosis and treatment 46
2.7.3.2.4.4.3 (Akobeng, et al., 1999) - An inborn error of bile acid synthesis (3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets 49
2.7.3.2.4.4.4 (Jacquemin, et al., 1994) - A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 β-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency 50
2.7.3.2.4.4.5 (Horslen, et al., 1992) - 3β-Hydroxy-Δ5-C27-steroid Dehydrogenase Deficiency; Effect of Chenodeoxycholic Acid Therapy on Liver Histology 51
2.7.3.2.4.4.6 (Ichimiya, et al., 1990) - Treatment of chronic liver disease caused by 3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid dehydrogenase deficiency with chenodeoxycholic acid 53
2.7.3.2.4.4.7 (Ichimiya, et al., 1991) - Bile acids and bile alcohols in a child with hepatic 3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid dehydrogenase deficiency: effects of chenodeoxycholic acid treatment 55
2.7.3.2.4.4.8 (Vanderpas, et al., 1987) - Malabsorption of liposoluble vitamins in a child with bile acid deficiency 56
2.7.3.2.4.4.9 (Setchell, K. D. R., et al., 1991) - Oral bile acid therapy in the treatment of inborn errors in bile acid synthesis associated with liver disease 57
2.7.3.2.4.4.10 (Setchell, K. D. R., et al., 1990) - Chronic hepatitis in a 10 year-old due to an inborn error in bile acid synthesis – Diagnosis and treatment with oral bile acid error in bile acid synthesis – Diagnosis and treatment with oral bile acid" 58

2.7.3.2.4.4.11 (Riello, et al., 2010) - Titration of Bile Acid Supplements in 3β-Hydroxy-Δ^5-C27-Steroid Dehydrogenase/Isomerase Deficiency 59
2.7.3.2.5 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者を対象とした研究報告 63
2.7.3.2.5.1 コール酸を用いた治療について報告している研究 63
2.7.3.2.5.1.1 (Gonzales , et al., 2009) - Cholic acid in hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and efficient long-term therapy 63
2.7.3.2.5.1.2 (Potin, S., 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、英名表題：“Assessment of Treatment of Primary bile acid synthesis deficiency with cholic acid and/or ursodeoxycholic acid, in the frame of a paediatric clinical study” 66
2.7.3.2.5.1.3 (Gonzales, et al., 2004) - SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect 67
2.7.3.2.5.1.4 (Clayton, et al., 1996) - Δ^4-3-Oxosteroid 5β-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid 68
2.7.3.2.5.1.5 (Lemonde, et al., 2003) - Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy 68
2.7.3.2.5.1.6 (Palermo, et al., 2008) - Human Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase (AKR1D1) deficiency and steroid metabolism 70
2.7.3.2.5.1.7 (Daugherty, et al., 1993) - Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency) 71
2.7.3.2.5.1.8 (Balistreri, 1991) - Fetal and neonatal bile acid synthesis and metabolism --clinical implications 73
2.7.3.2.5.1.9 (Bove, et al., 2004) - Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review 73
2.7.3.2.5.1.10 (Setchell, K. D. R., et al., 1991) - Oral bile acid therapy in the treatment of inborn errors in bile acid synthesis associated with liver disease 74
2.7.3.2.5.1.11 (Balistreri, 1995) - Inborn errors of bile acid biosynthesis :Clinical and therapeutic aspects 75
2.7.3.2.5.1.12 (Balistreri, 1999) - Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport. Novel forms of metabolic liver disease 75
2.7.3.2.5.1.13 (Gonzales, 2006) - Déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires : effets à long terme d'un traitement par l’acide cholique, 英名表題：“Hereditary defects in primary bile acid synthesis:Long-term effects of cholic acid treatment.” 75
2.7.3.2.5.1.14 (Gonzales, et al., 2018) - Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood 77

2.7.3.2.5.1.15 (Heubi, et al., 2017) - Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders 79
2.7.3.2.5.2 他の胆汁酸を用いた治療について報告している研究 80
2.7.3.2.5.2.1 (Ueki, et al., 2008b)- SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency 80
2.7.3.2.5.3 未治療患者について報告している研究 83
2.7.3.2.5.3.1 (Setchell, et al., 1988) - Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis.A new inborn error in bile acid synthesis 83
2.7.3.2.6 オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症を対象とした研究報告 84
2.7.3.2.6.1 (Setchell, et al., 1998)- Identification of a New Inborn Error in Bile Acid Synthesis :Mutation of the Oxysterol 7α-hydroxylase Gene Causes Severe Neonatal Liver Disease 84
2.7.3.2.7 脳腱黄色腫（CTX）を対象とした研究報告 86
2.7.3.2.7.1 (Mandia, et al., 2019) - Cholic acid as a treatment for cerebrotendinous xanthomatosis 86
2.7.3.2.7.2 (Waterreus, et al., 1987) 及び (Koopman, et al., 1988a) 87
2.7.3.2.7.3 (Clayton, et al., 1995)及び (Clayton, et al., 2002) 87
2.7.3.2.7.4 (von Bahr, et al., 2005) - Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy 89
2.7.3.2.7.5 (Pierre, et al., 2008) - Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy 90
2.7.3.2.8 α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症を対象とした研究報告 91
2.7.3.2.8.1 (Setchell, et al., 2003) - Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanoic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy 91
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 93
2.7.3.3.1 試験対象集団 93
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特徴 93
2.7.3.3.1.1.1 3β-HSD 欠損症 93
2.7.3.3.1.1.2 Δ^4-3-oxoR 欠損症 97
2.7.3.3.1.1.3 オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症 98
2.7.3.3.1.1.4 脳腱黄色腫症（CTX） 98
2.7.3.3.1.1.5 α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症 99
2.7.3.3.1.2 基準値の特性 99
2.7.3.3.1.2.1 3β-HSD 欠損症 99
2.7.3.3.1.2.2 Δ^4-3-oxoR 欠損症 101
2.7.3.3.1.2.3 オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症 102
2.7.3.3.1.2.4 脳腱黄色腫症（CTX） 103
2.7.3.3.1.2.5 α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症 103
2.7.3.3.1.3 試験及び研究報告における対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異 103

2.7.3.3.1.4　試験から脱落した患者の数、中止時期 104
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 104
2.7.3.3.2.1　3β-HSD 欠損症 104
2.7.3.3.2.1.1　治療法 104
2.7.3.3.2.1.2　臨床的エンドポイント 106
2.7.3.3.2.2　Δ^4-3-oxoR 欠損症 116
2.7.3.3.2.2.1　治療法 116
2.7.3.3.2.2.2　臨床的エンドポイント 117
2.7.3.3.2.3　オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症 123
2.7.3.3.2.4　脳腱黄色腫症（CTX） 125
2.7.3.3.2.5　α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症 125
2.7.3.4　部分集団における結果の比較 127
2.7.3.5　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 128
2.7.3.5.1　3β-HSD 欠損症 128
2.7.3.5.2　Δ^4-3-oxoR 欠損症 133
2.7.3.5.3　オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症 134
2.7.3.5.4　脳腱黄色腫症（CTX） 134
2.7.3.5.5　α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症 134
2.7.3.6　効果の持続性及び／又は薬物耐性 135
2.7.3.7　付録　コール酸の有効性評価に関連する全研究一覧 136
2.7.3.8　参考文献 151

図表目次

表 2.7.3.2-1 患者別の治療期間（年）（患者 39 例） 18
表 2.7.3.2-2 治療中の尿中胆汁酸測定値 40
表 2.7.3.2-3 β-HSD 欠損症患者 16 名の臨床データ要約 42
表 2.7.3.2-4 ケノデオキシコール酸治療実施前後の尿中胆汁酸分析 49
表 2.7.3.2-5 CDCA 治療前後の血清中胆汁酸の分析 49
表 2.7.3.2-6　3β-HSD 欠損症 5 名にみられた UDCA 療法の効果 50
表 2.7.3.2-7 CDCA 治療実施前及び 4 カ月後の血漿中胆汁酸プロファイル（μmol/L） 52
表 2.7.3.2-8 Δ^4-3-オキソステロイド-5β-レダクターゼ欠損症患者 2 名におけるコール酸治療開始前及びコール酸治療中の臨床的及び放射線学的特徴 63
表 2.7.3.2-9 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 2 名におけるコール酸治療開始前及び治療中の GC-MS で分析した尿中胆汁酸 65
表 2.7.3.2-10 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 2 名の肝機能検査値の差 67
表 2.7.3.2-11 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 1 名（MS）の血漿中胆汁酸濃度 70
表 2.7.3.2-12 Δ^4-3-oxoR 欠損症を有する同胞 3 名の治療による生化学的データの変化 72
表 2.7.3.2-13 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 2 名の逐次的評価 76
表 2.7.3.2-14 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の治療的管理 – コール酸療法の詳細 76

表 2.7.3.2-15 Δ4-3-oxo-R 欠損症と診断された 2 名の特徴 (Gonzales, et al., 2018) 77
表 2.7.3.2-16 Δ4-3-oxo-R 欠損症と診断された 2 名のコール酸投与前後の線維化スコア (Gonzales, et al., 2018) 79
表 2.7.3.2-17 ヘテロ接合性 Δ4-3-oxoR 欠損症患者の入院時の臨床検査データ 81
表 2.7.3.2-18 多量の 3-oxo-Δ4 胆汁酸尿中排泄がみられた患者における GC-MS による血清及び尿中胆汁酸分析 82
表 2.7.3.3-1 3β-HSD 欠損症欠損症患者の人口統計学的特徴 93
表 2.7.3.3-2 3β-HSD 欠損症として報告された症例の人口統計学的特徴 94
表 2.7.3.3-3 Δ4-3-oxoR 欠損症患者の人口統計学的特徴 97
表 2.7.3.3-4 Δ4-3-oxoR 欠損症報告例の人口統計学的特性 97
表 2.7.3.3-5 コール酸療法を受けていることが報告されたステロール 27-ヒドロキシラーゼ欠損症症例の人口統計学的特性 99
表 2.7.3.3-6 表 2.7.3 29 3β-HSD 欠損症が報告された例でみられた胆汁酸投与開始前の臨床像 100
表 2.7.3.3-7 Δ4-3-oxoR 欠損症報告例の治療開始前の臨床像 102
表 2.7.3.3-8 CTX の主な臨床症状 103
表 2.7.3.3-9 3β-HSD 欠損症患者に対する胆汁酸治療 105
表 2.7.3.3-10 症例別の尿中異常代謝産物量（病型：3β-HSD 欠損症） 106
表 2.7.3.3-11 コール酸処理下での ALT 値（IU/L）の長期の推移 111
表 2.7.3.3-12 コール酸治療下での総ビリルビン値（μmol/L）の長期の推移 112
表 2.7.3.3-13 コール酸治療下での肝組織学的検査 - 主な観察所見 114
表 2.7.3.3-14 コール酸処理下での尿中 3βOH-Δ5 異常胆汁酸の数値（μmol/L） 115
表 2.7.3.3-15 Δ4-3-oxoR 欠損症患者の胆汁酸治療 117
表 2.7.3.3-16 症例別の尿中異常代謝産物量（病型：Δ4-3-oxoR 欠損症） 118
表 2.7.3.3-17 コール酸処理下での ALT 値（IU/L）の長期の推移 119
表 2.7.3.3-18 コール酸治療下での総ビリルビン値（μmol/L）の長期の推移 121
表 2.7.3.3-19 コール酸治療下での肝組織学的検査 — 主な観察所見 122
表 2.7.3.5-1 3β-HSD 欠損症患者に対するコール酸投与—単独投与の 1 日用量 129
表 2.7.3.5-2 Δ4-3-oxoR 欠損症患者のコール酸治療 — 単独療法及び併用療法の 1 日用量 133
表 2.7.3.7-1 3β-HSD 欠損症患者及び Δ4-3-oxoR 欠損症患者 136
表 2.7.3.7-2 Δ4-3-oxoR 欠損症患者に対するコール酸の有効性評価に関連する全研究一覧 143
表 2.7.3.7-3 オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症患者 147
表 2.7.3.7-4 脳腱黄色腫症患者に対するコール酸の有効性評価に関連する全研究一覧 148
表 2.7.3.7-5 AMACR 欠損症患者に対するコール酸の有効性評価に関連する全研究一覧 150

図 2.7.3.2-1 3β-HSD 欠損症患者 31 例の治療期間ごとの血清 AST の平均値 19
図 2.7.3.2-2 3β-HSD 欠損症患者 31 例の治療期間ごとの血清 ALT の平均値 20
図 2.7.3.2-3 3β-HSD 欠損症患者 31 例の治療期間ごとの血清総ビリルビンの平均値 20
図 2.7.3.2-43β-HSD 欠損症患者 31 例の治療期間ごとの血清ビタミン E の平均値 21

図 2.7.3.2-5 3β-HSD 欠損症患者 31 例の治療期間ごとの血清 GGT の平均値 21
図 2.7.3.2-6 3β-HSD 欠損症患者 31 例の治療期間ごとの血清 ALP の平均値 22
図 2.7.3.2-7 Δ4-3-oxoR 欠損症患者 8 例の治療期間ごとの血清 AST の平均値 23
図 2.7.3.2-8 Δ4-3-oxoR 欠損症患者 8 例の治療期間ごとの血清 ALT の平均値 23
図 2.7.3.2-9 Δ4-3-oxoR 欠損症患者 8 例の治療期間ごとの血清総ビリルビンの平均値 24
図 2.7.3.2-10 Δ4-3-oxoR 欠損症患者 8 例の治療期間ごとの血清ビタミン E の平均値 24
図 2.7.3.2-11 Δ4-3-oxoR 欠損症患者 8 例の治療期間ごとの血清 GGT の平均値 25
図 2.7.3.2-12 Δ4-3-oxoR 欠損症患者 8 例の治療期間ごとの血清 ALP の平均値 25
図 2.7.3.2-13 3β-HSD 欠損症と診断された患者の肝生化学検査値の範囲 34
図 2.7.3.2-14 コール酸療法が 3β-HSD 欠損症患者の異型胆汁酸の尿中排泄に及ぼす影響 35
図 2.7.3.2-15 3β-HSD 欠損症 25 名にみられた一次胆汁酸療法開始後の血清トランスアミナーゼの変動 35
図 2.7.3.2-16 ケノデオキシコール酸（CDCA：400 mg/日）、コール酸（CA：120 mg/日）、ウルソデオキシコール酸（UDCA：150 mg/日）による治療効果がわかる入院 3 回目以降の追跡調査結果 39
図 2.7.3.2-17 ケノデオキシコール酸投与前のウルソデオキシコール酸投与中の患者の臨床経過 47
図 2.7.3.2-18 ケノデオキシコール酸治療前及び治療中の AST、ALT、総ビリルビン及びコレステロールの血清中濃度 52
図 2.7.3.2-19 ケノデオキシコール酸治療が 3β−HSD 患者のビリルビン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼに及ぼした効果 54
図 2.7.3.2-20 ケノデオキシコール酸による治療前及び治療中の診察データ、臨床検査データ及び検体採取タイミング 55
図 2.7.3.2-21 ケノデオキシコール酸による治療前及び治療中の血清肝酵素 57
図 2.7.3.2-22 CDCA 治療が 3β-HSD の 10 歳男児の肝パラメータに及ぼした作用 58
図 2.7.3.2-23 研究対象患者における補充胆汁酸の種類及び用量と毒性代謝物 3β,7α-Dihydroxy-5-Cholenoic Acid の尿中排泄量との関係 62
図 2.7.3.2-24 3β-HSD 又は Δ4-3-oxoR 欠損症の小児 15 名の血清肝機能検査値、血清ビタミン E 濃度及び脂肪便に対する経口 CA 療法の効果 64
図 2.7.3.2-25 Δ4-3-oxoR 欠損症患者 2 名におけるコール酸治療下の尿中総胆汁酸及び Δ4-3-oxo 胆汁酸の変化 65
図 2.7.3.2-26 Δ4-3-oxoR 欠損症の患者 14 における初期の肝生検組織と経口コール酸の効果 66
図 2.7.3.2-27 Δ4-3-oxoR 欠損症の双子の男児における経口胆汁酸療法の血清総ビリルビンに対する効果 74
図 2.7.3.2-28 Δ4-3-オキソステロイド 5β レダクターゼ欠損症患者 15（A、B）並びに患者 14（C、D）でみられた長期コール酸投与時の肝臓病理所見変化 78
図 2.7.3.2-29 単一酵素欠損症患者（n = 43）における肝臓生化学検査値に対するコール酸投与の効果 80
図 2.7.3.2-30 単一酵素欠損症患者（n = 43）の尿中胆汁酸排泄に対する投与の影響 80

図 2.7.3.2-31 AST, ALT、直接ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間の血清中濃度推移 85
図 2.7.3.2-32 3β-hydroxy-5-cholenoic acid, 3β-hydroxy 5 cholestenoic acid, コール酸の尿中及び血清中濃度に対する CA 投与の効果 86
図 2.7.3.2-33 CDCA とコール酸による併用投与時の肝臓臨床検査値と血漿中コラノイド濃度 89
図 2.7.3.2-34 コール酸治療前後の患児でみられた尿の FAB-MS 所見 92
図 2.7.3.3-1 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移（3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症） 107
図 2.7.3.3-2 コール酸治療下での ALT 値の長期の推移 111
図 2.7.3.3-3 コール酸治療下での総ビリルビン値の長期の推移 113
図 2.7.3.3-4 コール酸処理下での尿中 3βOH-Δ^5 異常胆汁酸の数値（μmol/L） 115
図 2.7.3.3-5 コール酸治療下での ALT 値の長期の推移 120
図 2.7.3.3-6 コール酸治療下での総ビリルビン値の長期の推移 121
図 2.7.3.3-7 AST, ALT、直接ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間の血清中濃度推移 124
図 2.7.3.3-8 β-hydroxy-5-cholenoic acid, 3β-hydroxy 5 cholestenoic acid, コール酸の尿中及び血清中濃度に対するコール酸投与の効果 124
図 2.7.3.5-1 体重の関数のかたちで表した絶対 1 日用量（A）及び体重あたりの 1 日用量（B）のコール酸療法開始時と最新の報告時との比較 131
図 2.7.3.5-2 年齢の関数のかたちで表した絶対 1 日用量（A）及び体重あたりの 1 日用量（B）のコール酸療法開始時と最新の報告時との比較 132
図 2.7.3.5-3 乳児、小児、成人におけるコール酸プールサイズ（A）及び合成速度の比較（B） 133

略字一覧

αFP	α フェトプロテイン
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
3βOH-Δ^5	3β-ヒドロキシ-Δ^5
Δ^4-3-oxoR	Δ^4-3-オキソステロイド 5β-レダクターゼ
ABCD3	ATP 結合カセットサブファミリーD メンバー3
ACOX2	アシル CoA オキシダーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMACR	α-メチルアシル CoA ラセマーゼ
AST	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
BA	胆汁酸
b.w.	体重
CDCA	ケノデオキシコール酸
Cr	クレアチニン
CTX	脳腱黄色腫症
CYP27A1	ステロール 27-ヒドロキシラーゼ
CYP7B1	オキシステロール 7α-ヒドロキシラーゼ
DBP	D-二頭酵素
DCA	デオキシコール酸
DIA	下痢
DTR	深部腱反射
ESI-MS	エレクトロスプレーイオン化質量分析
F	女性
FAB	高速原子衝撃法
FAB-MS	高速原子衝撃質量分析
FS	脂肪便
GC	ガスクロマトグラフィー
GC-MS	ガスクロマトグラフィー質量分析
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GLC	ガスー液体クロマトグラフィー
GS	胆石
HCA	ヒオコール酸
HMG	肝腫大
HSMG	肝脾腫大
IEBAS	先天性胆汁酸合成異常症
IND	治験薬
LFT	肝機能検査
LNB	肝針生検
M	男性
MS	質量分析法
N	正常値
NA	入手不可能
n.d.	未検出
nd	未測定
n.r.	未発表
nr	非該当
PASS	市販後安全性試験
PS	白色便
SBA	血清胆汁酸
SD	標準偏差
SEM	平均値の標準誤差
SMG	脾腫

TBA	総胆汁酸
UBA	尿中胆汁酸
UDCA	ウルソデオキシコール酸
US	超音波

2.7.3.1　臨床的有効性の概要

2.7.3.1.1　背景及び概観

本剤の有効性を、1) 国内で現在継続中の第 III 相試験における投与 74 週時の成績に基づき評価した。また、2) 入手可能な文献及び 3) Laboratoires CTRS 社がオファコルカプセル 50mg での治療により実施している市販後安全性試験（PASS）の中間結果（ORPHABASE）も併せて評価した。

2.7.3.1.2　日本人集団を対象とした国内第 III 相試験

現在、本邦において、小児を含む先天性胆汁酸代謝異常症患者を対象としたコール酸製剤（国内臨床試験における製品コード：RM1319）の第 III 相臨床試験を実施中である（初回患者登録：2020 年 7 月）。その主な目的は、先天性胆汁酸代謝異常症の日本人患者におけるコール酸製剤（RM1319）の有効性及び安全性を評価し、治験薬投与中の尿中及び血清中コール酸濃度を検討することである。有効性解析対象集団は、全ての被験者から 1) 重大な GCP 違反が確認された患者、2) 対象疾患でないことが確定された患者、3) 本剤が未投与の患者、4) 本剤投与後の有効性に関するデータが全く得られなかった患者を除いた患者とした。

本剤（RM1319）による 74 週間の治療後の中間結果を 5.3.5.2 項の治験総括報告書に提示する。

2.7.3.1.3　文献データ（外国人を含む研究報告）

コール酸は、古くから基礎研究から臨床研究に至るまで多岐にわたる多数の研究が行われており、多数の論文が確認されている。これらの研究報告によれば、コール酸の補充療法は、原因となる欠損症（病型）を問わず IEBAS 患者に対して有益であるとする仮説が成り立ち、その仮説に基づいてこれまで治療法が経験的に開発されてきた。使用する胆汁酸の選択（コール酸、ケノデオキシコール酸［CDCA］、ウルソデオキシコール酸［UDCA］又はそれぞれの組合せ）にあたっては、試験又は治療実施時の各胆汁酸の入手しやすさと治療に対する各患者の反応に応じて行われていた。

コール酸投与をはじめとする胆汁酸治療の有効性を 3β-HSD 患者（n = 62 名）と Δ^4-3-oxoR 欠損症患者（n = 17 名）で検討した研究は、主に以下のグループのものがある。

1) Bicêtre 病院（仏・ル・クレムラン＝ビセートル）の Jacquemin 氏のグループ (Jacquemin, et al., 1994), (Jacquemin, E., et al., 2000), (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)。
2) シンシナティ小児病院医療センター（米国・オハイオ州シンシナティ）の Setchell 氏のグループ (Setchell, K. D. R., et al., 1990), (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Witzleben, et al., 1992), (Balistreri, 1999), (Cheng, et al., 2003), (Bove, et al., 2004). (Setchell, 2004), (Setchell & Heubi, 2006), (Heubi, et al., 2007), (Heubi, et al., 2017), (Heubi & Setchell, 2020))。

3) その他英国 (Clayton, et al., 1987), (Clayton, 1991), (Horslen, et al., 1992), (Akobeng, et al., 1999) スウェーデン (Ichimiya, et al., 1990), (Ichimiya, et al., 1991), (Fischler, et al., 2007), オランダ (Vanderpas, et al., 1987), 日本 (Kobayashi, et al., 2000), (Yamato, et al., 2001)からも報告がある。

別の IEBAS でコール酸を投与した報告には以下のものがある。

4) CYP7B1 欠損症の 1 名（文献ではこれが唯一の症例である） (Setchell, et al., 1998)。

5) 以下の研究と症例報告で検討された CTX 患者 26 名

(1) (Mandia, et al., 2019): CTX 患者 12 名を対象とした多施設後向き臨床試験

(2) (Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a): オランダの CTX 患者 20 名を対象とした症例集積研究で、そのうち 8 名でコール酸を投与。

(3) (Clayton, et al., 1995), (Clayton, et al., 2002): 重症新生児胆汁うっ滞性黄疸と肝炎を認めた CTX 患者で、CDCA を初期に投与し、その後 CDCA とコール酸の併用に切り替えた 1 名。

(4) (von Bahr, et al., 2005): 重症新生児胆汁うっ滞性黄疸と肝炎を認めた CTX 患者で、UDCA を初期に投与し、その後コール酸を投与した 1 名。

(5) (Pierre, et al., 2008): CTX の同胞患者 2 名（1 名は新生児胆汁うっ滞、肝炎を発症）で、乳児期よりコール酸を投与した。

(6) (Gong , et al., 2017): CTX で重度の新生児胆汁うっ滞が認められた患者 8 名で、うち 2 名にコール酸を主成分とする動物胆汁の抽出物を投与。

6) AMACR 欠損症と記載された患者約 14 名が文献検索でみられ、そのうち 1 名以上にコール酸が投与された (Setchell, et al., 2003)。単一酵素欠損による胆汁酸合成障害又は Zellweger スペクトラム障害を有し、コール酸を投与された患者コホートに別の AMACR 欠損症患者も含まれていた。しかし、当該患者（又は過去に報告された可能性がある例）に関する詳細については不明であった (Heubi, et al., 2017)。

なお、ABCD3、ACOX2、DBP、SCPX の欠損症については、これらの疾患が極めてまれであることから、可能な治療法に関する情報は極めて少なく、コール酸の投与に関する報告は現時点では確認されていない。

しかしながら、コール酸投与によってコール酸濃度の低下が回復し、胆汁流量の改善や、食事の脂肪や脂溶性ビタミンの可溶化の促進が見込める。また、フィードバック阻害によって胆汁酸生合成の第一段階をコール酸により抑制することで、中間体である C27 胆汁酸の量とこれによる毒性作用が低下する。したがって、コール酸投与は、胆汁酸合成障害がみられるこうした欠乏症の治療として有益であると考えられる。

医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を含む現行の試験基準の遵守について

文献に示されたエビデンスは有力であるものの、これら論文の大半は、正式な臨床試験により作成されたものではない。しかしながら、これらのデータには、CHMP の Guideline on Clinical Trials in Small Populations (CHMP/EWP/83561/2005)（小集団を対象とした臨床試験に関するガイドライン）で述べられたものなど、極めてまれな疾患を対象とした正式な臨床試験で用いられる項目が多く含まれている。したがって、これらの文献は単一の症例研究であるが、その評価を合

わせて検討することで、IEBAS の治療におけるコール酸の有効性と安全性を支持するエビデンスが得られるものと考えられる。疾患の希少性や、倫理的配慮の点から、IEBAS を治療するランダム化比較対照試験は不可能であり、そのような研究報告を文献で得ることはできない。なお、少数の小規模非盲検前向き研究の結果が得られており、これを本文書に記載した。これには、ICH E6 で規定されたデータの質に関する重要な要件が含まれている。

また、文献に関して GCP 等の最新の研究規範が確実に遵守されていると言明することはできないものの、患者の権利に関して GCP を遵守していることは、それぞれの公表文献に記載されている。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　臨床試験の一覧表

3β-HSD 欠損症患者に対するコール酸の有効性に関する情報を提示している全文献の一覧表を表 2.7.3.7-1, 表 2.7.3.7-2, 表 2.7.3.7-3, 表 2.7.3.7-4, 表 2.7.3.7-5 に収録する。

2.7.3.2.2　小児を含む、先天性胆汁酸代謝異常症患者を対象とした RM1319 の第 III 相試験及び製造販売後臨床試験（国内第 III 相試験）

本剤の有効性及び安全性を検討するための、非無作為化・非盲検・非対照・多施設共同試験である。4 例の日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者を対象に本剤を 74 週間にわたって投与した。4 例の被験者はいずれも本治験までに CDCA（ケノデオキシコール酸）による治療を受けていた。

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

臨床検査値の肝障害パラメータに関して、[redacted]被験者で本剤投与開始時では AST、ALT、D-Bil の顕著な高値、ビタミン D で顕著な低値という、典型的な肝障害を示唆する所見が認められたが、本剤投与後に 4 項目ともに顕著な改善傾向を示し投与 14 週前後までに概ね基準範囲まで到達しその後も投与 74 週まで維持した。その他の 3 例では、本剤投与開始時にいずれの項目も正常範囲であり、3 例とも AST、ALT、D-Bil 及び PT は投与 74 週まで基準範囲を維持した。ビタミン D に関して 2 例で投与開始時の低値が認められた。被験者 2*　　では投与開始時から観察期間を通じて同様の低値で推移した。被験者 2*　のビタミン D 低値に関して、治験責任医師は、「季節による日光照射量の変動のためであり、有害事象とはしない。他の患者でも同様の傾向が認められている。」と判断した。被験者 3* では RM1319 投与開始時にはビタミン D が顕著な低値を示したが投与 8 週以降に上昇を示し、26 週後まで正常範囲を推移したがその後低下傾向を示し、62 週後及び 74 週後に基準値を下回った。被験者 3* でビタミン D が 62 週後及び 74 週後に基準値を下回ったことに関して治験責任医師は、治験開始時と同程度の低値であることから有害事象とはしないと判断した。当該 2 例は、ともに肝機能指標のうちビタミン Dのみの単独の低下であり、その他の肝機能指標及び異常胆汁酸濃度に悪化傾向が認められず、肝臓の画像所見、肝硬度測定に関しても肝機能障害の兆候は見られていないことから、肝機能障害に起因するビタミン D 低下とは考えにくく、ビタミン D 低下の原因として、コロナ禍の影響で外出が少なくなり、運動量や日光を浴びる量が少なくなったことが要因の一つとして挙げられる。実際に、和歌山県立医科大学が和歌山県内の中学生 106 人を対象に 2021 年に行った調査で、全体の 95%にあたる 101 人が血液中のビタミン D の濃度が基準値と比べて不足あるいは欠乏していた（https://www3.nhk.or.jp/lnews/wakayama/20220614/2040011680.html）、国立成育医療センターが 2021 年 3 月 1 日から 3 月 5 日に医療従事者 361 人を対象に行った調査でビタミン D の

欠乏が顕著であった（https://nutrition.bmj.com/content/5/1/134）等の報告が確認されている。このような背景から、ビタミン D の低値に関しては本剤の有効性とは関連しないものと考える。なお、[redacted]にあるため、今後、用量不足による効果不十分とならないよう、その他の肝機能指標と併せ注意深く観察することが重要と考える。

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

2.7.3.2.3　ORPHABASE 患者集団の人口統計及び臨床的徴候（市販後安全性試験）

1) 試験の目的

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

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

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

2) ORPHABASE 患者集団の人口統計及び臨床的徴候

2021 年 9 月 14 日のデータロックポイント時点で本データベースに入力されている患者は[redacted]例であった。このうち、解析に組み入れた患者は[redacted]例であった（[redacted]例の除外理由は不遵守)。この[redacted]例はコール酸療法を受けた欧州の患者の約 67%に相当した。

評価可能患者のうち[redacted]例が 3β-HSD 欠損症患者、[redacted]例が Δ^4-3-oxoR 欠損症患者であった。

ほとんどの患者は Bicêtre グループの患者集団に属していたため、一部の患者は公開文献 (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)で既に報告されている可能性がある。

3β-HSD 欠損症患者の性別の分布は等しく、主に 1996 年以前に出生し、大半の患者（61.3%）はフランスの施設で治療を受けていた。出生から 1 年以内に診断を下されていた患者は 24.1%、1～3 歳時、3～10 歳時及び、10～15 歳時に診断を下されていた患者はそれぞれ 24.1%、37.9%及び 13.8%であった。ほとんどの患者（77.4%）が CA（単独又は UDCA との併用）で 5 年以上の治療を受けており、そのうち 45.2%が 15 年以上治療を受けていた。

Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の性別は、女性（37.5%）より男性（62.5%）が多く、2016 年以降に出生した患者は半数以上（62.5%）であり、50%の患者はフランスの施設で治療を受け、残りはドイツとイタリアで治療を受けた。全員が出生から 6 か月以内に診断が下され、CA で治療された期間は、5 年未満が[redacted]人、5～10 年が[redacted]人、20 年以上が[redacted]人であった。

(1) 治療薬への曝露

患者は、3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-OxoR 欠損症の治療アプローチの経時的発展を反映して以下の治療期の一部又はすべてを受けている可能性がある。

- 無治療（通常は診断前）
- UDCA（初期/緊急治療）
- コール酸と UDCA の併用（1990 年代初頭～半ばの標準療法）
- コール酸（1990 年代半ば以降の標準療法）

各患者に対する様々な治療法の実施期間を下記の表 2.7.3.2-1 に示した。

表 2.7.3.2-1 患者別の治療期間（年）（患者[redacted]例）

患者識別子	無治療	UDCA 単独療法	UDCA + CA	CA 単独療法
3ß-HSD 欠損症患者				
[redacted]				
Δ^4-3-oxoR 欠損症患者				
[redacted]				

Source: Orphacol Patient Database – Eighth Annual Report, Table 3 UDCA: ursodeoxycholic acid; CA: cholic acid; 3β-HSD:3β-hydroxy-Δ^5 -C_{27}-steroid oxidoreductase; Δ^4 -3-oxoR: Δ^4 -3- oxosteroid 5β-reductase

(a) and (b): These patients have experienced a different treatment care pathway compared to others:
(a): 11/09/2006-01/09/2017 = CDCA; 01/09/2017- on going = CA only.
(b): 06/12/2004-11/09/2010 = CDCA + UDCA; 25/09/2010-29/10/2015 = CDCA + UDCA; 30/10/2015-on going = CA only.

この状況に置かれている患者はこの 2 名のみであるため、CDCA の治療期間中に得られた生化学検査の結果は考慮しないこととした。同様の経過を有する新規患者が登録される場合には、新たなカテゴリーを作成するつもりである。

3) 有効性の評価方法

カテゴリー変数に対する記述的解析には最良から最悪にかけての値を使用し、量的変数に対する記述的解析には患者の平均値を使用した。

有効性を評価するための主要基準は、血液生化学検査の測定値［特に肝酵素 AST、ALT、GGT、アルカリフォスファターゼ（ALP）、総ビリルビン、ビタミン E］とした。

4) 有効性の結果

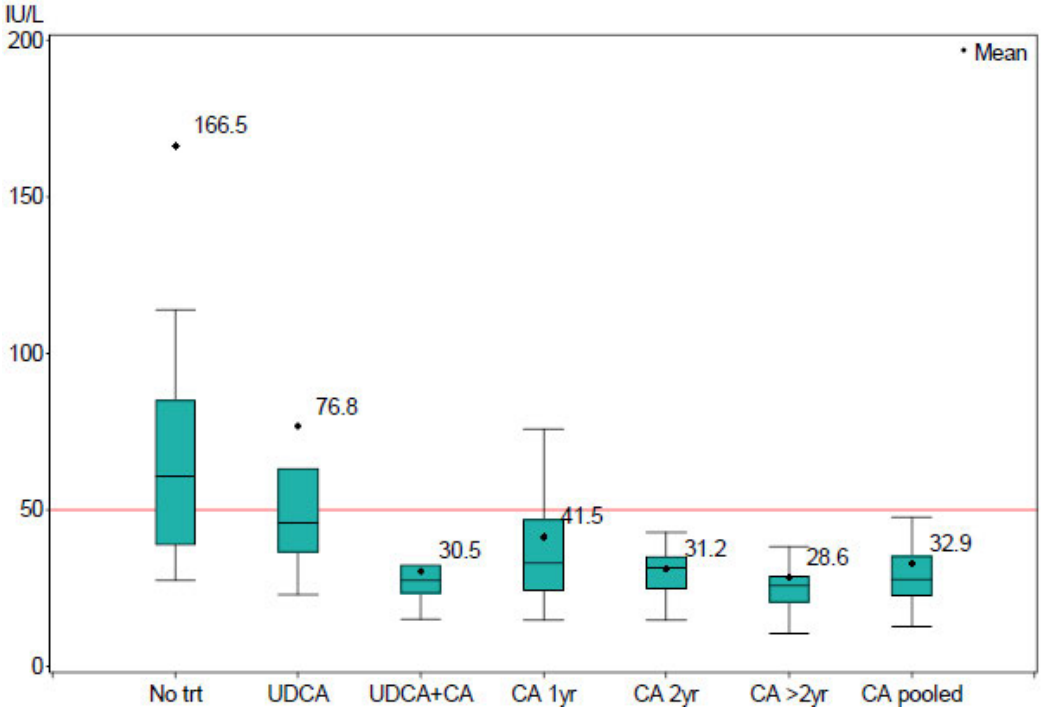
(1) 3β-HSD 欠損症患者

3β-HSD 欠損症患者を対象として、治療期間ごとにカテゴリー変数（最良から最悪にかけての値を用いて）及び量的変数（患者の平均値を用いて）に対し記述的解析を実施したところ、全結果から血清肝機能検査値及びビタミン E の値が全般的に正常化していることが示された。

- AST、ALT、総ビリルビン、ビタミン E は、UDCA とコール酸の 2 剤併用療法によって正常化した。
- 検証した全パラメータ（AST、ALT、総ビリルビン、GGT、ALP、ビタミン E）は、コール酸単独療法によって正常化した。この正常化は治療開始後 1 年目及び 2 年目に認められ、多くの項目で 2 年目以降の方が際立っていた。

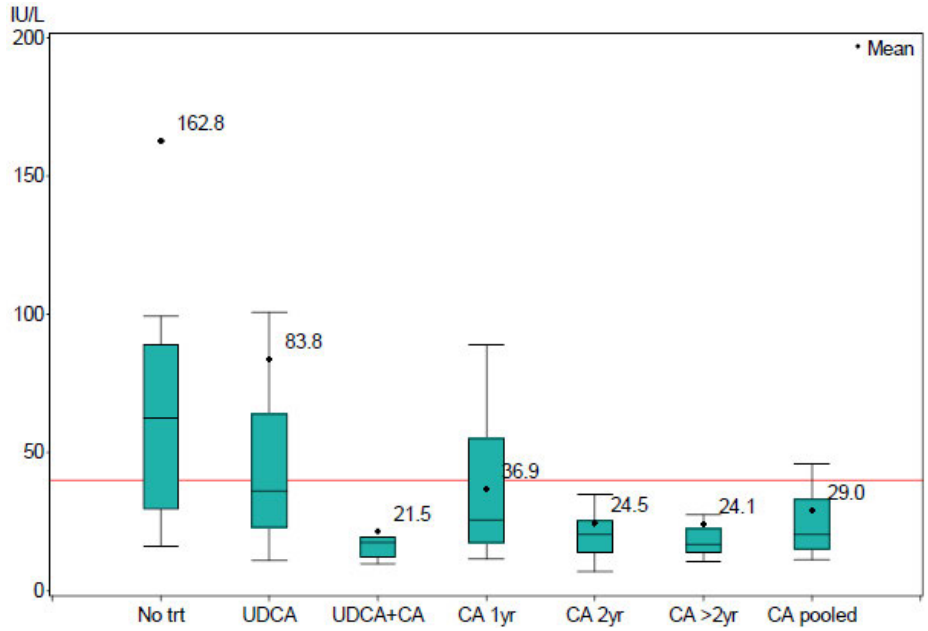
本患者コホートの場合、概して全パラメータでコール酸単独療法には UDCA 療法時と比較して正常値に近い有意な傾向があり、コール酸単独療法の方が UDCA 単独療法よりも効果が高いことが示された。

図 2.7.3.2-1 3β-HSD 欠損症患者[redacted]例の治療期間ごとの血清 AST の平均値



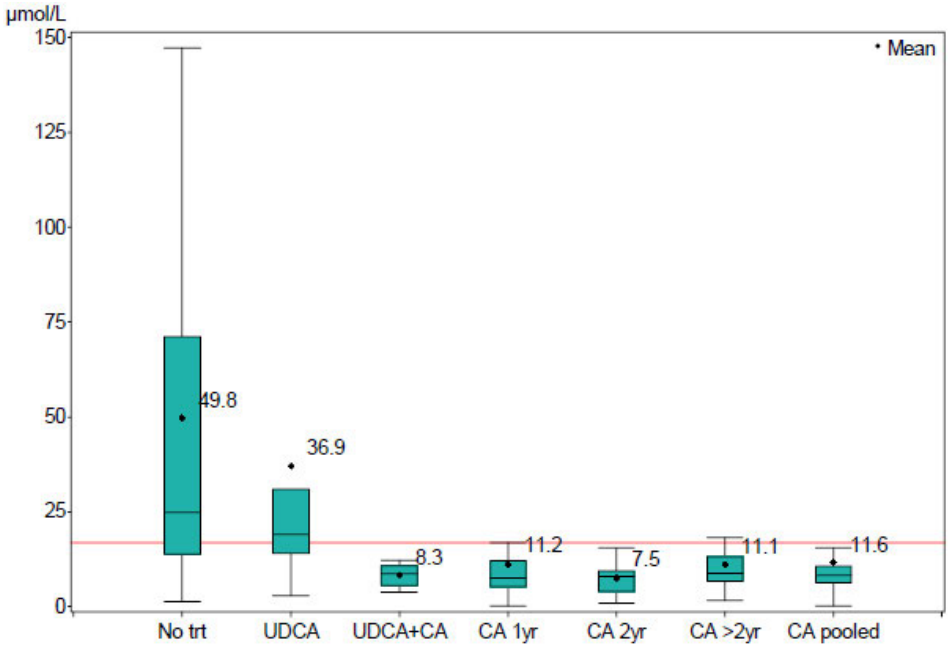
注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。AST＝ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CA＝ コール酸、trt＝ 治療、UDCA＝ ウルソデオキシコール酸、yr＝ 年目、出典：図 7.1.1 – TFL V1.0 04/10/2021

図 2.7.3.2-2 3β-HSD 欠損症患者[redacted]例の治療期間ごとの血清 ALT の平均値



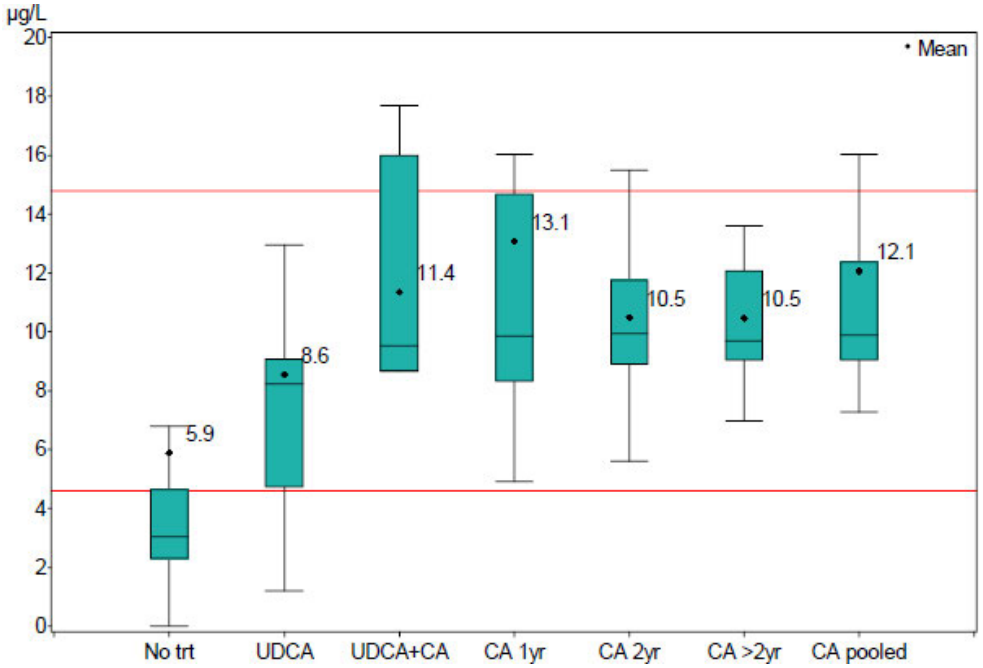
注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。ALT＝ アラニンアミノトランスフェラーゼ、CA＝ コール酸、trt＝ 治療、UDCA＝ ウルソデオキシコール酸、yr＝ 年目、出典：図 7.1.2 – TFL V1.0 04/10/2021

図 2.7.3.2-3 3β-HSD 欠損症患者[redacted]例の治療期間ごとの血清総ビリルビンの平均値



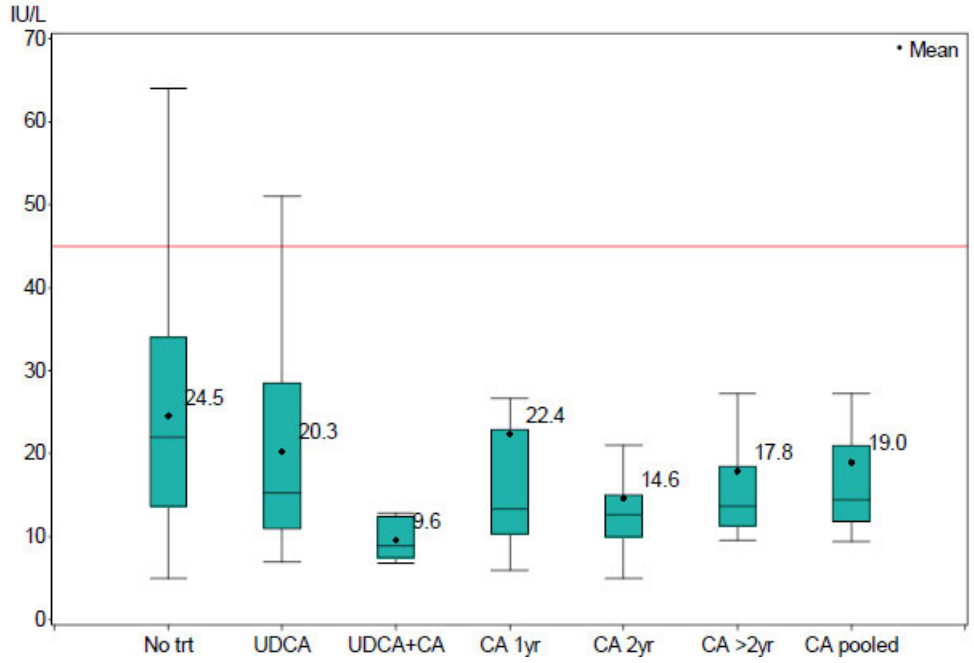
注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。CA＝ コール酸、trt＝ 治療、UDCA＝ ウルソデオキシコール酸、yr＝ 年目、出典：図 7.1.4 – TFL V1.0 10/10/2021

図 2.7.3.2-43β-HSD 欠損症患者[redacted]例の治療期間ごとの血清ビタミン E の平均値



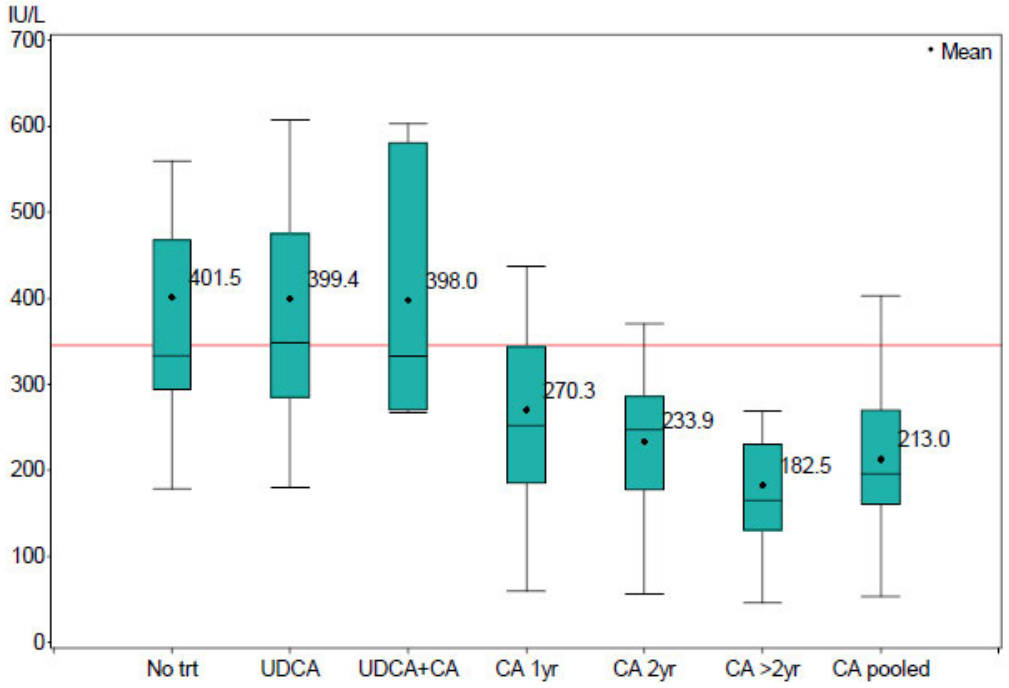
注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値及び下限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。CA＝ コール酸、trt＝ 治療、UDCA＝ ウルソデオキシコール酸、yr＝ 年目、出典：図 7.1.6 – TFL V1.0 04/10/2021

図 2.7.3.2-5 3β-HSD 欠損症患者[redacted]例の治療期間ごとの血清 GGT の平均値



注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ、CA＝ コール酸、trt＝ 治療、UDCA＝ ウルソデオキシコール酸、yr＝ 年目、出典：図 7.1.3 – TFL V1.0 04/10/2021

図 2.7.3.2-6 3β-HSD 欠損症患者[redacted]例の治療期間ごとの血清 ALP の平均値



注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。ALP＝ アルカリフォスファターゼ、CA＝ コール酸、trt＝ 治療、UDCA＝ ウルソデオキシコール酸、yr＝ 年目、出典：図 7.1.5 – TFL V1.0 04/10/2021

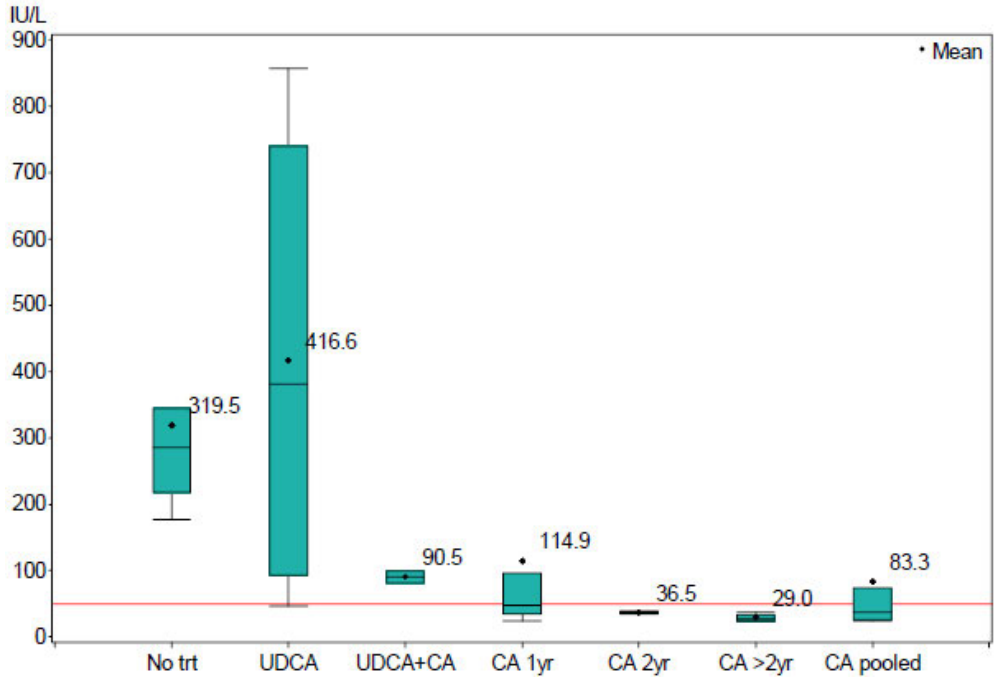
また、概して全パラメータでコール酸単独療法には UDCA 療法時と比較して正常値に近い有意な傾向があり（Wilcoxon 検定で算出）、コール酸単独療法の方が UDCA 単独療法よりも効果が高いことが示唆された。

しかし、上記の多重比較検定の結果は、値が高値であることから有意な結果が単なる偶然によって生じた可能性が増すことを考慮すると、慎重に解釈する必要がある。

(2) Δ^4-3-oxoR 欠損症患者

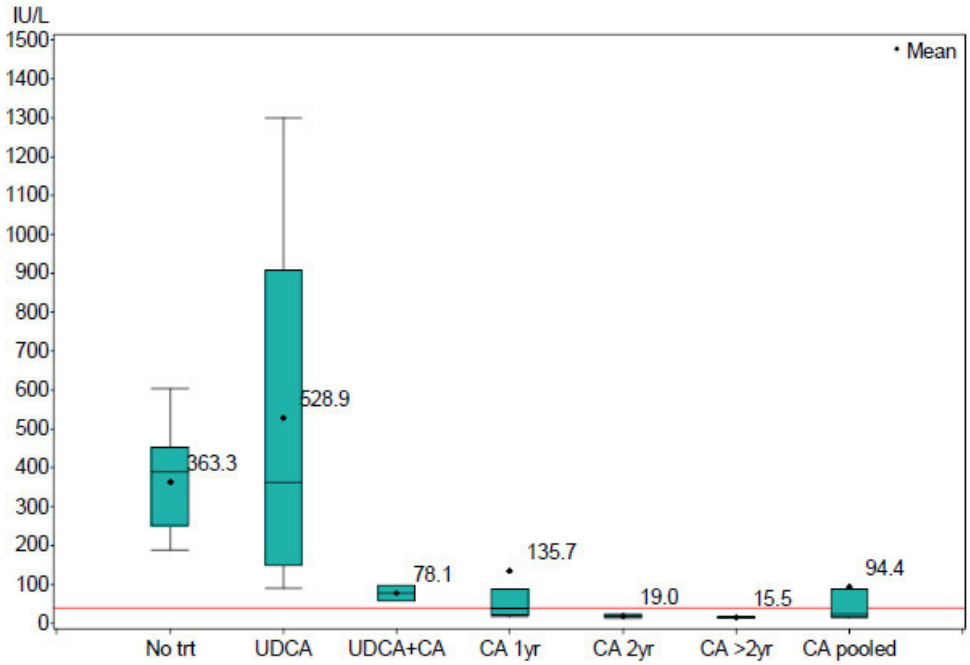
Δ^4-3-oxoR 欠損症患者を対象として、治療期間ごとにカテゴリー変数（最良から最悪にかけての値を用いて）及び量的変数（患者の平均値を用いて）に対し記述的解析を実施した。なお、Δ^4-3-oxoR 欠損症患者は例数が少ないため、統計学な比較検定は実施しなかった。全結果から、3β-HSD 欠損症と同様に血清肝機能検査値及びビタミン E の値が全般的に正常化していることが示された。

図 2.7.3.2-7 Δ4-3-oxoR 欠損症患者[redacted]例の治療期間ごとの血清 AST の平均値



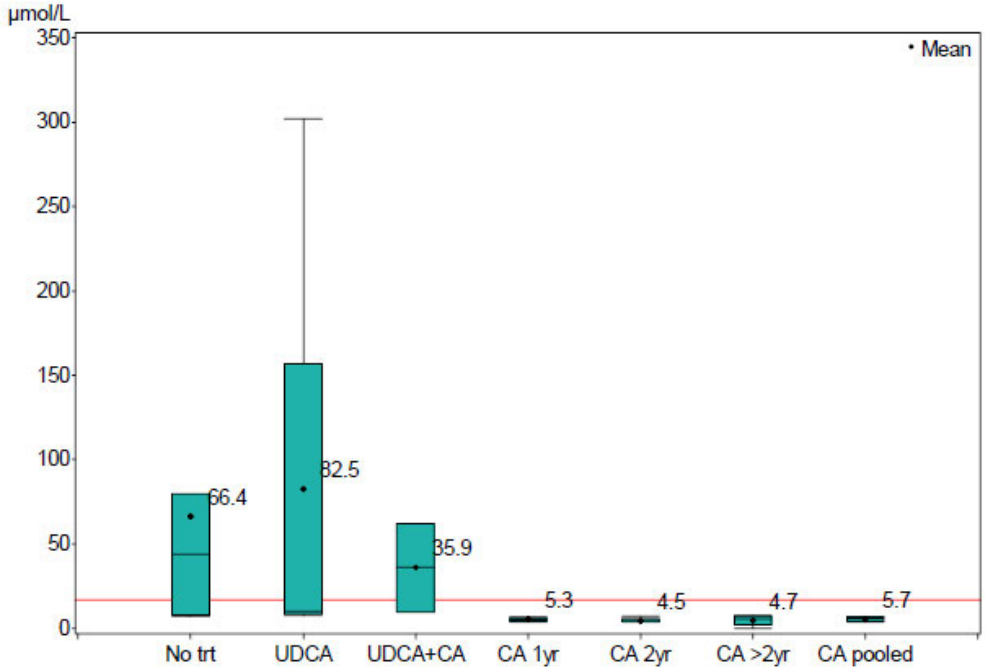
注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CA = コール酸、trt = 治療、UDCA = ウルソデオキシコール酸、yr = 年目、出典：図 7.2.1 – TFL V1.0 04/10/2021

図 2.7.3.2-8 Δ4-3-oxoR 欠損症患者[redacted]例の治療期間ごとの血清 ALT の平均値



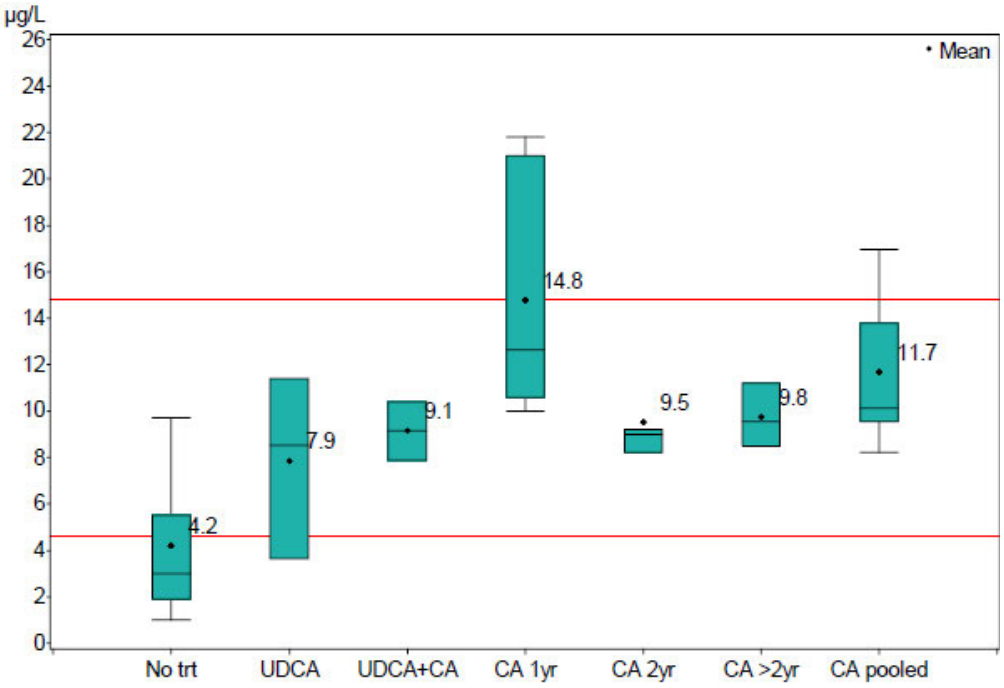
注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、CA = コール酸、trt = 治療、UDCA = ウルソデオキシコール酸、yr = 年目、出典：図 7.2.2 – TFL V1.0 04/10/2021

図 2.7.3.2-9 Δ4-3-oxoR 欠損症患者[redacted]例の治療期間ごとの血清総ビリルビンの平均値



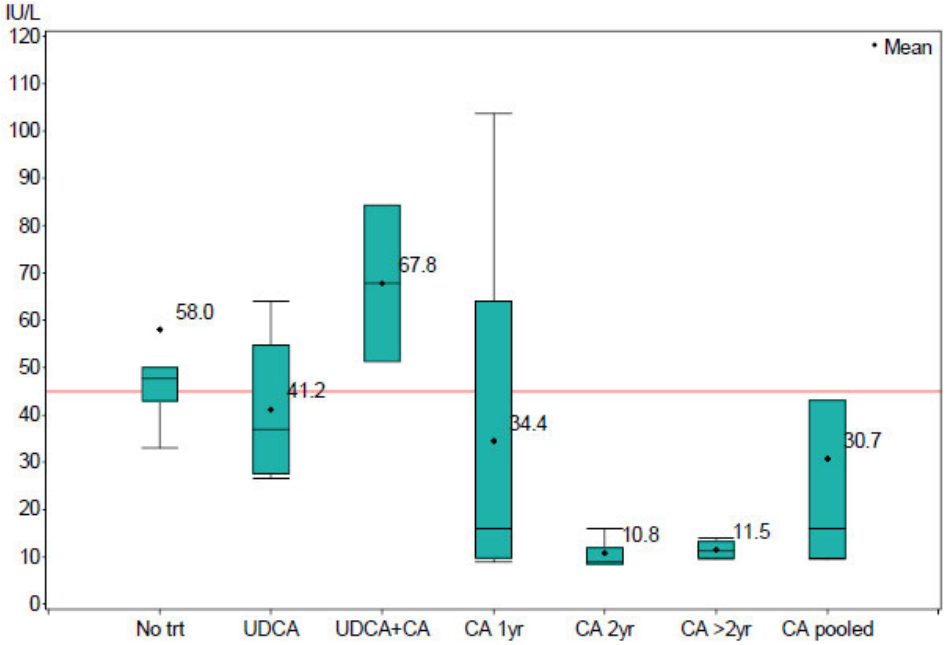
注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。CA＝ コール酸、trt＝ 治療、UDCA＝ ウルソデオキシコール酸、yr＝ 年目、出典：図 7.4.4 – TFL V1.0 04/10/2021

図 2.7.3.2-10 Δ4-3-oxoR 欠損症患者[redacted]例の治療期間ごとの血清ビタミン E の平均値



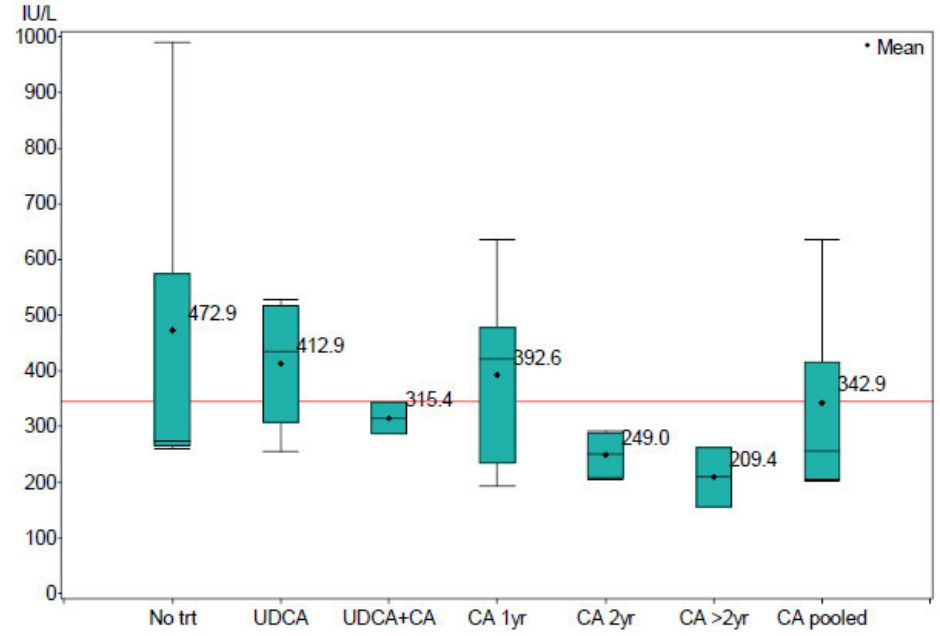
注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値及び下限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。CA＝ コール酸、trt＝ 治療、UDCA＝ ウルソデオキシコール酸、yr＝ 年目、出典：図 7.2.6 – TFL V1.0 04/10/2021

図 2.7.3.2-11 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 [redacted] 例の治療期間ごとの血清 GGT の平均値



注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。GGT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ、CA = コール酸、trt = 治療、UDCA = ウルソデオキシコール酸、yr = 年目、出典：図 7.3.3 – TFL V1.0 04/10/2021

図 2.7.3.2-12 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 [redacted] 例の治療期間ごとの血清 ALP の平均値



注釈：箱は四分位範囲（第 3 四分位数～第 1 四分位数）を表し、黒点は平均値を表し、—は中央値を表しているほか、上方及び下方の横線はそれぞれ観察された平均値の最大値及び最小値を表している。正常範囲の上限値は施設 001 から得た数値であり、赤線で示してある。ALP = アルカリフォスファターゼ、CA = コール酸、trt = 治療、UDCA = ウルソデオキシコール酸、yr = 年目、出典：図 7.2.5 – TFL V1.0 04/10/2021

5) 結論

ORPHABASE 非盲検観察試験の有効性の結果から、コール酸単独療法を用いる実臨床での治療によって 血清肝機能パラメータ（ALT、AST、ALP、GGT）及び血清総ビリルビン値が効果的に減少し、肝障害が軽減することが示された。また、コール酸療法によって血清ビタミン E 値が正常値に向けて上昇したことから、食事性脂溶性ビタミンの吸収が回復することが示された。

以上の結果は、コール酸単独療法が 3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症に有効であるとする文献由来のこれまでの観察所見を裏付けている。

2.7.3.2.4　3β-HSD 欠損症患者を対象とした研究報告

2.7.3.2.4.1　Kremlin-Bicetre 病院（仏・ル・クレムラン＝ビセートル）の Jacquemin 氏のグループ

2.7.3.2.4.1.1　(Jacquemin, E., et al., 2000) - Long-term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis

この著書では、3β-HSD 欠損症と診断された小児 10 名（女児 7 名）及び Δ^4-3-oxoR 欠損症の女児 2 名を対象に、コール酸による長期治療の効果を概説している。 (Potin, S., et al., 2001)で取り上げられている患者と同一であるほか、のちに (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009)でもこの患者らの治療が取り上げられている。報告されているいずれのデータも、特に記載がなければ全患者（両病状）でプールしたものである。

患者には、一次胆汁酸合成障害の診断が下される前に UDCA（18～30 mg/kg/日）が 2 カ月齢～11 歳時に 1 カ月～3.5 年間投与された。3β-HSD 欠損症患者 10 名中 7 名では、診断が確定したのちに UDCA とコール酸との併用療法（それぞれ 5～15 mg/kg/日）に切り替えられ、6～14 カ月間実施された。残りの 3β-HSD 欠損症患者 3 名ではコール酸が単独で直接投与された。その後、全小児にコール酸（5～15 mg/kg/日）が単独で平均 4.2 年（14 カ月～6 年）投与されている。

3β-HSD 欠損の小児ではもれなく、UDCA 単独治療の実施下で 1～8 カ月のうちに LFT 値が正常化して肝脾腫が縮小し、血清ビタミン E 濃度が増加して成長が改善した。

コール酸単独治療の実施下では各パラメータがさらに改善をみせ、脂肪便が消失して LFT 値が正常のままであった。2 名では胆汁酸療法下で腎小嚢胞が消失した。

3β-HSD 欠損症患者 5 名にコール酸単独による治療が 5～6 年間実施されたのちに肝組織学的検査が評価され、胆汁うっ滞が消失していること、軽度の門脈の炎症又は細胆管増生が存在しないか状態維持されていること、線維症が大幅に消失していて肝硬変がないことが示された。

UDCA とコール酸との併用療法下で実施された FAB-MS 又は GC-MS による尿中胆汁酸の分析では、3β-hydroxy-Δ^5 胆汁酸量が低下していて尿中胆汁酸の排泄量が低値であったが、内因性胆汁酸合成のダウンレギュレーションは十分ではないことが示された。コール酸の単独投与後には、胆汁酸前駆体が大幅に減少するかほぼ完全に消失し、胆汁酸合成の強いダウンレギュレーションが認められた。コール酸及びデオキシコール酸［DCA］が尿中の主な胆汁酸の種類であり、尿中胆汁酸の定量的な排泄量は正常範囲内にあった。コール酸療法の実施中、総血清胆汁酸濃度は正常範囲内にあった。

3β-HSD 欠損症の 1 名では、コール酸治療が 10～15 mg/kg/日の用量で開始されたところ血清トランスアミナーゼ活性の上昇やそう痒症が認められたが、1 日用量を漸減したところ消失している。3β-HSD 欠損症の別の患者では、コール酸の偶発的摂取（1 回で 53 mg/kg）後にそう痒症及び下痢が一過性に発現したが、血清胆汁酸濃度及び LFT 値は正常のままであった。

著者らは、臨床的基準、生化学的基準及び組織学的基準に基づき、コール酸による長期一次胆汁酸療法が 3β-HSD 欠損症患児に対して安全で優秀な治療法であるとの結論を下している。

2.7.3.2.4.1.2 (Potin, S., et al., 2001) - Assessment of Treatment for Primary bile acids synthesis deficiency in CA and/or UDCA, in the frame of a clinical trial in paediatrics

この原著論文では、一次胆汁酸合成欠損症の小児 12 名（うち女児 9 名）に投与されたコール酸の有効性及び忍容性を取り上げている。10 名に 3β-HSD 欠損症が確認された（及び 2 名が Δ^4-3-oxo-R との診断）。同一の患者が (Jacquemin, et al., 1994)にも取り上げられているほか、治療がさらに進んだ段階で (Cheng, et al., 2003), (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009)にも取り上げられている。

組入れ時には黄疸（8/12）、肝腫大（11/12）及び脾腫（3/12）が認められた。そう痒症は認められなかった。生物学的パラメータの数項目で正常値を上回る高値が認められた。GGT の割合は正常であった。平均プロトロンビン時間は正常であったが、ビタミン K 欠乏又は肝不全により低下することがあった。10 名では血清ビタミン E 濃度が低値であった。

いずれの患者にも、一次胆汁酸欠損症と診断される前に 1 カ月～3.5 年間にわたって UDCA18～30 mg/kg が連日投与されていた。診断が確定した時点で、3β-HSD 欠損症患者 7 名（及び Δ^4-3-oxo-R 欠損症の 2 名）に UDCA 及びコール酸がそれぞれ 5～15 mg/kg 連日併用投与された。残る 3 名の 3β-HSD 欠損症患児にはコール酸が単独で直接投与された。その後、各患児に平均 4.2 年間（範囲：14 カ月～6 年）にわたってコール酸が単独療法として投与された（5～15 mg/kg）。

3β-HSD 欠損症患者 10 名ではコール酸や UDCA による治療が 1～8 カ月間実施されたところ LFT 値が正常に戻った。さらに、肝脾腫が軽減し、ビタミン E 濃度が増加したほか、体重及び身長の成長が改善した。コール酸単独療法で治療した場合、臨床的改善が増強されて脂肪便が消失し、LFT 値が正常のままであった。

3β-HSD 欠損症の小児は、通常は肝移植の候補となるが、コール酸の単独投与で好ましい結果を示し、4 年間の観察期間に肝移植を必要としなかった。

著者らは、UDCA による初期治療を開始してもよいが、経口コール酸であれば使用が容易で 3β-HSD 欠損症の迅速な管理が可能となるうえ副作用がほとんどなく発生しても可逆的であるため、診断が確定し次第、経口コール酸治療を開始すべきであるとの結論を下している（2.7.6.2.2 項）。

2.7.3.2.4.1.3 (Gonzales , et al., 2009)- Cholic acid defects of primary bile acid synthesis : a safe and efficient long-term therapy

この原著論文では、3β-HSD 欠損症患者 13 名のコホートに対するコール酸による長期治療が取り上げられている。この論文に記載されている患者は、以下でも取り上げられている。(Jacquemin, et al., 1994), (Jacquemin, E., et al., 2000) (Potin, S., et al., 2001), (Cheng, et al., 2003), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2018)。

患者の診断時の年齢は 1 週齢から 13 歳であった。フランスのルクレムリンビケートルの Bicêtre 病院小児肝臓科で患者の検査及び治療が実施された。13 名中、9 名が女性、4 名が男性であった。

追跡期間を通じて、コール酸の用量は生化学的反応に基づいて調整されたが、健康成人における一次胆汁酸の生理的 1 日合成量に相当する 500 mg/日を超えることはなかった。尿中の非定型代謝産物の濃度が増加し、cholesterol 7α-hydroxylase に対するフィードバック阻害が不十分であることが示された場合には、コール酸の 1 日量が増量された。3β-HSD 欠損症患者の論文作成時点での 1 日コール酸投与量の平均値は 6.3 mg/kg b.w.（範囲：3～9）（総投与量平均値：323 mg [範囲：100～500]）であった。尿中胆汁酸分析に基づくコンプライアンス及び忍容性は全患者とも良好であった。

この論文の著者らは報告されたデータに基づき、経口コール酸が 3β-HSD 欠損症に対して有効かつ忍容性良好な治療法であり、小児患者が本治療法によって良好な肝機能による正常な生活の質を享受することができるほか、肝移植を必要とせずに成人期初期を迎えられるという結果が示されているとした。これほどに好ましい結果が得られた理由は、経口投与されたコール酸が生理的な腸肝胆汁酸プールを再構成して（a）脂肪及び脂溶性ビタミンの正常な吸収、（b）胆汁うっ滞の是正により評価される胆汁酸依存性胆汁流並びに（c）胆汁酸合成の生理的なダウンレギュレーション及び胆汁うっ滞性の有毒な胆汁酸代謝物の産生阻害を回復させたことが挙げられる。脂肪吸収不良症候群と胆汁うっ滞の両方が是正されることによって成長の遅れが挽回されて発育が正常なものとなり、2 名はコール酸療法実施下で 4 回正常に妊娠した（2.7.6.2.1 項）。

2.7.3.2.4.1.4 (Gonzales, 2006) - Hereditary defects in primary bile acid synthesis :Long-term effects of cholic acid treatment

この医学博士論文報告では、フランスのルクレムリンビケートルの Bicêtre 病院小児肝臓科で検討及び治療された 3β-HSD 欠損症患者 14 名から成るコホートに対するコール酸による長期治療を取り上げている。9 名が女性、5 名が男性であった。各患者に関するデータは (Potin, S., et al., 2001) (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009)でも報告されている。特に、患者 A、B、C、D1、D2、E1、E2、F、G1、G2、H、I1、I2 に関するデータに基づく主な内容及び結論については後に(Gonzales , et al., 2009)の論文で発表された。

論文では、治療が実施された患者 13 名（本文書では患者 A、B、C、D1、D2、E1、E2、F、G1、G2、H、I1、I2 と記載）の詳細な病歴が提示されている。治療的胆汁酸の投与に関して、公開されている研究(Gonzales , et al., 2009)に加えてさらに詳細なデータを本論文から得ることができる。

コール酸療法の導入前、14 名とも先天性胆汁酸合成異常症が疑われて UDCA が 600 mg/m2/日の用量で投与された。GC-MS により診断が確定したところでコール酸療法が開始された。

治療が実施された最初の 6 名（患者 A、B、C、D1、E1、E2）については治療プロトコールに従って UDCA と併用するかたちでコール酸が 15 mg/kg/日の用量で 6 カ月間投与され、残りの 8 名（患者 D2、G1、G2、H、I1、I2、J）では UDCA の代替としてコール酸が 5〜15 mg/kg/日の用量で投与された。

コール酸が使用された最初の 6 名（患者 A、B、C、D1、E1、E2）では、コール酸療法の実施前に患者特性を評価するにあたって UDCA 療法が 2 週間中止された。コール酸療法開始から 5 年後に患者の評価が実施された。12 名（14 例から患者 D2 及び J を除外）のデータが分析された。

全患者とも、5 年間のコール酸療法後に臨床所見が安定しているか改善した。12 名中 3 名に肝腫大がみられ（患者 D1、F、H）、脾腫及び黄疸がみられた患者はおらず、3 名に深部腱反射の消失がみられた（患者 B、C、E1）。低酸素血症の徴候がみられた患者はいなかった。10 名の肝機能検査の結果は正常であった。残りの 2 名に認められた異常は血清ビリルビンの高値のみであり、D1 及び F の値がそれぞれ 37 及び 25 µmol/L であった。12 名中 7 名で脂肪便の評価が実施され、患者 F 以外には認められなかった。全患者のビタミン E が測定され、平均値が 11.5 µmol/L（7.2〜21.7）で 5 名が異常な高値であった。全患者の総血清胆汁酸が測定され、一貫して 5 µmol/L 未満で正常値であった。患者 H では血清コレステロールが異常な高値で、患者 B 及び H では血清トリグリセリドが高値を示した。尿中胆汁酸の GC-MS 分析では総胆汁酸が平均値 0.49 µmol/mmol クレアチニンと減少していて主な成分がコール酸及びその代謝産物 DCA であり、総血清胆汁酸が正常量であった。9 名の肝生検で得られた組織学的結果が報告されており、いずれも改善を示した。

7 名では疾患コントロール不良のためコール酸の増量を余儀なくされた。3 名（E2、H、I1）では、過量投与から肝機能検査値が異常値（トランスアミナーゼ及び GGT の高値）となったため、コール酸を当初の用量から減量する必要があった。患者 H は、コール酸の偶発的な過量投与時（投与量 52 mg/kg）［注： (Gonzales , et al., 2009)では 56 mg/kg との報告］に、肝機能検査値の異常（トランスアミナーゼ及び GGT の高値）に伴うそう痒症及び下痢を発現した。いずれの反応もコール酸中止から数日で消失し、再開しても有害作用はなかった。

論文作成時点でのコール酸投与量の平均値は 6 mg/kg/日、範囲は 50〜500 mg/日である（）。

著者は、経口コール酸療法が 3β-HSD 欠損症に対する効果的で忍容性が良好な長期治療であり、これによって患者が正常な生活を送ることが可能になるとの結論を下している（2.7.6.2.4 項）。

2.7.3.2.4.1.5 (Gonzales, et al., 2018) - Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood

本文献は、Bicêtre のグループが 1993 年から 2007 年 8 月までコール酸を経口投与し前向きに追跡調査した 2009 年の報告の 13 名と同じであり (Gonzales , et al., 2009)、2007 年 8 月から 2017 年まで引き続きコール酸を投与し改めて前向きに追跡調査したものである。

本文献に記載した患者の特徴は表 2.7.6-24 に詳述している。

結論は、3β-HSD 欠損症患者に対する長期治療としてコール酸の経口投与による治療が安全かつ有効であり、小児患者は肝移植をせずとも良好な健康状態で成人期を迎えられるとするものであった（2.7.6.2.5 項）。

2.7.3.2.4.2 米国オハイオ州シンシナティのシンシナティ小児病院医療センターの Setchell 氏のグループ

2.7.3.2.4.2.1 (Clayton, 1991)- Inborn errors of bile acid metabolism

本総説では、3β-HSD 欠損症をはじめとする胆汁酸合成障害の主要な先天性要因のほか、同障害に対するコール酸及び CDCA による治療を取り上げている。

著者は 5 名を取り上げて 3β-HSD 欠損症を説明している。3β-HSD 欠損症の小児 3 名（MU2、AB 及び FF）が英国 Great Ormond Street Hospital for Sick Children に来院し、その全容が記録されている。患者 MU2 には兄弟姉妹が 2 名おり［ (Clayton, et al., 1987) では JU 及び MU1 と記載］、この兄弟姉妹を含めると 5 名分のデータが報告されている。

患者 MU2 はアラビア人男児で、いとこ婚によって生まれた子であり、家族歴として 3β-HSD 欠損症の兄弟姉妹 2 名が死亡していた (Clayton, et al., 1987), (Ichimiya, et al., 1990)。女性患児 AB は白人である。患者 FF はアラビア人男児であり、同じくいとこ婚による子である。

いずれも胆汁うっ滞性黄疸が新生児期に発症し、3 カ月齢時点でも持続していた。全容が記載されている 3 名は乳児期早期に臨床的にくる病を発症した。1 名（著者らによる詳細の記載なし）には 9 カ月齢時点に出血の傾向が認められてビタミン K の非経口投与が奏効したほか、全患児に脂肪便が認められた。2 名（著者らによる詳細の記載なし）には 7 カ月齢前後の時点にそう痒症が発症した。定期的に実施された生化学的検査では、血漿ビリルビンが 16～250 µmol/L、AST が 55～980 IU/L（正常値 20～50 IU/L）、ALP（3～4 カ月齢時）が 1230～2014 IU/L（正常値 250～1000 IU/L）、カルシウムが 1.68～2.30 mmol/L（正常値 2.13～2.62）、ビタミン E が 4 µmol/L 未満（正常値 11.5～35 µmol/L）、プロトロンビン比が 1～3（非経口ビタミン K で補正）であった。肝生検では、非特異性肝炎の小結節性肝硬変への進行が認められた。初期の生検では巨細胞の存在が顕著であった。血漿ビリルビンが高値の患者の肝細胞、細胆管及び胆管に胆汁色素が認められた。

GC-MS による血漿胆汁酸の分析では、CDCA 及びコール酸の濃度がきわめて低値ないし検出不可であった。尿の分析では、sulphated 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid、3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid 及びそのグリシン抱合体が存在し、尿中の胆汁酸中間体の蓄積が明らかになった。

この論文で取り上げられている 3 名のうち 2 名では培養皮膚線維芽細胞の検査で 3β-HSD の欠損が確認された。7α-hydroxycholesterol の 7α-hydroxy-4-cholesten-3-one への変換はほぼ確認できなかった。

患者 MU2 と FF では、臨床経過及び治療に対する反応にほとんど差がなかった。黄疸は生後 1 年間である程度消失したが、脂溶性ビタミン吸収不良が問題であることに変わりはなかった。FF は 1 歳時に無黄疸性となったが、血漿トランスアミナーゼは依然として高値を示し（AST 68

IU/L)、肝生検では個々の肝細胞の一部壊死及び架橋線維症を随伴する非特異性肝炎が認められた。FF に対する CDCA による治療は用量 125 mg/日（12 mg/kg/日）から開始された。症状の改善（食欲の向上、脂肪便の減少）がみられ、無黄疸性が持続したほか 4 週間以内に AST が正常範囲内に低下してそのまま維持されている。治療の 4 カ月後に実施された肝生検では明らかな改善がみられた。門脈域に炎症性浸潤が存在することに変わりはなかったもののそれほど顕著ではなく、肝細胞壊死及び架橋線維症は少なかった。MU2 の事例では、4.3 歳まで治療が開始されなかったが (Ichimiya, et al., 1990)、それでもなお症状（そう痒症など）のほか血漿ビリルビン及びトランスアミナーゼに劇的な改善がみられた。CDCA による治療では、FF でも MU2 でも多量の脂溶性ビタミン補給を必要としなかった。

胆汁酸（BA）で治療された 1 名では、乳児期の肝疾患の重症度が他の 2 名より高かった。7 カ月時点の血漿ビリルビンが 188 µmol/L、AST が 760 IU/L であり、生検では肝細胞壊死及び架橋線維症を随伴する侵襲性肝炎が認められた。当所 CDCA（15 mg/kg/日）による治療が実施されたのち、CDCA7 mg/kg/日とコール酸 7 mg/kg/日との併用による治療が実施された。1 年間でビリルビンが正常値となり、トランスアミナーゼが徐々に低下した。再び実施された肝生検では、肝実質が比較的正常で、炎症は少なかった。

MU2 の兄弟姉妹では、未治療の 3β-HSD 欠損症によって 5 歳になる前に肝硬変及び死亡に至った。しかし、著者らは、Watkins et al（J. B. Watkins, K. D. R. Setchell and colleagues、1990 年、私信）が 3β-HSD 欠損症の診断を下した患児が慢性肝疾患の徴候があるにもかかわらず 12 歳時点で生存していたことに触れている。肝疾患の転帰が患者によって異なることは明らかである。

しかし、著者らは、個々の患者で胆汁酸療法の有益な効果が明確に示されたとした。

2.7.3.2.4.2.2 (Witzleben, et al., 1992) - Case 3; A new category of causes of intrahepatic cholestasis

この原著論文では、3β-HSD 欠損症の 10.5 歳男児の症例を報告している（以下の表では実用面の理由から「Wi」と記載)。この患者はのちに (Bove, et al., 2004)でも取り上げられている。

患者には直接的な高ビリルビン血症（2.9 mg/dL)、プロトロンビン時間延長、トランスアミナーゼ高値、血沈の高値がみられ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）値が正常であった。患者が黄疸を発現している期間は遡っても明らかではなかった。精密検査の結果、肝脾腫大、くも状血管腫、肺動脈弁狭窄の雑音、「胆汁」うっ滞及び胎生環を随伴しない虹彩索条物が明らかになった。

肝生検では、肝細胞及び細胆管のレベルに胆汁うっ滞が認められた。肝細胞巨細胞の散在、少数の単独壊死肝細胞、軽度の脂肪変性が認められた。肝細胞腫脹がみられた。門脈にも小葉にも炎症があり、門脈域には少数の好中球及び好酸球、並びに比較的多数の単核細胞がみられたほか、小葉内には単核細胞が認められた。小さめの門脈胆管要素が中等度に増加していて、小葉間胆管が少数確認された。中等度の門脈線維症があり、初期段階の構造の乱れがみられた。光学顕微鏡像では門脈及び小葉に活動性炎症過程が示され、胆汁うっ滞が顕著で、肝細胞損傷の徴候及び著しい門脈線維症がみられたほか、胆管増加は比較的少なかった。

高速原子衝撃-質量分析（FAB-MS）及びガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）によって尿の胆汁酸組成を分析した。以上の検査結果から、3β-HSD の活性が明らかに欠如していることがわかった。

初期段階の胆汁酸合成障害の診断が下され、まずコール酸による胆汁酸補充療法が開始されたのち、続いて CDCA の投与、コール酸、CDCA 及び UDCA の併用が実施された（投与量の記載なし）。この治療によってビリルビン、GGT 及びトランスアミナーゼ値が劇的かつ迅速に改善し、プロトロンビン時間が短縮して血沈値が減少した。同時に患者の全般的な健康状態が改善した。治療中に生検が複数回実施され、炎症活性及び組織学的胆汁うっ滞が徐々に低減したが、構造的乱れは解消しなかった。電子顕微鏡検査では異常細胆管数が明らかに減少した。

著者らは、進行性の胆汁うっ滞性疾患と肝毒性疾患とを併発し、臨床像及び病理像が他の特徴が明確な疾患に該当しない胆汁うっ滞患者では胆汁酸合成経路初期段階の欠陥を早期に発見すれば、胆汁酸の投与による効果的な治療が可能になるはずであるとの結論を下している。

2.7.3.2.4.2.3 (Heubi, et al., 2007) - Inborn errors of bile acid metabolism

この総説では、代謝経路の単独欠損と直接関係がある胆汁酸合成の障害、その病因案、治療及び予後を取り上げている。いずれのデータも本要約で取り上げている文献を参照したものである。既に他の論文に記載されているデータとの重複を避けるために総説の簡単な要約を提供する。

3β-HSD の臨床像はやや統一性に欠けるが、ほとんどの患者が血清 ALT 及び AST が高値、抱合型高ビリルビン血症があって GGT が正常な新生児とされている。臨床的特徴には脾腫を随伴するものもある肝腫大及び軽度の脂肪便があり、ほとんどの場合そう痒症はみられない。肝の組織学的検査では全体に及ぶ肝炎、巨細胞の存在及び胆汁うっ滞の徴候が認められた。初期に黄疸が消失して後年明らかになった患者もいれば、疾患の劇症度が高く若年で死亡又は移植に至った患者も存在する事実が、早期発症患者の臨床経過にばらつきがあることを示している。現時点では、3β-HSD 欠損症の確定診断には生体液の質量分析が必要である。尿の分析を実施すれば、この胆汁酸欠損の特徴的代謝産物の 3β-hydroxy-Δ^5 胆汁酸の検出が可能である。この方法で 13 家系の 15 名を対象にこの酵素欠損の生化学的診断が実施され、12 種類の突然変異がこの疾患の原因として確認された。

3β-HSD 欠損症の場合、米国食品医薬品局により承認された治療 IND 下で入手可能なコール酸が選択すべき治療法として記載されており、10～15 mg/kg b.w./日の範囲で有効であることが示されている。UDCA では、患者の状態が改善したのは事実であるが、非定型 3β-hydroxy-Δ^5 胆汁酸の合成は抑制されておらず、同胆汁酸がうっ滞性で細管の胆汁酸輸送を妨げることを考えると長期的な視点からは重視すべき点であるといえる。著者らによると、UDCA をコール酸と併用した場合、内因性胆汁酸合成のダウンレギュレーションに対するコール酸の有効性低下が観察されたとのことである。著者らは、UDCA が腸肝再循環時に回腸でのコール酸の取込みを競合的に阻害することがその原因であると考えている。著者らは最後に、未治療の場合にみられる先天性胆汁酸合成異常の重症度を強調している。

著者らは、観察されたわずかな治療失敗例［ (Cheng, et al., 2003)で患者 L 及び M と記載されている 2 名ではそれぞれコール酸治療下及び UDCA 治療下で肝移植実施の必要があった。同所性肝移植の必要性を回避した数名から、コール酸による治療の成功が明らかであるとの結論を下している。

2.7.3.2.4.2.4 (Setchell & Heubi, 2006) - Defects in bile acid biosynthesis -- diagnosis and treatment

この総説は、診断時年齢がきわめて多彩な 100 名以上を対象に 3β-HSD 及び Δ^4-3oxoR の欠損をはじめとする胆汁酸合成に関する遺伝子欠損の診断及び治療に対する分析的手法を要約したものである。

非定型胆汁酸代謝産物の割合を減少させる点でのコール酸の有効性は、最初に治療された患者に当初用いられていた CDCA 又は UDCA との併用よりも、コール酸を単独で投与した場合に最大となる。経口コール酸投与を開始すると、非定型胆汁酸代謝産物の消失と同時に血清肝酵素が一貫して減少及び正常化している。

著者らは、経口コール酸を用いる胆汁酸療法が 3β-HSD 欠損症などの胆汁酸合成障害のほとんどに有効であることが示されており、コール酸による治療を成功させるためには、特に明らかになっている欠損の一部では臨床経過が進行性で破壊的なものである点を考慮すると、早期診断を下すことがきわめて重要であるとの結論を下している（2.7.6.3.2 項）。

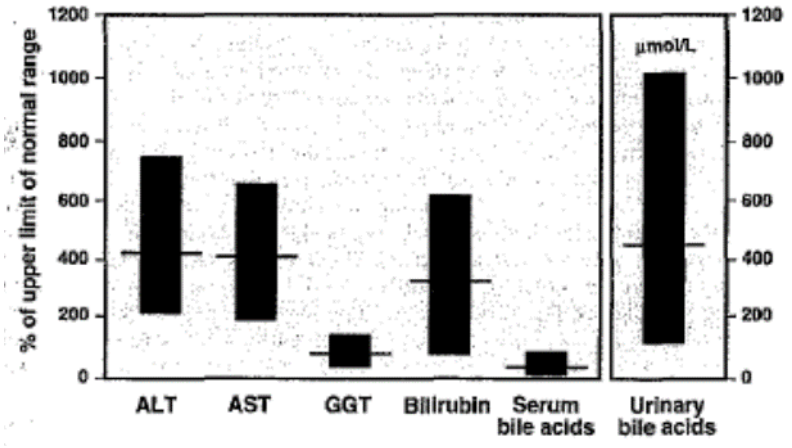
2.7.3.2.4.2.5 (Setchell, 2004)- Defects in bile acid synthesis – specific and treatable causes of metabolic liver disease

この著書（シンポジウムの基調講演）では、患者 25 名から成るグループを対象に疾患表現型及びコール酸療法に対する反応を報告している。このほか、胆汁酸合成障害の理解及びこの疾患の患者に対する治療管理の改善について 1919 年から 2004 年までの重要な発見をレビューしている。このレビューでは (Clayton, et al., 1987), (Cheng, et al., 2003)にも記載されているデータを報告している。

3β-HSD 欠損症の表現型は、あらゆる胆汁酸合成欠損症と同じく病像が多彩である。患者の高ビリルビン血症、血清トランスアミナーゼの上昇及び臨床検査でみられる肝脾腫の程度は様々に異なる。

図 2.7.3.2-13 に、不特定数の 3β-HSD 欠損症患者に診断時に認められた血清肝生化学検査値の範囲を要約している。多数の患者では幼少期に軽度から重度の脂溶性ビタミン吸収不良が認められ、脂溶性ビタミン補給が奏効するくる病に至ることがわかった。3β-HSD 欠損症との診断が下された年齢はばらつきが大きく、3 カ月齢から 14 歳までである。遅発性慢性胆汁うっ滞として発現した症例の多くは、唯一の症状としてくる病の早期病歴があった点が重要である。

図 2.7.3.2-13 3β-HSD 欠損症と診断された患者の肝生化学検査値の範囲



取り上げられている患者らの肝障害の原因は、胆汁酸依存性の胆汁流に必要な一次胆汁酸を十分な濃度で合成できないことと、もともと胆汁うっ滞性で肝毒性のある非定型代謝産物の産生とが組み合わさった結果である。

最初の患者については、当時 CDCA]がコレステロール胆石の溶解を目的として治療に使用されていたため、当初は CDCA による治療が実施された (Ichimiya, et al., 1990)。CDCA は幼若乳児に下痢を引き起こすことが知られているほか、一部の患者では却って血清トランスアミナーゼを上昇させる可能性があるため、著者らはその使用を中止し、それ以降のペルオキシソーム障害患者など先天性胆汁酸合成異常症と診断された全患者に経口コール酸を使用することを選択した。

初期の症例では、CDCA とコール酸とを併用したのちに、UDCA の利胆機能が胆汁流を刺激するのに付加的な利益をもたらすと考えられていたために CDCA に替えて UDCA が CA と併用された。興味深いことに、コール酸を UDCA と併用すると非定型胆汁酸の産生を十全にダウンレギュレーションすることが困難になることがわかり、その原因は UDCA によって腸でのコール酸吸収が競合的に阻害されているためと考えられた。非定型胆汁酸代謝産物の割合を低下させるコール酸の有効性は、コール酸を単独投与した場合に最大であった。

以下の図は、3β-HSD 欠損症患者 25 名にみられたコール酸療法（10～15 mg/kg 体重/日）に対する生化学的反応及び臨床的反応を示したものである。1 週間で尿から非定型胆汁酸が消失（図 2.7.3.2-14）し、同時に血清肝酵素が減少及び正常化した（図 2.7.3.2-15）。トランスアミナーゼは 5～8 カ月で正常範囲に戻っている。胆汁酸もトランスアミナーゼも、治療から最長 5 年間にわたって正常範囲を維持している。

図 2.7.3.2-14 コール酸療法が 3β-HSD 欠損症患者の異型胆汁酸の尿中排泄に及ぼす影響

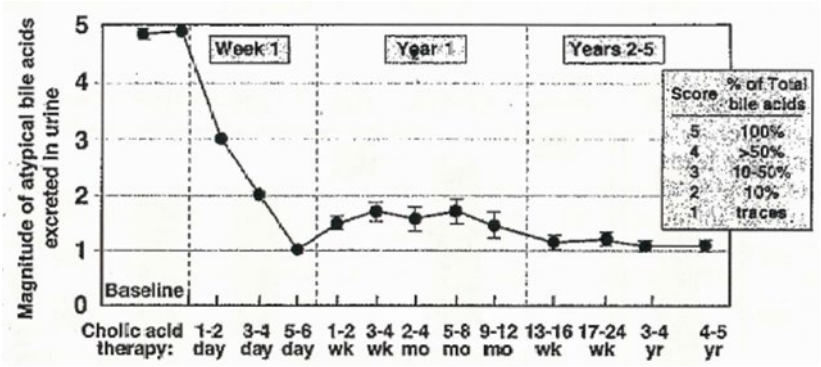
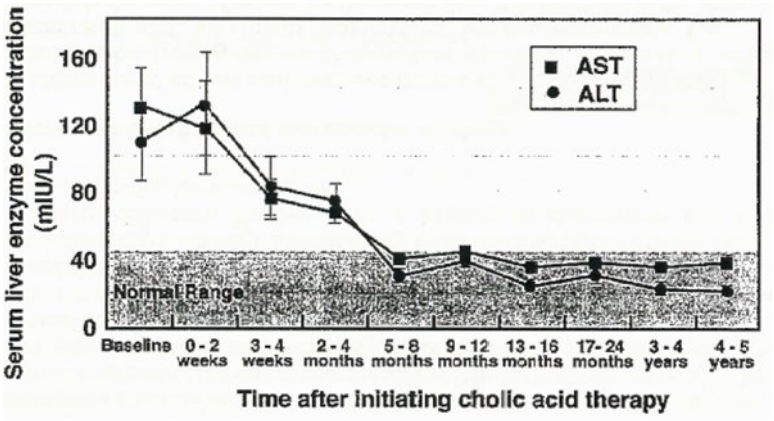


図 2.7.3.2-15 3β-HSD 欠損症 25 名にみられた一次胆汁酸療法開始後の血清トランスアミナーゼの変動



このように、コール酸療法を実施すると、胆汁酸合成のダウンレギュレーション及び胆汁流を生むための刺激を得られる適量の一次胆汁酸の補充により、同所性肝移植の必要性が回避できる。

著者はこのほか、レビューの発表時点までに治療した患者には、コール酸の使用に由来する有害事象が認められていないと述べている。

コール酸による治療を 20 年経験してきている著者は、1989 年以来、3β-HSD 欠損症の治療にあたってはコール酸による単独療法が自身の選択する治療戦略であったとして締めくくっている。

2.7.3.2.4.2.6 (Subramaniam, et al., 2010) - Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism - 3β-hydroxy-Δ5-C27-steroid dehydrogenase deficiency

この原著論文は、英国で 1989～2005 年に肝障害を発症した患児 1,625 名の診断データベースの後方視的解析により特定された 3β-HSD 欠損症の患児 18 名の症例について報告している。

著者らによれば、本論文に記述された患者のうち 2 名が (Clayton, et al., 1987), (Ichimiya, et al., 1990), (Ichimiya, et al., 1991)でも検討されており、1 名が (Bove, et al., 2004)の総説で報告され、2 名が (Akobeng, et al., 1999)によって報告されている。

患者 18 名の診断時の年齢は 8 週齢から 11 歳（中央値 1.35 歳）であった。18 名中の 6 名が女性、12 名が男性であった。英国外の患者 2 名は、追跡データが不十分なため研究から除外された。16 名中の 2 名は、8 週齢及び 3 歳時の家族スクリーニングで発見された無症候性の同胞患者であり、診断時に肝疾患の臨床徴候はみられず、肝機能検査値は正常であった。別の同胞患者 3 名中の 2 名が、重度の肝疾患を来し、未治療のまま 5 歳前に出血が原因で死亡した (Clayton, et al., 1987)。治療開始前及び治療開始後の生化学的パラメータ及び病理組織像を（表 2.7.6-30、図 2.7.6 16A 及び図 2.7.6 17A）に示す。

5 名がコール酸（7 mg/kg/日）と CDCA（7 mg/kg/日）の両方を用いて治療され、7 名が CDCA（7〜18 mg/kg/日）のみで治療された。慢性肝疾患及び消化管出血を遠隔期に来した 1 名は、コール酸のみ（4 mg/kg/日で開始、1 カ月後に 8 mg/kg へ増量）による治療を受けた。これは、重度の肝機能障害における CDCA の毒性を考慮してのことである。無症候の 2 名はともに胆汁酸補充療法を施行され、治療を受けた患者のなかに入っていた。血清及び尿中胆汁酸プロファイルの定期的なモニタリングにより、異常代謝成分の消失を基準として補充胆汁酸の用量が調整された。しかし、投与量の推移に関する情報は 1 名を除いて提示されていない。3 名（2 名の同胞を含む）が有効な治療を受けられずに死亡した［1 名が 19 カ月齢時に消化管出血により、1 名が 3.75 歳時に肝生検後の急性腹部出血により死亡し (Clayton, et al., 1987)、もう 1 名は 4.6 歳時に末期肝疾患により死亡］。

著者らは、3β-HSD 欠損症における胆汁酸補充療法が、治療開始後 1 年以内に、症状、肝障害の生化学マーカー、血清ビタミン A、D 及び E 濃度並びに組織学的特徴に劇的な改善をもたらしたと結論している。著者らは、胆汁酸塩プールの正常化には両方の一次胆汁酸が必要であったとする一方、患者に行われた治療法のばらつきに、コール酸の入手可能性の問題や CDCA の液剤の欠如が関係していたと述べている。付言すべきこととして、著者らによれば、本研究は家族スクリーニングで発見され、胆汁酸補充療法を受けた 3β-HSD 欠損症の無症候性同胞患者について報告した初の研究である（2.7.6.3.1 項）。

2.7.3.2.4.2.7 (Heubi, et al., 2017) - Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders

Setchell 氏のグループで、3β-HSD 欠損症患者 35 名にコール酸を投与する第 III 相非盲検単群試験を近年実施した (Heubi, et al., 2017)。コール酸投与開始前の年齢中央値は 37 カ月であった。各患者の詳細な個別データの記載はなかった。これら 35 名の患者を、別の単独酵素欠損症（SED）19 名の患者と併せて、SED 患者群 54 名（Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 10 名を含む）として解析した。

しかし、ここで得られたコール酸の有効性に関する結果は、3β-HSD 欠損症患者に対するものとみなすことができる。

これらの患者の生存率データによると、コール酸を中央値にして 145 週間（範囲：0～545 週間）単独投与したところ、全患者が生存していた。

また、平均投与期間 145 週の SED 患者 43 名（3β-HSD 欠損症患者 35 名を含む）では、コール酸の投与によって AST、ALT ともに有意に改善し（p<0.0001）、正常値に回復した図 2.7.3.2-29 (Heubi, et al., 2017)。

3β-HSD 欠損症患者 3 名で、投与前後の肝生検を行った研究によると、平均投与期間 145 週間でコール酸を投与した際に、炎症細胞浸潤の低下が認められる場合と変化が認められない場合があった (Heubi, et al., 2017)。

中央値で 145 週間のコール酸を投与したところ、尿中胆汁酸排泄量が正常（FAB-MS スコア正常）な単一酵素欠損症患者（3β-HSD 欠損症患者 35 名を含む）の割合が、ベースライン時の 2.3%から投与後は 65.1%に増加した。また、顕著な異常所見がみられた割合は投与後に 72.1%から 14.0%に低下した（p<0.0001）（図 2.7.3.2-30） (Heubi, et al., 2017)。

2.7.3.2.4.2.8　(Heubi & Setchell, 2020) - Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis

これは、IEBAS 患者として以前の試験でコール酸（10～15 mg/kg/日）の投与を受けていた者、又は新たに診断された者を対象とした第 III 相非盲検単群試験である。

単一酵素欠損症（SED）患者 41 名、Zellweger スペクトラム障害患者 12 名の計 53 名を対象とした。SED 患者 41 名でみられた欠損症の種類に関する報告や記載はなかった。患者の人口統計学的特性と臨床的特性は表 2.7.6-25 のとおりであった。

全体で 22 名（42%）の患者に治療経験がなく、31 名（58%）が以前の試験でコール酸投与を受けていた。診断時の平均年齢は 55 カ月であり、今回の試験でのベースラインは 9 歳であった。

ベースライン時とベースライン後の最良時点とを比較する解析では、尿中胆汁酸（P = 0.003）、身長（P < 0.001）、体重（P < 0.001）で統計的に有意な改善が観察された。血清 AST 及び ALT 値は、治療経験がない患者ではコール酸の投与後にベースラインから低下する傾向が認められたが、治療経験を有する患者では安定していた。治療経験がない患者では、ベースライン時点とベースライン後最良時点との比較による比較解析の全項目で改善がみられた。

最も多かった TEAE は上気道感染（17%）であった。

結論によると、コール酸の経口投与は、短期治療及び長期治療として IEBAS 患者に対して安全で有効とされた（2.7.6.2.6 項）。

2.7.3.2.4.3　その他の報告

2.7.3.2.4.3.1　(Kobayashi, et al., 2000) - 3β-hydroxy-Δ^5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman

この原著論文では、3β-HSD 欠損症の 23 歳日本人女性患者の症例が取り上げられている。小児期から成人期まで 11 年間追跡調査が実施された。この間に臨床的観察及び生化学的観察が実

施され、著者らは経口投与した胆汁酸（コール酸酸、CDCA 及び UDCA）の有効性を報告している。

この論文の患者は、ビタミン K 欠乏による持続性鼻出血のために病院に搬送された 5 歳時に初めて診断を受けた。肋骨縁の検査では、肝臓と脾臓の過剰な腫脹はみられなかった。

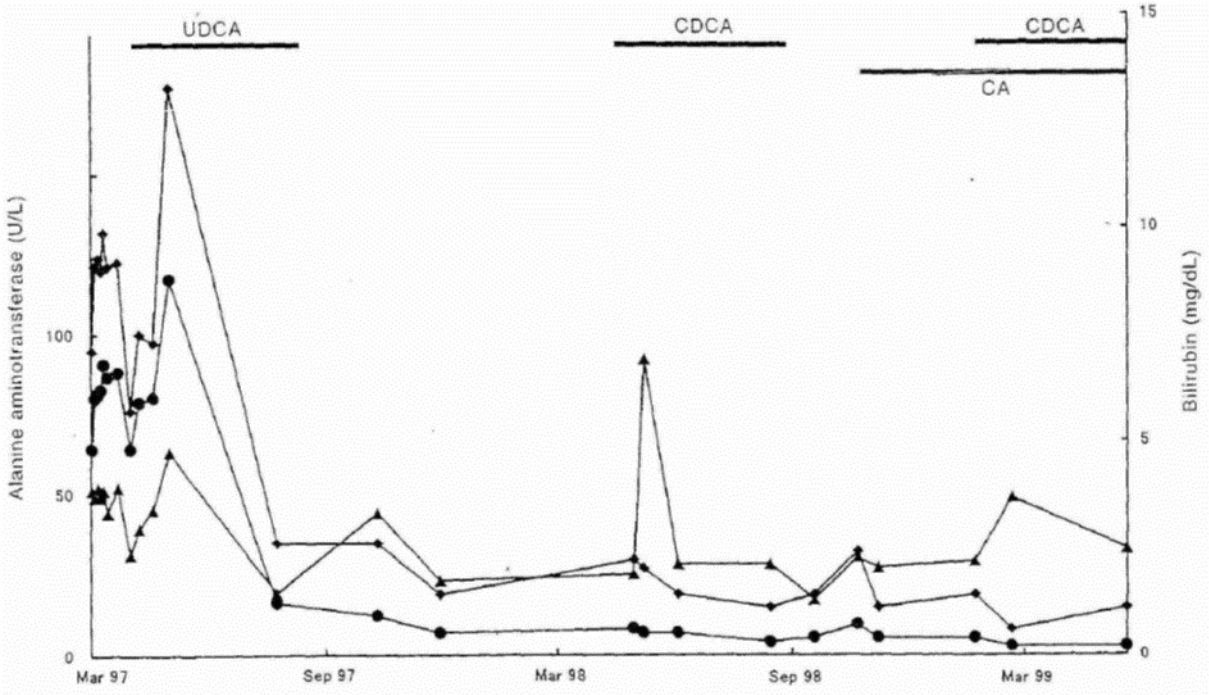
13 歳時に黄疸（直接ビリルビン優位）に由来する同一症状のため再入院となった。患者の臨床的特徴及び生化学的特徴のほか肝組織学的所見（経皮的針生検、13、14、16 及び 22 歳時に順次実施）が追跡調査された。ビリルビン値は月を追うごとに徐々に低下したが、ALT 値はわずかに上昇した。しかし、総ビリルビン値は 3 回目の入院まで 1.5 mg/dL 以上で推移した。血清中の総胆汁酸、GGT、ALP 及び総コレステロールはいずれも基準範囲内にあった。脂肪便及び白色便はみられなかった。この入院時からビタミン吸収不良の治療としてビタミン A、D 及び K が投与された。

22 歳時に黄疸のため再入院となった。知能レベルは正常であり、身体測定値［身長 150.5 cm（-1.48 SD）、体重 52.4 kg（-0.1 SD）、肝臓及び脾臓が平均サイズ］は全項目で日本人女性の正常範囲内に収まっていた。患者の両親及び姉 2 名には黄疸の病歴がなく、尿中胆汁酸の異常値はみられなかった。

肝生検では、黄疸が認められた 13 歳時及び 22 歳時に限り、炎症性細胞浸潤が認められた。肝線維症は 13 歳時には軽度で、14 歳時及び 16 歳時にはごくわずかに増大していることがわかった。22 歳時には中等度であった。

23 歳時に UDCA（150 mg/日）、CDCA（400 mg/日）及びコール酸（120 mg/日）が順次投与されたのち、CDCA とコール酸とが経口併用投与された（図 2.7.3.2-16）。同時に 13 歳時から 6 年間、ビタミン A、D 及び K が投与されていた。

図 2.7.3.2-16 ケノデオキシコール酸（CDCA：400 mg/日）、コール酸（CA：120 mg/日）、ウルソデオキシコール酸（UDCA：150 mg/日）による治療効果がわかる入院 3 回目以降の追跡調査結果



（▲） アラニンアミノトランスフェラーゼ、（◆）総ビリルビン、（●）直接ビリルビン

胆汁酸による各治療の開始後、ALT 値にスパイクが観察された（図 2.7.3.2-16）。UDCA 治療では患者の ALT 値及び総ビリルビン値が低下しなかった。UDCA 治療前の尿中胆汁酸濃度に関するデータは提示されていなかった。しかし、UDCA 治療の 90 日後に採取された尿中胆汁酸の測定値が異常値であることから判断すると、UDCA を 4 カ月間にわたって投与しても尿中のクレアチニンあたりの異常胆汁酸量が大きく減少することはなかったといえる（表 2.7.3.2-2）。

続く CDCA 治療により、尿中の総ビリルビン値及び患者の異常胆汁酸量が減少した。

コール酸による治療でも総ビリルビン値が減少したが、尿中の異常胆汁酸量を大きく減少させるには至らなかった。

CDCA とコール酸との併用療法によって総ビリルビン値及び異常胆汁酸量がさらに減少した（表 2.7.3.2-2）。

(Jacquemin, et al., 1994)では、UDCA による 3β-HSD 欠損症の治療が成功を収めた。しかし、低用量の UDCA［Jacquemin et al (Jacquemin, et al., 1994)の症例では 600 mg/m²であったのに対して 150 mg/m²］を用いた Kobayashi et al.の調査では患者に改善がみられず、ALT 値及び総ビリルビン値が減少せずにむしろ上昇することがあった。

しかし、著者らがこのように記載しているのとは対照的に、提示されているグラフ（図 2.7.3.2-16）から、UDCA 治療終了時には ALT 及びビリルビンが正常範囲（正常範囲：総ビリルビン：1.0 mg/dL、直接ビリルビン：0.4 mg/dL）近くまで減少したともいえる。この結果は、UDCA によって胆汁流が刺激されたことによって蓄積した異型胆汁酸の細管分泌が促進されたのではないかと考えられる。

表 2.7.3.2-2 治療中の尿中胆汁酸測定値

	1997 年 7 月 9 日	1997 年 10 月 29 日	1998 年 6 月 22 日	1998 年 11 月 9 日	1999 年 2 月 8 日	1999 年 6 月 7 日
治療内容	UDCA（150 mg/日）	UDCA 投与 90 日後の無治療	CDCA（400 mg/日）	CDCA 投与 90 日後の無治療	CA（120 mg/日）	CDCA（400 mg/日）＋CA（120 mg/日）
TBA (μmol/mmol Cr)	115.43	39.03	1.79	12.84	17.01	1.87
UDCA を除く胆汁酸	22.43	38.72	1.57	12.84	16.98	1.57
(μmol/mmol Cr)						
CA	-	-	0.02 (1.1)	0.29 (2.2)	-	0.08 (4.0)
CDCA	2.20 (1.9)	0.32 (0.8)	21.2 (0.06)	0.5 (0.2)	0.35 (18.8)	-
DCA	-	-	-	-	0.15 (0.9)	0.01 (0.4)
CA-1β-ol	-	-	0.01 (0.6)	-	-	0.02 (1.3)
CA-3β,4β-diol	-	-	-	0.05 (0.4)	-	0.00 (0.2)
CA-6α-ol	-	-	-	-	-	0.00 (0.1)
CDCA-1β-ol	-	-	-	-	-	0.00 (0.2)
CDCA-2β-ol	-	-	-	-	-	0.01 (0.5)
CDCA-4β-ol	-	-	0.02 (1.1)	-	-	0.03 (1.8)
HCA	-	-	0.06 (3.4)	0.03 (0.2)	0.04 (0.3)	0.20 (10.7)
DCA-1β-ol	-	-	-	0.01 (0.1)	0.17 (1.0)	0.00 (0.0)
UDCA	93.00 (80.6)	0.31 (0.8)	0.22 (12.3)	-	0.03 (0.2)	0.30 (16.0)
Δ^5-3β-ol	-	-	0.07 (3.9)	0.11 (0.9)	0.23 (1.4)	0.02 (1.1)
Δ^5-3β,7α-diol	5.04 (4.4)	5.68 (14.6)	0.45 (25.1)	1.94 (15.1)	2.56 (15.1)	0.15 (8.3)
Δ^5-3β,7α,12α-triol	15.19 (13.2)	32.72 (83.8)	0.56 (31.3)	10.35 (80.6)	13.78 (81.0)	0.69 (36.7)

*データは単位を μmol/mmol クレアチニン（Cr）とする胆汁酸値であり、百分率を括弧内に示している。
UDCA：ウルソデオキシコール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸、CA：コール酸、TBA：総胆汁酸、DCA：デオキシコール酸、HCA：ヒオコール酸。

CDCA による治療によって生化学的検査値に著明な改善が認められたが、コール酸による治療では改善がみられなかった。著者らは、本報告で患者に投与したコール酸の用量（2.3 mg/kg）が不十分なものであったとしている。患者の ALT 値の変化及び尿中の異常胆汁酸量の減少から判断すると、CDCA とコール酸との併用療法の方が CDCA 単独療法よりも効果が高かったといえる。

著者らは、上記のデータから一次胆汁酸療法が 3β-HSD に対する治療選択肢であると考えられるが、3β-HSD 欠損症に対して一次胆汁酸療法が示す長期有効性の全容を把握するためにはなおも研究が必要であるとの結論を下している。

2.7.3.2.4.3.2 (Cheng, et al., 2003) - Molecular genetics of 3β-hydroxy-Δ^5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease

この原著論文では、3β-HSD 欠損症の 13 家系 16 名（女性 8 名、男性 8 名）から成るコホートを対象に 3β-HSD 欠損症に起因する新生児胆汁うっ滞の分子基盤のほか、同コホートに対する

コール酸及び UDCA による治療を取り上げている。この論文では、記載されている突然変異とコール酸及び UDCA による長期治療の転帰との関係が解説されている。

患者 A、B、C、E、F、G 及び H は Bicêtre 病院の患者で、 (Jacquemin, et al., 1994), (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, 2006) (Gonzales , et al., 2009)でも取り上げられている。本論文の患者 I1 は、(Clayton, et al., 1987), (Ichimiya, et al., 1990), (Clayton, 1991), (Ichimiya, et al., 1991)で取り上げられている患者 MU2 と同一である。患者 J～M はこの論文にしか記載されておらず、以下の表では実用面の理由から Jc、Kc、Lc 及び Mc と記載する。患者 I2 に実施された治療の詳細はこの論文に記載されておらず、われわれの知る限りでは別の論文に記載されてもいない。

診断時年齢は 4 カ月齢～13.5 歳であった。取り上げられている患者の 3β-HSD 欠損症の診断は臨床像のほか、生化学的欠損の特徴として挙げられる尿中 3β-hydroxy-Δ^5 胆汁酸の質量分析による確認に基づいて下された。患者の症状及び治療内容を表 2.7.3.2-3 に要約する。これ以上の詳細は (Jacquemin, E., et al., 2000), (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, 2006) (Gonzales , et al., 2009)を参照のこと。

表 2.7.3.2-3 β-HSD 欠損症患者 16 名の臨床データ要約

家系	被験者	性別	診断時年齢（歳）	家族歴	MS 診断 [a]	症状	治療内容	転帰
A	1	M	4	あり	シンシナティ	黄疸、肝腫大、変色便、くる病	ウルソデオキシコール酸、その後コール酸	好ましい
B	1	F	4	なし	シンシナティ	肝腫大、脂肪便	ウルソデオキシコール酸、その後コール酸	好ましい
C	1	F	7.8	あり	シンシナティ	黄疸、肝腫大	ウルソデオキシコール酸、その後コール酸	好ましい
D	1	F	4.3	あり	シンシナティ	黄疸、肝腫大	ウルソデオキシコール酸、その後コール酸	好ましい
E	E1	M	4.8	あり	シンシナティ	肝腫大、脂肪便	ウルソデオキシコール酸、その後コール酸	好ましい
	E2	F	13			脂肪便、くる病、肝脾腫		
F	1	M	2	なし	パリ	黄疸、肝腫大、変色している脂肪便	ウルソデオキシコール酸、その後コール酸	好ましい
G	G1	F	2.3	あり	パリ	肝腫大	コール酸 [d]	好ましい
	G2	F	11.5			肝腫大、脂肪便	コール酸 [d]	好ましい
H	1	F	0.3	なし	パリ	黄疸、肝腫大、脂肪便	コール酸 [d]	好ましい
I	I1[b]	M	0.3	あり	シンシナティ	胆汁うっ滞、くる病	ケノデオキシコール酸、その後コール酸	好ましい
	I2	M	11			胆汁うっ滞、くる病	NA	NA
Jc	1	M	NA	あり	NA	進行性肝疾患	コール酸	好ましい
Kc	1	M	4.2	なし	シンシナティ	変色便、暗色尿、凝血異常、発育遅延、くる病	コール酸	好ましい
Lc	1	F	13.5	なし	シンシナティ	黄疸、肝硬変、肝脾腫	コール酸	移植 [c]
Mc	1	M	0.6	なし	シンシナティ	黄疸、肝硬変、凝血異常、肝脾腫	ウルソデオキシコール酸	移植 [c]

ND：未定、NA：入手不可、M：男性、F：女性、MS：質量分析法。

a MS による分析が実施された都市。

b MU2 と同一人物で、3β-HSD 欠損症が最初に取り上げられた発端者である (Clayton, et al., 1987)。

c 診断前の肝障害（肝硬変）が広範囲に及び、胆汁酸療法が成功しなかった。両患者とも同所性肝移植が実施された。

d CA 治療実施前に 1～2 カ月間の UDCA が実施されていた (Gonzales, 2006)。

当初 UDCA の単独投与又は CDCA の単独投与が実施されていた患者は最終的にコール酸単剤療法に変更され、転帰が良好であった。2 名（Lc 及び Mc）は 3β-HSD 診断及び胆汁酸療法開始の前からすでに重度の肝障害を発症していた。両患者とも肝移植が必要となった（表 2.7.3.2-3）。

著者らは、HSD3B7 遺伝子の突然変異が、常染色体劣性型の新生児胆汁うっ滞に該当する 3β-HSD 欠損症の根底にあるとの結論を下している。著者らは、自身のデータ及び過去に発表されたこの疾患の小児に対する胆汁酸療法に関するデータに基づき、HSD3B7 遺伝子にみられる突然変異の分子構造に大きなばらつきがあるにもかかわらず、この疾患の診断及びその後の胆汁酸に

よる治療によってほとんどの患者の転帰が良好なものとなっており、長期コール酸治療に関する予備データが有望なものであるとの結論を下している。

2.7.3.2.4.3.3 (Bove, et al., 2004) - Bile acid synthetic defects and liver disease : a comprehensive review

この原著論文（総説の要素あり）では、以前に (Clayton, et al., 1987), (Ichimiya, et al., 1990), (Horslen, et al., 1992), (Witzleben, et al., 1992), (Jacquemin, et al., 1994)で報告された 3β-HSD 欠損症患者（同一家系の兄弟姉妹の症例及び両親が血族結婚している症例が含まれる）の肝疾患発症機構を取り上げている。

当時入手可能であった情報に基づくと、3β-HSD 欠損症は進行速度と関係なく過酷なものであると思われ、報告された症例では高い割合で転帰が肝硬変及び肝不全となっているが、これは確実に確証バイアス及び報告バイアスの影響を受けたものである。比較対照データに最も近い視点は、治療を受けた患者では結果が良好であったのに対して、類似の疾患がみられて診断又は治療のベネフィットを受けなかった年長の兄弟姉妹は死亡した点に着目することである。主に症例報告を根拠として、胆汁酸補充療法によって進行性肝疾患の進行が停止し、生化学的異常が好転するほか、臨床症状及び脂肪吸収不良が改善するとの見解が一致をみている (Horslen, et al., 1992), (Jacquemin, et al., 1994)。著者らは、胆汁酸（詳細内容の記載なし）補充療法によってしかるべき時期に介入することにより、進行性の肝障害を予防できるのではないかと楽観視するだけの理由があるとの結論を下した（2.7.6.2.3 項）。

2.7.3.2.4.3.4 (Rinawi, et al., 2015)- Fat Malabsorption due to Bile Acid Synthesis Defect

本文献は、3β-HSD 欠損症の男性患者に CDCA を投与した後にコール酸を投与したときの症例報告である。臨床症状は、カイロミクロン停滞病による脂肪の吸収不良を示していたが、更に検討することで脂肪吸収不良が 3β-HSD 欠損に起因することを明らかにした。

1) 臨床的特徴

患者は 2.5 歳の男児で、発育不良、慢性下痢、脂溶性ビタミン欠乏症により入院した。患児の両親は、お互いに血縁関係を持つ健康なアシュケナージ系ユダヤ人であった。患児は、4 人きょうだいのうち最年少の者であった。周産期、出生後の合併症はなく正期産であり、生後 1 年間に特記すべき既往歴はなかった。1 歳ごろから下痢が始まり、適切な体重の増加がなくなっていた。その後、臨床検査値（脂溶性ビタミン、肝酵素等）の異常、腹部超音波検査では肝腫大と門脈周囲の線維化、肝生検により活動性の肝疾患が確認された。確定診断として HSD3B7 遺伝子の配列解析を行い、この結果、患者は C.1031A>G 変異（p.Tyr344Cys 変異）のホモ接合体であることが判明した。

2) 治療時の臨床経過

診断時にコール酸がまだ FDA に認可されていなかったことから、CDCA による治療を開始した。まずは高用量の 15 mg/kg/日を 2 カ月間投与した後に、10 mg/kg/日の維持療法とした。いず

れも 1 日 2 回の投与とした。投与開始から 6 カ月以内に、体重増加、下痢の消失、血清脂質や脂溶性ビタミン値の正常化など、顕著な臨床所見の改善が認められた。さらに、脂溶性ビタミン値は、ビタミン A、D、E、K の配合剤とビタミン E の補給を中止した後でも正常値を維持できた。改めて実施した肝臓超音波検査では、門脈周囲の線維化と肝腫大の退縮がみられた。なお、副作用の報告はなかった。臨床所見と超音波所見で改善がみられたものの、CDCA 治療開始 6 カ月後時点の肝酵素値（AST、ALT）は引き続き高かった。

尿中 BA 代謝産物を改めて解析したところ、di-hydroxy5-cholenoic acid 及び tri-hydroxy5-cholenoic acid の排泄量が投与前の値と比べて顕著に減少し、また、飽和胆汁酸がある程度みられた。しかし、不飽和胆汁酸の排泄のほうが依然として飽和胆汁酸より多かったことから、CDCA の投与によって毒性を持つ上流の代謝産物の産生を完全に遮断することはできないことがわかった。

そこで、シンシナティ小児医療センターは、診断から 1 年後の時点で患児に対するコール酸の単独投与を試験として開始した。コール酸を 15 mg/kg/日の用量で 12 カ月間投与したところ、患児に脂肪吸収不良を示唆する臨床症状や検査所見はなかった。また、尿中の BA 代謝産物を改めて解析したところ、不飽和胆汁酸の排泄が著しく減少していることが確認できた。

2.7.3.2.4.3.5 (Bossi, et al., 2017) - Atypical clinical presentation and successful treatment with oral cholic acid of a child with defective bile acid synthesis due to a novel mutation in the HSD3B7 gene

本文献は、3β-HSD 欠損症の男性患者に UDCA を投与した後にコール酸を投与したときの症例報告である。

1) 臨床的特徴

血縁関係のない健康なイタリア人両親から生まれた 27 カ月齢の男児。1 年ほど前からに肝腫大が徐々に悪化し、また体重が増加しなかったことから紹介を受けた。新生児黄疸はなく、以降のそう痒や脂肪便も認めず、他に特記すべき既往歴はなかった。身体検査では、体重が 3 パーセンタイル未満であり、また、肝腫大（肋骨下に約 5 cm）が認められたが、脾腫や黄疸は認められなかった。尿検査所見は正常であった。腹部超音波検査（US）の結果、肝障害や胆管の奇形、閉塞の徴候は除外された。一方で意外なことに、腎臓の石灰化を示す多発性腎嚢胞の所見が両腎にみられた。

AST のわずかな上昇を除き、ALT、総ビリルビン、直接ビリルビン、GGT、総胆汁酸、アルブミン、コレステロール、トリグリセリドなど他の通常検査所見は正常であった。低プロトロンビン比（58%、正常値は 70-120%）を伴う国際標準比（1.41、正常値は 1.2 未満）のわずかな低下がみられたことから、凝固因子を検査したところ、第 VII 因子の低値（61.3%、正常値は 70-120%）、第 X 因子の低値（47.5%、正常値は 70-120%）がみられた。これは、その後のビタミン K 補充により正常化した。凝固因子の低下が臨床所見としてみられ、またこれがビタミン K の経口摂取によって正常化したことから、他の脂溶性ビタミンの吸収も低下している可能性が考えられた。

GGT が正常で血清 BA 濃度が正常でありながら軽度の肝機能障害があること、脂溶性ビタミン K と E の吸収が不良であることから、IEBAS 疾患を疑った。

32 カ月齢時に、肝臓の遺伝子パネル分析を行った。サンガーシークエンス法により HSD3B7 遺伝子に新規の単一変異がホモ接合で確認された（NM_02519.3:c.432-2A>G）。両親はこれをヘテロ接合で保有していた。一方、年長の同胞では野生型であった。液体クロマトグラフィー-タンデム MS で尿中の BA を定性的並びに定量的に分析したところ、非生理的な代謝産物が多く、一次胆汁酸がみられなかった。

2) 治療時の臨床経過

確定診断待機中に、UDCA 投与（5 mg/kg b.i.d.）並びにビタミン E と K 補給を開始した結果、凝固パラメータが正常化した。

IEBAS 疾患の診断が確定した時点で、UDCA をコール酸に変更し、現行の投与量（12 mg/kg/日）まで増量した。非生理的な尿中代謝物の減少や消失によって生体に対する効果を評価し、これに応じて用量を増減し調節することとした。コール酸投与の忍容性は良好であり、有害作用は認められなかった。投与開始から数カ月のうちに、体重増加と肝腫大の低下など臨床上の改善が顕著にみられた。

コール酸投与を 2 年実施した際の患児の健康状態に問題はなく、体重と身長の伸びが極めて良好であった。また、胆汁うっ滞や脂肪の吸収不良を示唆する臨床症状や検査所見もなかった。ビタミン K と E の補給を中止した後も、凝固プロファイルや脂溶性ビタミン値は正常を維持していた。US を改めて実施したところ、肝容積は正常であり、腎臓の小嚢胞は完全に消失していた。尿を MS で分析したところ、コール酸投与の開始から 2 カ月のうちに BA 代謝産物の状態が正常となり、その後定期的に分析しても、尿中代謝産物の値は一貫して限界閾値を下回っていた。

2.7.3.2.4.3.6 (Ahmad, et al., 2019) - Bile Acid Synthesis Disorder Masquerading as Intractable Vitamin D-Deficiency Rickets

本発表は、血縁関係にある 3β-HSD 欠乏症の患者 4 名の症例集積報告であり、難治性ビタミン D 欠乏性くる病と発育不全（FTT）という通常みられない臨床症状を示した双生児を取り上げている。双生児のいとこにも同様の疾患がみられたが、異常は肝胆道系に限定されていた。いずれの患者もコール酸の投与が奏効した（2.7.6.3.3 項）。

2.7.3.2.4.3.7 (Al-Hussaini, et al., 2017) - Bile Acid Synthesis Disorders in Arabs: A 10-year Screening Study

胆汁うっ滞又は原因不明の肝疾患を呈するサウジアラビアの乳児及び小児を対象とする IEBAS のスクリーニングと、IEBAS が確認された患者でみられるコール酸投与の効果を評価することを目的として、長期前向き研究を実施した。

1) 方法

胆汁うっ滞、肝硬変、肝不全がみられる小児を対象に、血清総胆汁酸測定を定期的に行った。尿の FAB-MS 分析により患者に対して IEBAS のスクリーニングをし、分子解析により確定診断とした。コール酸の経口投与（10～15 mg/kg bw/日）の効果を、肝機能検査と脂溶性ビタミン濃度から評価した。尿の FAB-MS 分析を用い、コンプライアンスと生化学的な効果をモニタリングした。

2) 結果

2007～2016 年の間に、626 名の患者を評価した。このうち、乳児胆汁うっ滞が 450 名にみられた。サウジアラビア人小児 15 名で、IEBAS が生化学的及び遺伝学的に確認された。内訳は 3β HSD 欠損症が 11 名、Δ^4-3-oxoR 欠損症 3 名、Zellweger スペクトラム障害 1 名であった。

血清総胆汁酸は、1 名を除き全例で正常又は低値であった。こうした例では HSD3B7 と AKR1D1 の遺伝子突然変異が確認された。この場合、肝不全が発現する前にコール酸の投与を開始しないと乳児期の早期に重度な臨床症状として肝不全が生じ、1 歳未満で死亡するか肝移植が必要となるかのいずれかとなった。

コール酸を投与することで、文献公表時点で患者 10 名が自分本来の肝臓で生存でき、また健康であった。一方投与のかいなく肝不全が発現した例は 3 名であり、2 名は死亡し、1 名は肝移植を受けた。

中東の IEBAS について、その有病率、臨床像、組織病理学的並びに生化学的特性、分子遺伝学特性、治療転帰に関する考察が本研究によって初めて得られたと結論付けられた（2.7.6.2.7 項）。

2.7.3.2.4.4　コール酸以外の胆汁酸のみ投与した研究

2.7.3.2.4.4.1　(Fischler, et al., 2007) - Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis

この原著論文では、26 歳時に 3β-HSD 欠損症と診断されて UDCA 酸による治療が実施されたスウェーデン人男性で、両親が健常で血縁結婚ではない患者の症歴を取り上げている。

この症例は、3β-HSD の遺伝的欠損がある乳児が胆汁酸による治療が実施されなくても新生児期及び小児期に生存できる可能性があることを示している。酵素欠損の結果として形成される異常なトリヒドロキシ胆汁酸の硫酸化の程度が低いことが生存にとって重要であると考えられる。

著者らは、成人に発症する肝疾患では、特に肝疾患が家族性に発症していて以前に肝機能不全がみられている症例では HSD3B7 遺伝子の突然変異が原因である可能性を考慮すべきであるとの結論を下している。

2.7.3.2.4.4.2　(Yamato, et al., 2001) - 3β-hydroxy-Δ^5-C27-steroid dehydrogenase deficiency: Diagnosis and treatment

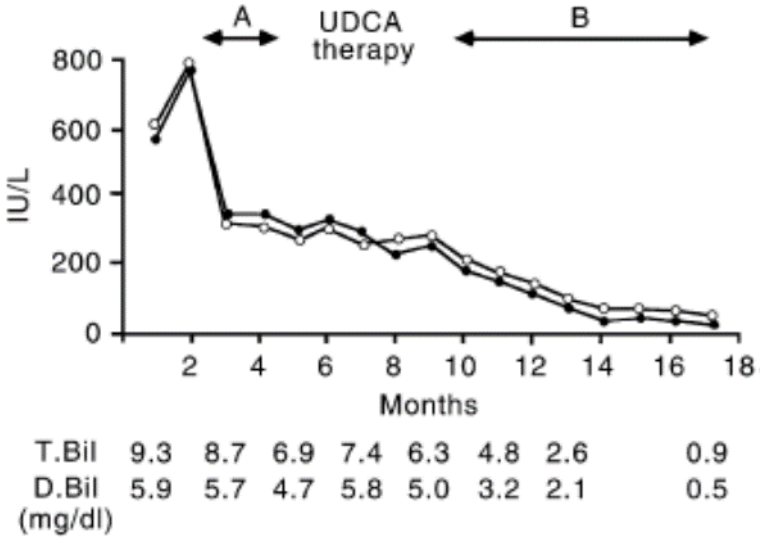
この原著論文では、3β-HSD 欠損症の 2 カ月齢日本人男児の症歴のほか、同患者に対する UDCA 及び CDCA による治療を取り上げている。

1 カ月齢時に黄疸を発現し、血清中の総ビリルビン及びアラニンアミノトランスフェラーゼが高値を示した。入院時に総ビリルビン（9.3 mg/dL）、抱合ビリルビン（5.9 mg/dL）、AST（587 IU/L）、ALT（596 IU/L）、AP（1555 IU/L）が高値を示したが、GGT（23 IU/L）は正常値で、総胆汁酸が 2.5 μmol/L であった。アンチトロンビンが低値で、フィブリノーゲン分解産物が高値を示した。肝臓の組織学的所見としては胆汁うっ滞、小葉構造での巨細胞変性及び門脈域周囲の軽度線維症がみられた。

胆汁うっ滞に対する薬物療法として、UDCA50 mg/日、プレドニゾロン 6 mg/日、ビタミン A、E、K の補給が 2 カ月間併用された。続いて治療が中断されたのち、プレドニゾロンが隔日で 0.5 mg に減量されたうえで 10～18 カ月齢にかけて治療が再開された。19 カ月齢時、ケノデオキシコール酸治療（8.3 mg/kg/日）が開始された。

UDCA による治療中、胆汁うっ滞及び肝機能不全が大幅に改善した（図 2.7.3.2-17）。現に、UDCA 治療が実施されていた 2～18 カ月齢の間に血清トランスアミナーゼ及びビリルビンの値が徐々に減少した。しかし、総ビリルビンが 0.9 mg/dL、抱合型ビリルビンが 0.5 mg/dL、AST が 53 IU/L、ALT が 66 IU/L、総胆汁酸が 2.2 μmol/L と基準値を上回った状態で推移している。

図 2.7.3.2-17 ケノデオキシコール酸投与前のウルソデオキシコール酸投与中の患者の臨床経過



（●）AST、（○）ALT、T.Bil：総ビリルビン、D.Bil：抱合型ビリルビン。
期間 A は UDCA（50 mg/日）、プレドニゾロン（6 mg/日）、ビタミン A、E 及び K による治療期間。期間 B は UDCA（50 mg/日）、プレドニゾロン（隔日で 0.5 mg/kg）、ビタミン A、E 及び K による治療期間。

GC-MS による胆汁酸分析が実施された。結果では、プレドニゾロンを併用する UDCA 治療が実施された 2 カ月齢時には、尿中に 3β-hydroxy-5-cholen-24-oic acid（3.0 μmol/mmol Cr、7.9%）が 3β,7α-dihydroxy-5-cholen-24-oic acid 及び 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholen-24-oic acid（3.7 μmol/mmol Cr、9.8%）とほぼ同等の相対量で検出された。その結果、診断が 18 カ月齢まで遅れることとなった。

1 カ月後に CDCA 治療に置き換えられ、尿中の 3β,7α-dihydroxy-5-cholen-24-oic acid 量及び 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholen-24-oic acid 量が血清中量とともに減少し（表 2.7.3.2-4、表 2.7.3.2-5）、続いて肝機能不全の改善が促進されたが、論文中に詳細は提示されていない。

著者らは、CDCA 治療が 3β-HSD 欠損症に有用であるとの結論を下している。さらに、若齢期に同疾患を診断するにあたっては、acidic pathway が新生児期の胆汁酸生合成の主要経路である可能性があることに留意すべきであると指摘している。UDCA の投与によって 3β-HSD 欠損症の診断が遅れた結果、この胆汁うっ滞患児に対する診断的評価が長引いた可能性がある。さらに、プレドニゾロンの使用は禁忌であった可能性がある。

表 2.7.3.2-4 ケノデオキシコール酸治療実施前後の尿中胆汁酸分析

胆汁酸（μmol/mmol Cr）	投与前	治療後			
		1 日後	3 日後	7 日後	14 日後
コール酸	0.826	0.614	0.287	0.121	0.067
ケノデオキシコール酸	1.436 (2.1)**	1.090 (2.0)	1.814 (5.8)	1.901 (6.0)	1.964 (8.9)
デオキシコール酸	0.025	0.032	微量	微量	微量
1β,3α,7α,12α-Tetrahydroxy-5β-cholan-24-oic acid	0.126	0.032	微量	微量	微量
2β,3α,7α,12α-Tetrahydroxy-5β-cholan-24-oic acid	0.037	0.033	n.d.	n.d.	n.d.
3α,4β,7α,12α-Tetrahydroxy-5β-cholan-24-oic acid	0.033	微量	n.d.	n.d.	n.d.
3α,6α,12α-Trihydroxy-5β-cholan-24-oic acid	0.262	0.234	0.632	微量	n.d.
1β,3α,7α,-Trihydroxy-5β-cholan-24-oic acid	微量	微量	微量	微量	0.037
ヒオコール酸	0.481	0.372	1.292	1.350	1.976
ウルソデオキシコール酸	0.071 (0.1)	0.059 (0.1)	微量	0.106 (0.3)	1.643 (7.4)
3β,7α,12α-Trihydroxy-5-cholen-24-oic acid	46.218 (68.5)	36.854 (68.8)	17.612 (56.1)	23.365 (73.7)	14.153 (63.5)
3β,7α-Dihydroxy-5-cholen-24-oic acid	17.023 (25.2)	13.486 (25.2)	9.384 (29.9)	4.414 (14.6)	2.305 (10.3)
3β-Hydroxy-5-cholen-24-oic acid	0.519 (0.8)	0.331 (0.6)	0.201 (0.6)	0.074 (0.2)	0.078 (0.3)
12α-Hydroxy-3-oxo-4,6-cholen-24-oic acid	0.288	0.277	0.163	0.154	0.055
胆汁酸総量	67.452	53.575	31.385	31.685	22.288
Cr（μmol/L）	5038.8	6453.2	2386.8	5038.8	6541.6

n.d.：検出されず、Cr：クレアチニン、*8.3 mg/kg/日、**総胆汁酸中の割合。

表 2.7.3.2-5 CDCA 治療前後の血清中胆汁酸の分析

胆汁酸（μmol/mmol Cr）	投与前	治療後	
		7 日後	14 日後
コール酸	0.734	0.734	0.294
ケノデオキシコール酸	0.408 (4.6)**	27.927 (84.1)	11.208 (76.5)
ヒオコール酸	微量	0.162	微量
ウルソデオキシコール酸	n.d.	微量	1.172
3β,7α,12α-Trihydroxy-5-cholen-24-oic acid	5.915 (67.0)	2.893 (8.7)	1.408 (9.6)
3β,7α-Dihydroxy-5-cholen-24-oic acid	1.771 (20.1)	1.033 (3.1)	0.566 (3.9)
総胆汁酸	8.828	33.199	14.648

n.d.：検出されず、*8.3 mg/kg/日、**総胆汁酸中の割合。

2.7.3.2.4.4.3 (Akobeng, et al., 1999) - An inborn error of bile acid synthesis (3β-hydroxy-Δ^5-C27-steroid dehydrogenase deficiency) presenting as malabsorption leading to rickets

この原著論文では、CDCA 療法による治療が実施された 3β-HSD 欠損症の乳児 2 名（アジア人女児及びヨルダン人男児）の症例が報告されている。

女児には 9 カ月齢時、血漿アルカリフォスファターゼの高値、血清カルシウム及びリン酸の低値が認められた。重度のくる病が認められ、ビタミン D による治療が実施されたところ骨に関する化学的検査値が正常値に戻った。3 歳時に黄疸、白色便、暗色尿、HMG がみられたほか、肝機能が異常な高値であった。

男児では新生児黄疸はみられなかったが、7 カ月齢時に発育不全がみられる状態で脂肪便を発現した。くる病が認められたが、ビタミン D 補給により消失した。1 歳時にそう痒症及び頻回の

鼻出血を発現した。肝生検では線維症及び門脈三分岐炎が認められた。肝機能が異常な高値で、ビタミン E が欠乏していた。

両患児とも 3β-HSD 欠損の診断が確認されたのを受けて CDCA が投与された。1 名では 12 mg/kg/日が投与され、3 カ月後の観察では黄疸がみられず便及び尿の色が正常で、LFT が正常値であった。もう 1 名では 9 mg/kg/日が投与され、15 カ月後の再評価では無症状であった。

著者らは、胆汁酸補充が肝機能の正常化、症状の改善、並びに肝硬変及びその合併症の発症予防に効果的であることから、3β-HSD 欠損症の早期診断がきわめて重要であるとの結論を下している。

2.7.3.2.4.4.4　(Jacquemin, et al., 1994) - A new cause of progressive intrahepatic cholestasis: 3 β-hydroxy-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency

この研究は進行性肝内胆汁うっ滞の小児 30 名を対象としたものである。この研究では、患者のうち 5 名が 3β-HSD 欠損症と診断された。患児に UDCA600 mg/m²/日が 2 カ月間以上経口投与された。これらの患者は以降 (Jacquemin, E., et al., 2000), (Potin, S., et al., 2001), (Cheng, et al., 2003), (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009)でも取り上げられている。

3β-HSD 欠損症の疑いに対して FAB-MS によるスクリーニングが実施され、GC-MS による確認を経て 5 名の診断が確定された。UDCA 治療の実施前、5 名中 3 名に肝細胞不全の徴候が認められた（凝固第 V 因子 ＝63%）。UDCA 療法の実施中にプロトロンビン時間が正常に戻り、凝固第 V 因子の値が改善した。また、血清ビリルビン及び ALT の濃度が正常値に回復し、肝機能が正常な状態に回復したことが示されていた（表 2.7.3.2-6）。

表 2.7.3.2-6　3β-HSD 欠損症 5 名にみられた UDCA 療法の効果

	抱合ビリルビン (umol/L*) (正常値：<17 µmol/L)	ALT 活性 (正常値の倍数)	プロトロンビン時間 (%) (正常値：>70%)	凝固第 V 因子（%） (正常値：>80%)
UDCA 投与前				
平均値	74/48	3	65	63
範囲	(30 – 124) / (21 – 72)	(1.5 – 5)	(4 - 85)	(30 – 90)
UDCA 投与後				
平均値	14/6.5	1	88.5	94
範囲	(3 – 36) / (1 – 21)	(1 – 2)	(80 – 100)	(68 – 100)

UDCA：ウルソデオキシコール酸。mg/dL に換算するには 17.1 で除算。

著者らは、他研究者の文献を参照して 3β-HSD 欠損症患者 5 名に対して UDCA 療法によって得られた一定の成功を考察している。

著者らは、UDCA は内因性胆汁酸合成の調節にほとんど又は全く影響を及ぼさず、UDCA 療法は短期的には最終的に意義のあるものになると考えられるが、一次胆汁酸療法が利用可能な場合にはこちらを第一選択とすべきであるとの結論を下している。

2.7.3.2.4.4.5 (Horslen, et al., 1992) - 3β-Hydroxy-Δ^5-C27-steroid Dehydrogenase Deficiency; Effect of Chenodeoxycholic Acid Therapy on Liver Histology

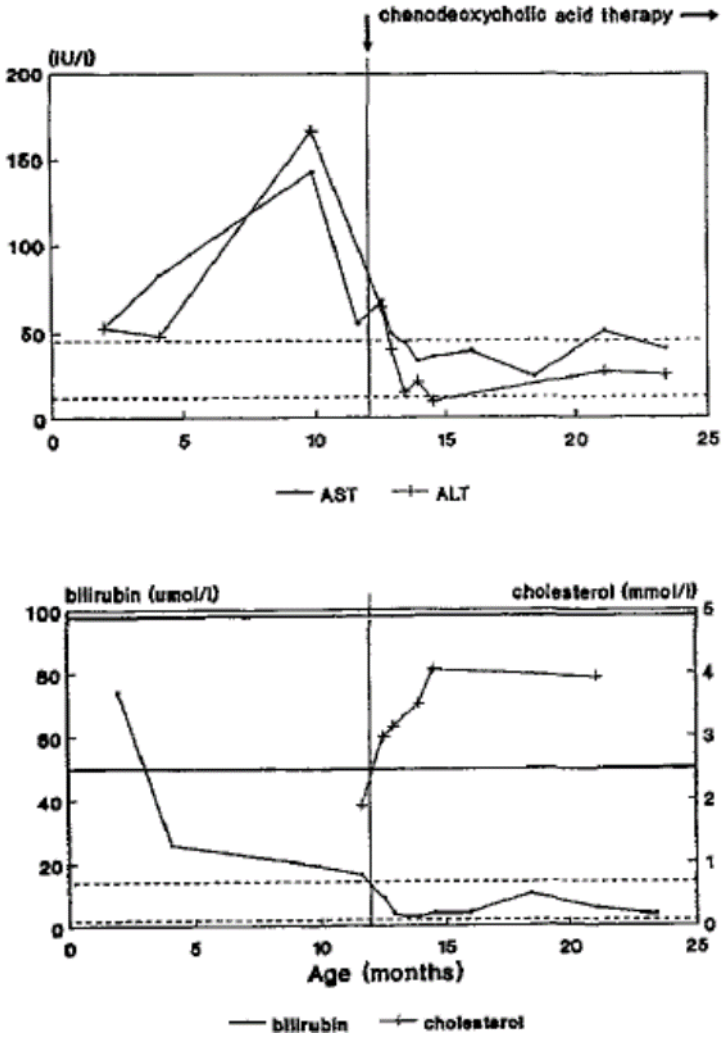
この原著論文では、CDCA で治療された 3β-HSD 患者の病歴が取り上げられている。この患者は患者 FF と同一人物で、 (Clayton, 1991)にも取り上げられている。

患者は中東出身で、血族結婚の両親から誕生しており、遷延性新生児黄疸が認められて総ビリルビンがきわめて高値（75～180 μmol/L）であった。2 カ月齢時のトランスアミナーゼはそれほど高値ではなかった。2 カ月齢時に脂溶性ビタミン吸収不良の初発症状（AP 高値、カルシウム低値）が観察され、4 カ月齢時にくる病に進行し、9 カ月齢時にビタミン K 欠乏による出血に進行した。体重の増加は正常であったが、脂肪便及び肝腫大が認められた。11.5 カ月齢時の血漿コール酸は正常範囲下限値であった。11.5 カ月齢時に肝生検が実施され、小葉配列にいくらかの乱れがみられたが、構造にはほぼ異常がなかった。混合性［主に単核細胞（及び好酸球）から成る］炎症細胞浸潤が門脈域に認められ、小葉実質に斑状に波及していた。肝細胞には限局性の好酸性変性があり、再生活性とクッパー細胞過形成とが同時にみられた。胆汁うっ滞及び脂肪肝を示す徴候はなかった。血漿胆汁酸プロファイルの分析では、非定型胆汁酸が存在するとともに一次胆汁酸の CDCA 量が低値であることが明らかになった。コール酸量は正常範囲内であった（表 2.7.3.2-7）。

CDCA125 mg/日（12 mg/kg/日）による胆汁酸補充療法により、臨床的改善及び生化学的改善が得られた。治療開始から 3 週間後には血清コレステロール値が上昇し、ビリルビン値が正常範囲内となった（図 2.7.3.2-18）。ビタミン補給が実施されなくても血漿ビタミン D 値及びカルシウム値が正常化した。その後 4 週間にわたって血漿トランスアミナーゼが低下し続け、6 週間後にはまったくの正常値となったが、追跡調査中には AST がわずかな高値となることもあった。肝腫大は消失した。治療開始から 4 カ月後の肝生検では、組織学的外観が改善していて炎症性浸潤が減少していた。総観察期間は 1 年 4 カ月であった。

著者らは、CDCA 療法中に有害事象は認められなかったとした。

図 2.7.3.2-18 ケノデオキシコール酸治療前及び治療中の AST、ALT、総ビリルビン及びコレステロールの血清中濃度



AST 及び ALT（上図）、総ビリルビン及びコレステロール（下図）

CDCA 治療が 4 カ月間実施されたところ、非定型胆汁酸量が減少したが、2 種類については完全に消失することはなかった。CDCA 量は増加したものの正常範囲内にある一方で、コール酸量は正常範囲未満に低下した（表 2.7.3.2-7）。

表 2.7.3.2-7 CDCA 治療実施前及び 4 カ月後の血漿中胆汁酸プロファイル（μmol/L）

胆汁酸	治療前	治療後	正常値
CDCA	0.08	8.4	0.22-12.4
CA	0.21	0.01	0.05-4.6
UDCA	nd	0.85	nd-2.9
3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid	1.5	0.07	nd
3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid	0.06	nd	nd
3β,7α-dihydroxy-5-cholestenoic acid	3.2	0.23	nd-0.05

CDCA：ケノデオキシコール酸、CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、nd：未検出

著者らは、CDCA 治療によって改善が得られるが、理論的根拠に基づくと、コール酸と CDCA との併用治療が好ましい（生理的条件に近い）可能性も否定できないとの結論を下している。しかし、コール酸は入手が容易ではないために使用されなかった。

2.7.3.2.4.4.6 (Ichimiya, et al., 1990) - Treatment of chronic liver disease caused by 3β-hydroxy-Δ^5-C27-steroid dehydrogenase deficiency with chenodeoxycholic acid

この原著論文では、3β-HSD 患者 1 名の病歴及びその患者に実施された CDCA による治療が取り上げられている。患者 MU2 と同一で、 (Clayton, et al., 1987), (Clayton, 1991), (Ichimiya, et al., 1991), (Cheng, et al., 2003)にも取り上げられている。

この男児には出生時に抱合型高ビリルビン血症が認められたほか、脂肪便がみられた。また、ビタミン A、D 及び E の血漿中濃度が低値であった。トランスアミナーゼ活性が上昇しており、疾患に罹患している兄弟姉妹から採取された肝生検標本では巨細胞性肝炎が認められて小結節性肝硬変に進行していた。3 カ月齢時、胆汁うっ滞を示す明らかな徴候が認められたが、血漿中のコール酸及び CDCA の濃度が検出不能であった。異常な胆汁酸（3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 及び 3β,7α,12α- trihydroxy-5-cholenoic acid）が大量に産生されていた。この不飽和胆汁酸は硫酸化型として尿中に高濃度で存在した。また、異常な胆汁酸の産生又はコール酸及び CDCA の産生不全のいずれかが進行性の肝障害を引き起こしている徴候が認められた。

この論文では 4 歳時のデータを取り上げている。出生時から黄疸がみられ、くる病のために発育不良で、強いそう痒感がみられた。2 歳時には尿が暗色、便が白色又は黄色で、脂肪便であることが示されていた。診察時、体重が 13.6 kg（25 パーセンタイル）、身長が 82.5 cm（3 パーセンタイル未満）、頭囲が 50.5 cm（50 パーセンタイル）であった。検査により、持続性黄疸、肝機能障害及びビタミン D 吸収不良が確認された。血漿トランスアミナーゼ活性が高値であったがプロトロンビン時間は正常で、肝超音波検査では腫大がみられたがエコー輝度は正常であった。

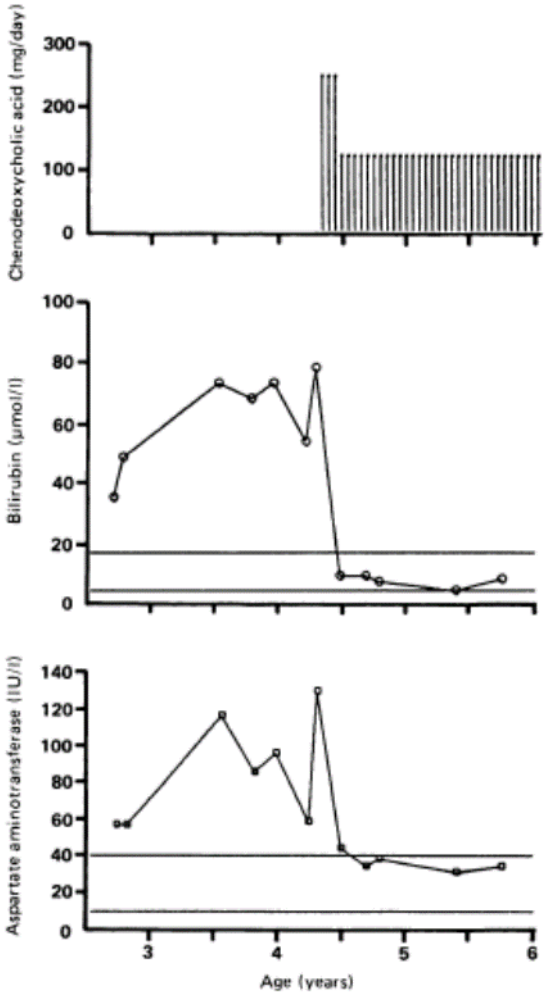
2.8 歳から 4.3 歳にわたって脂溶性ビタミンの補給による治療が実施された。ビタミン D（カルシトリオール）投与により、患者のくる病が臨床的、放射線学的、生化学的に改善した。しかし、黄疸及びトランスアミナーゼ活性の高値は持続した。血漿中では CDCA は検出不能であったが、血漿中及び尿中にいくらかのコール酸が存在した。

4.3 歳時に CDCA125 mg の 1 日 2 回投与が開始され、2 カ月後に 125 mg/日に減量された。論文発表時点でこの治療が 2 年間継続されていた。

CDCA により、患者の黄疸及びそう痒症は消失した。治療開始から 3 カ月で尿色及び血漿ビリルビン値が正常な状態となり、トランスアミナーゼ活性がほぼ正常値に回復した（図 2.7.3.2-19）。しかし、肝臓の大きさは変化しなかった。それ以降は改善が維持され、CDCA 治療によって下痢になることはなかった。くる病の予防のためにカルシトリオールを投与する必要性がなくなった。治療期間 2 年にわたって再発は認められていない。5.3 歳になるまでには同年代の幼児との体重及び体格の差を大きく埋めていたが［体重 19.2 kg（50 パーセンタイル）及び身長 105 cm（約 10 パーセンタイル］、以前にみられたくる病の症状としての四肢の変形及びう蝕

歯は持続していた。ビリルビン及びトランスアミナーゼはいずれも基準範囲内にあった。患者の血清コレステロール濃度は正常であった。血漿 CDCA は生理的範囲内にあった。

図 2.7.3.2-19 ケノデオキシコール酸治療が 3β−HSD 患者のビリルビン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼに及ぼした効果



著者らは、ほぼ正常量の胆汁酸塩をプールさせるためにはコール酸と CDCA とを併用する必要があったと思われたが、コール酸は（CDCA 及び UDCA とは異なり）治療用として容易には入手できなかったとしている。

UDCA は cholesterol 7α-hydroxylase を阻害しないことから候補から除外された。しかし、CDCA は胆石患者に使用した場合にいくらかの肝毒性を示し、胆汁うっ滞患者に起こる肝細胞障害にも寄与していると考えられる。このため、著者らは、CDCA による治療を開始する前には CDCA の濃度が胆汁中でも血中でも低値であることを確認し、治療中には血漿中濃度が生理的範囲を超えて上昇していないことを確認していた。CDCA の用量の選択は著者らの経験のほか 125 mg カプセルが使用可能であった事実に基づいたものであった。

著者らは、臨床的には CDCA によるベネフィットが 2 週間以内に認められ、CDCA の毒性は 2 年間認められなかったとの結論を下している。しかし、肝障害の可能性を回避するためには、

胆汁中及び血中の CDCA 濃度を注意深く検査する必要がある点を強調した。著者らはこのほか、治療時にコール酸が入手できなかったことに触れ、CDCA 療法との併用が有益であったと思われるとしている。

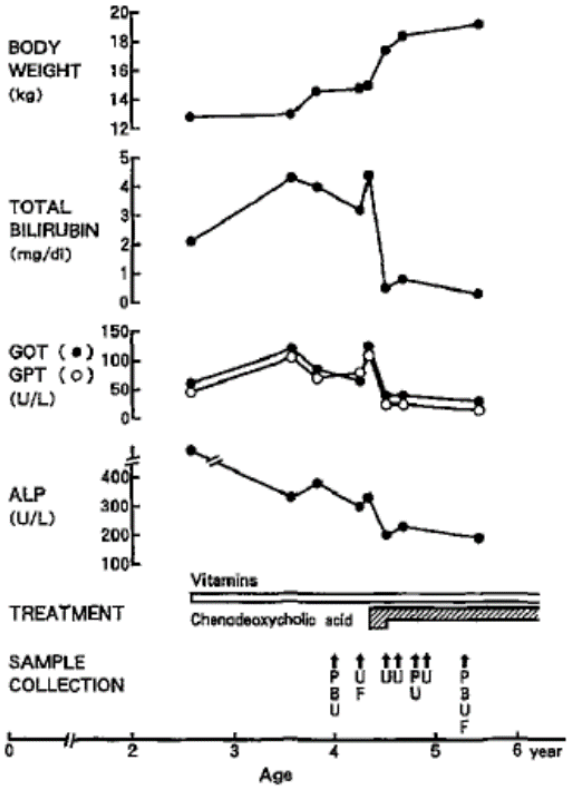
2.7.3.2.4.4.7　(Ichimiya, et al., 1991) - Bile acids and bile alcohols in a child with hepatic 3β-hydroxy-Δ^5-C27-steroid dehydrogenase deficiency: effects of chenodeoxycholic acid treatment

この原著論文は、3β-HSD 欠損症患者 1 名に関する尿、胆汁、血清及び糞便中胆汁酸の病理学的プロファイル、並びに CDCA 治療による各項目の変化を取り上げている。患者 MU2 と同一で、 (Clayton, et al., 1987), (Clayton, 1991), (Ichimiya, et al., 1991), (Cheng, et al., 2003)にも取り上げられている。

CDCA の当初の用量は 125 mg を 1 日 2 回（18 mg/kg/日）で、2 カ月後に 125 mg/日（9 mg/kg/日）に減量された。

CDCA による治療によって著明な臨床的改善が得られ、肝機能検査の結果が正常化した（図 2.7.3.2-20 と同時に (Ichimiya, et al., 1990)を参照のこと）。ビリルビン及びトランスアミナーゼについては、短時間のスパイクがみられたのちに正常範囲まで低下した。そう痒症は消失した。論文公開日時点（7 歳時点）まで、患者の状態は良好で有害作用はなかった。

図 2.7.3.2-20 ケノデオキシコール酸による治療前及び治療中の診察データ、臨床検査データ及び検体採取タイミング



P：血漿、U：尿、B：胆汁、F：糞便の検体採取タイミング。GOT＝AST、GPT＝ALT、ALP＝AP

治療後は総血漿胆汁酸濃度が正常範囲にあるように思われ、CDCA、UDCA 及び CA が優勢であった一方、異常胆汁酸の数値は治療前の 1/9 に減少し、CDCA と UDCA が優勢であった。糞便中でも胆汁酸には著しい変化が見られ、非抱合型の CDCA 及び UDCA が主な胆汁酸であった。

著者らは、CDCA 酸による治療が臨床状態及び肝機能の改善にきわめて効果的であるとの結論を下している。その機序は、cholesterol 7α-hydroxylase の阻害という要素と、内因性で恐らく肝毒性がある Δ^5 胆汁酸を消失させる胆汁酸依存性の胆汁分泌量の増加という 2 つの要素から成ると思われる。このほか、この小児では細菌のスルファターゼ活性の低下が重要であった可能性がある。7α-hydroxylase の阻害及び胆汁分泌の刺激の相対的重要性は、7α-hydroxylase を阻害しない UDCA 酸を用いる治療を実施すれば評価できる可能性がある。

2.7.3.2.4.4.8　(Vanderpas, et al., 1987) - Malabsorption of liposoluble vitamins in a child with bile acid deficiency

この原著論文では、提示されているデータからわれわれが 3β-HSD 欠損症であるとみなしている吸収不良症候群の 10 歳男性患者（以下の表では実用面の理由から「Va」と記載）及び同症候群に対する CDCA 治療の効果を取り上げている。

患者はユダヤ系モロッコ人のいとこ同士の両親から健康な状態で生まれた。兄弟姉妹については、早産の双生児が死産、兄弟 2 名が原因不明の下痢を発症してモロッコで 1 歳時に死亡しているほか、16 歳の姉 1 名には聴覚障害があって成長の中等度遅延が明らかであった（論文中にこれ以上の臨床データの提示なし）。

患者には 12 カ月齢時に低カルシウム血症性痙攣、くる病、ビタミン K 欠乏による鼻出血ほか、血清中の β-カロチン及びビタミン A がきわめて低値であった。肝機能は中等度の異常を来たしていて、黄疸はみられなかった。血清コレステロールは異常な高値で、ばらつきの幅が大きかった。血清トリグリセリド及びリン脂質は正常値であった。欠乏症を補正するためにビタミン D、ビタミン A 、ビタミン K1 の筋肉内投与が必要であった。

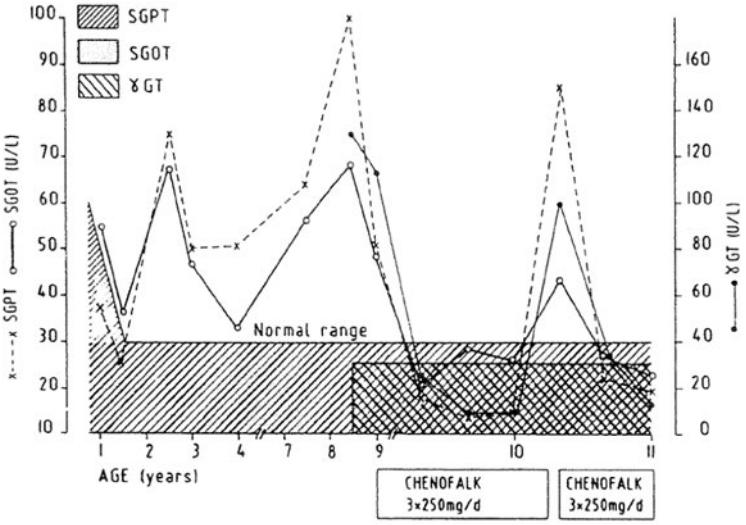
23 カ月齢時にくる病の生物学的徴候及び放射線学的徴候は消失した。ビタミン D 補給漸減されて問題がなかった。4 歳時及び 6 歳時に多発性斑状出血が 2 回発生し、ビタミン K の筋肉内投与による治療が実施された。発育不全が観察され、6 歳時の身長は 3 パーセンタイル未満であった。

9 歳時には神経筋疾患の徴候がみられ、血清ビタミン E（初めての測定）がきわめて低値であった。古典的脂質吸収不良症候群の可能性はしかるべき検査によって排除された。十二指腸胆汁酸の組成はコール酸代謝産物が検出不能な点が特徴的であり、CDCA 代謝産物のみが存在していた。血清総胆汁酸濃度が正常値で、コール酸と CDCA との比が異常な低値であるほか、通常ではみられない 3β-OH-Δ^5-cholenic acid 及び 6-OH 胆汁酸が存在していた。また、尿中胆汁酸組成では 6-OH 胆汁酸の高値が特徴的であった。胆汁酸合成経路の既知の酵素障害（CTX、ツェルウェーガー症候群、コプロスタニン酸血症）の可能性は排除された。安定同位体を用いて胆汁酸プールサイズが測定されたところ、コール酸プールサイズ［2.90 µmol/kg（N：32±6.16）］及び

CDCA プールサイズ［10.8 µmol/kg（N：32.6±9.9）］がきわめて低値で、両胆汁酸の代謝回転分率が正常範囲にあった。

CDCA（Chenofalk）3×250 mg/日を経口投与することにより、胆汁中の胆汁酸プールを増加させる治療効果の可能性が検討された。CDCA 療法実施前は、ビタミン E、D、A の血清中での最大増加量が対照群の 0.2%、55%、19%であった。CDCA 療法後はビタミン A 及び D の吸収曲線が正常化したが、ビタミン E の吸収曲線は対照の 8%に留まった。

図 2.7.3.2-21 ケノデオキシコール酸による治療前及び治療中の血清肝酵素



10 歳時に胆汁酸プールを測定するために治療を 1 カ月間中断
SGPT：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（ALT）、SGOT：血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（AST）、γGT：γ グルタミルトランスフェラーゼ

CDCA 療法の実施前は、血清酵素が系統的に高値を示した。いずれも治療中に正常値となり、胆汁酸プールサイズ及び代謝回転分率を測定するための 1 カ月間の治療中断中には再び異常値となった（図 2.7.3.2-21）。

著者らは、以上に挙げた所見がステロイド核の代謝に重要な意味を持もつ酵素のうち 1 種の欠損に一致しているとの結論を下している。遡って考察してみると、3β-HSD 欠損症のあらゆる特徴を網羅していて一次胆汁酸療法が奏効したことから、患者が 3β-HSD 欠損症であったことを示す強い根拠があるといえる。

2.7.3.2.4.4.9　(Setchell, K. D. R., et al., 1991) - Oral bile acid therapy in the treatment of inborn errors in bile acid synthesis associated with liver disease

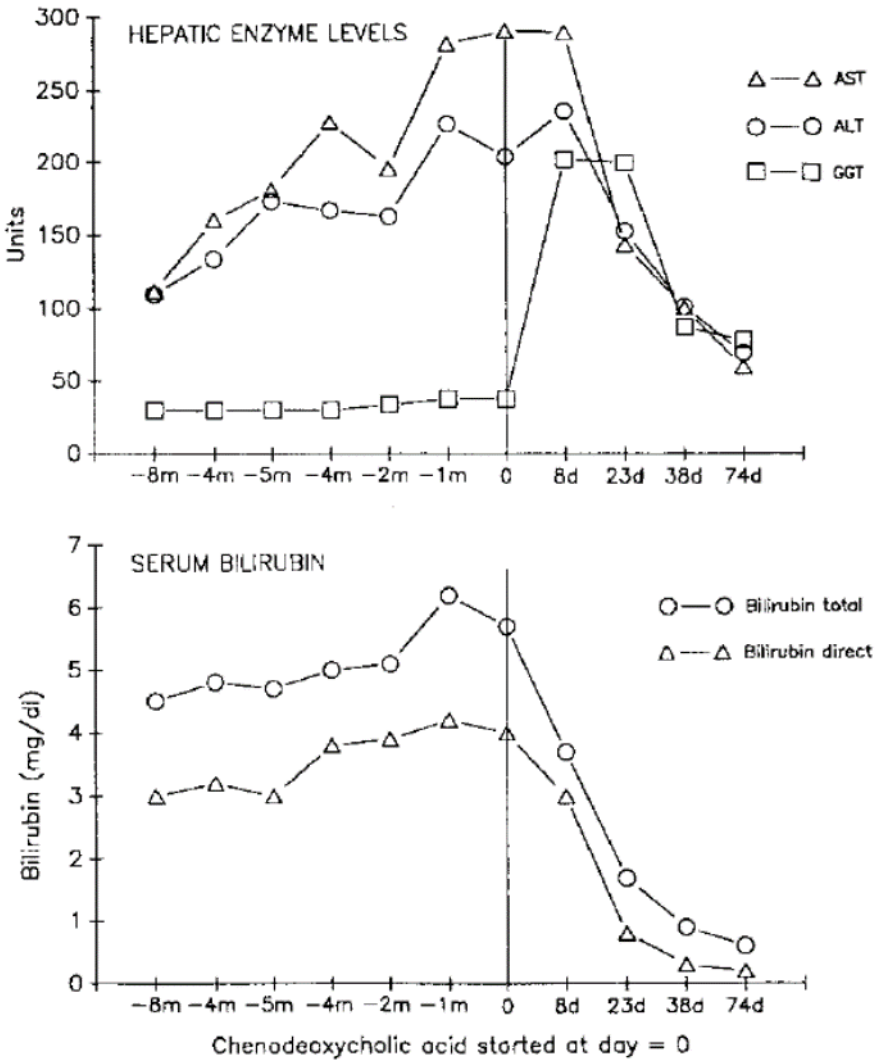
この著書（シンポジウムの基調講演）では、何らかの先天性胆汁酸合成異常、特に 3β- HSD 欠損症で特異的に認められる肝疾患の治療のための経口胆汁酸療法を取り上げている。この研究では、3β-HSD 欠損症患者 2 名の症例を取り上げ、このうち 1 名の症例を詳細に報告している。

1 件目は 10 歳男児（以下の表では実用面の理由から「Se」と記載）の 3β-HSD 欠損症で、臨床症状が (Setchell, K. D. R., et al., 1990)の抄録に記載されている。

この患者に CDCA250 mg/日が投与されたところ、あらゆる生体液中の 3β-hydroxy-Δ^5 胆汁酸濃度が低下するとともに、血清ビリルビン値及びトランスアミナーゼ値が急速に正常化した（図 2.7.3.2-22）。胆汁酸療法によって食欲及び活動度が改善し、患者は治療開始から 2 カ月で日常生活に復帰することができた。

著者らは、経口胆汁酸療法、特に内因性胆汁酸合成を阻害するための一次胆汁酸の使用が、先天性胆汁酸合成異常症患者の治療に有益である可能性を示唆している。

図 2.7.3.2-22 CDCA 治療が 3β-HSD の 10 歳男児の肝パラメータに及ぼした作用



2.7.3.2.4.4.10　(Setchell, K. D. R., et al., 1990) - Chronic hepatitis in a 10 year-old due to an inborn error in bile acid synthesis – Diagnosis and treatment with oral bile acid error in bile acid synthesis – Diagnosis and treatment with oral bile acid”

この抄録では、3β-HSD 欠損症の 10 歳男児の症例及びこの患者に対する CDCA による治療を報告している。この患者（以下の表では実用面の理由から「Se」と記載）は (Setchell, K. D. R., et al., 1991)にも取り上げられている。

男児には黄疸及び慢性肝炎が認められた。検査では高ビリルビン血症（総ビリルビン 5.7 mg/dL、直接ビリルビン 3.1 mg/dL）及びトランスアミナーゼの上昇が明らかになったが、肝炎の原因は結論を得られなかった。肝生検では胆汁うっ滞、多数の二核肝細胞、一部に壊死肝細胞が認められ、門脈域に程度が様々な炎症及び線維症があった。

FAB-MS 及び GC-MS による血清及び尿の分析では、コール酸及び CDCA の欠如が明らかになった。代わりに、3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 及び 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid の硫酸抱合体及び糖-硫酸抱合体が全体の 60%超を占めた。尿中胆汁酸の排泄量は 160 mg/L 超で、十二指腸胆汁中に分泌される胆汁酸量が無視できる程度であったことから、尿が胆汁酸喪失の唯一の経路であった。血清胆汁酸濃度は 10 µmol/L 超であり、胆汁酸の異常代謝物のみで構成されていた。

CDCA（250 mg/日）による治療により、食欲及び活動度が向上し、2 週間で総ビリルビン値が 2.0 mg/dL（直接ビリルビン 1.1 mg/dL）に低下するとともに、3β-hydroxy-Δ^5 胆汁酸の割合が低下した。

著者らは、先天性胆汁酸合成異常によって重度の遅発性慢性肝疾患が発現する可能性があり、特定の胆汁酸療法によって肝毒性のリスクを有する胆汁酸の合成をダウンレギュレートすれば肝障害の悪化を予防できる可能性があるとの結論を下している。

2.7.3.2.4.4.11　(Riello, et al., 2010) - Titration of Bile Acid Supplements in 3β-Hydroxy-Δ^5-C27-Steroid Dehydrogenase/Isomerase Deficiency

この原著論文は、CDCA と UDCA の組み合わせで治療された 3β-HSD 欠損症患者 5 名の症例履歴を記述している。

2 家族の患者 5 名が、イタリア・パドヴァ大学の著者らの施設で診断を受けた。その内訳は、それぞれ 9 歳及び 5 歳の同胞 2 名（患者 1 及び 2）（家族 A、イタリア系）並びに 9 カ月齢、3 歳及び 7 歳の同胞 3 名（患者 3、4 及び 5）（家族 B、モロッコ系）であった。

患者 1 は在胎 40 週で合併症なく出生した 9 歳男児である。2.5 カ月齢時に遷延性黄疸、肝腫大、白色便、濃色尿を認め、総ビリルビン 207 µmol/L、抱合型ビリルビン 141 µmol/L、AST 334 U/L、ALT 325 U/L、GGT 43 U/L、血清胆汁酸濃度 0.5 µmol/L であった。6 カ月齢時に AST 699 U/L、ALT 567 U/L、総ビリルビン 210 µmol/L を示し、GGT は依然正常であった。著者らの施設へ紹介後の精検では、血清 α-1 アンチトリプシン濃度及び遺伝子型は正常で、ウイルス性の病因は除外され、コルチゾール及び甲状腺機能に特記すべき異常はなかった。7 カ月齢時の肝生検により、重度の胆汁うっ滞、巨細胞化とともに門脈域間線維化への進行が認められた。UDCA 及び脂溶性ビタミンが開始されると、LFT は速やかに正常化した。2.5 歳時に、UDCA 開始前に採取された保存尿検体を液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）により回顧的に再分析し、3β-HSD 欠損症の診断に至った。尿中 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid（3β-D-OH-5C）は UDCA 療法中に減少したが、この毒性代謝物が消失することはなかった。2 回目の肝生検では、胆汁うっ滞の消失及び LFT の正常化にもかかわらず線維化の悪化が示された。

患者 2 は患者 1 の弟にあたる 6 歳男児で、出生時は健康であった。家族歴を考慮して、著者らは生後間もなく LC-MS/MS による尿検査を実施し、尿中 3β-D-OH-5C が高濃度に検出された。LFT は正常で、血清胆汁酸濃度は 0.5 µmol/L 未満であった。

患者 3 は、3β-HSD 欠損症の家族歴を有するために、出生時に LC-MS/MS による診断を受けた 24 カ月齢の女児であった。出生時の LFT は正常で、血清胆汁酸濃度は 0.5 µmol/L 未満であった。

患者 4 は、乳児期に成長障害、白色便を伴う一過性黄疸、粘膜出血及び肝脾腫大の既往歴を有する 6 歳男児であった。著者らの施設を 3 歳で受診した時、重度の胆汁うっ滞性肝疾患、正常 GGT、トランスアミナーゼ高値（ALT 329 U/L）、黄疸、ビタミン K 補給を受けながら重度の凝固障害（INR 2.3）、肝脾腫大（肝臓は肋骨下縁から 4 cm、脾臓は 8 cm）、腹水が認められた。血清胆汁酸濃度は 0.5 mmol/L 未満であった。外科的肝生検により、重度の胆汁うっ滞及び中等度の炎症を伴う肝硬変が示された。LC-MS/MS による尿検査で尿中 3β-D-OH-5C が高濃度に検出された。

患者 5 は、生後 1 年以内に黄疸、肝腫大、出血及び下肢浮腫の既往歴を有する 8 歳女児であった。5.5 歳で当施設を受診した時、ビリルビン正常、AST 及び ALT 正常、血清胆汁酸 1 µmol/L、GGT 低値、軽度の凝固障害（INR 1.4）の所見を得た。肝生検により、軽微な炎症を伴う肝硬変が示され、胆汁うっ滞はみられなかった。LC-MS/MS による尿検査で 3β-D-OH-5C が高濃度に検出された。

全患者が、イタリアで利用可能な唯一の CDCA 含有製剤である 50% UDCA＋50% CDCA の合剤を投与された（Bilenor, Schwarz Pharma, Monheim, Germany）。健康小児及び胆汁うっ滞を来した胆管閉鎖症患者を対象とした院内対照群研究に基づき、<20 µmol/mmol クレアチニン（Cr）と定義された「正常な」尿中 3β-D-OH-5C 濃度を達成できるように、用量が調整された。治療開始から中央値で 4 カ月（範囲：3〜28 カ月）後に、この「正常な」尿中 3β-D-OH-5C 濃度が達成された。

患者 1 では、2.5 歳時に UDCA/CDCA が開始され、尿中 3β-D-OH-5C が進行性に消失した。開始時の用量は 5/5 mg/kg/日であった。その後、成長に伴って体重ベースの用量は 3/3 mg/kg まで減少し、良好な代謝コントロールを維持するために用量調整が必要となった。毒性代謝物の濃度が進行性に増加したため、これが 20 µmol/mmol Cr を超える前に用量が調整された（図 2.7.3.2-23A）。治療開始 2 年後の追跡生検で線維化の進行はみられなかった。追跡 9 年時点の LFT 及び身体検査所見は正常であった。

患者 2 では、生後間もなく 7.5/7.5 mg/kg/日の UDCA/CDCA 投与が開始され、6 歳まで追跡が行われた。急速な体重増加により、2 カ月後には尿中 3β-D-OH-5C の良好なコントロールを達成するために用量調整が必要となった。結局、体重ベースの用量を 5/5 mg/kg まで減少しても尿中 3β-D-OH-5C 濃度は正常値に保たれ、その後の用量はこの水準に維持された（図 2.7.3.2-23B）。診断から 4 年後の肝生検では、軽微な門脈域炎症がみられたが線維化は認められなかった。追跡 5 年時点の LFT 及び身体検査所見は正常で、尿中 3β-D-OH-5C も正常値にあった。

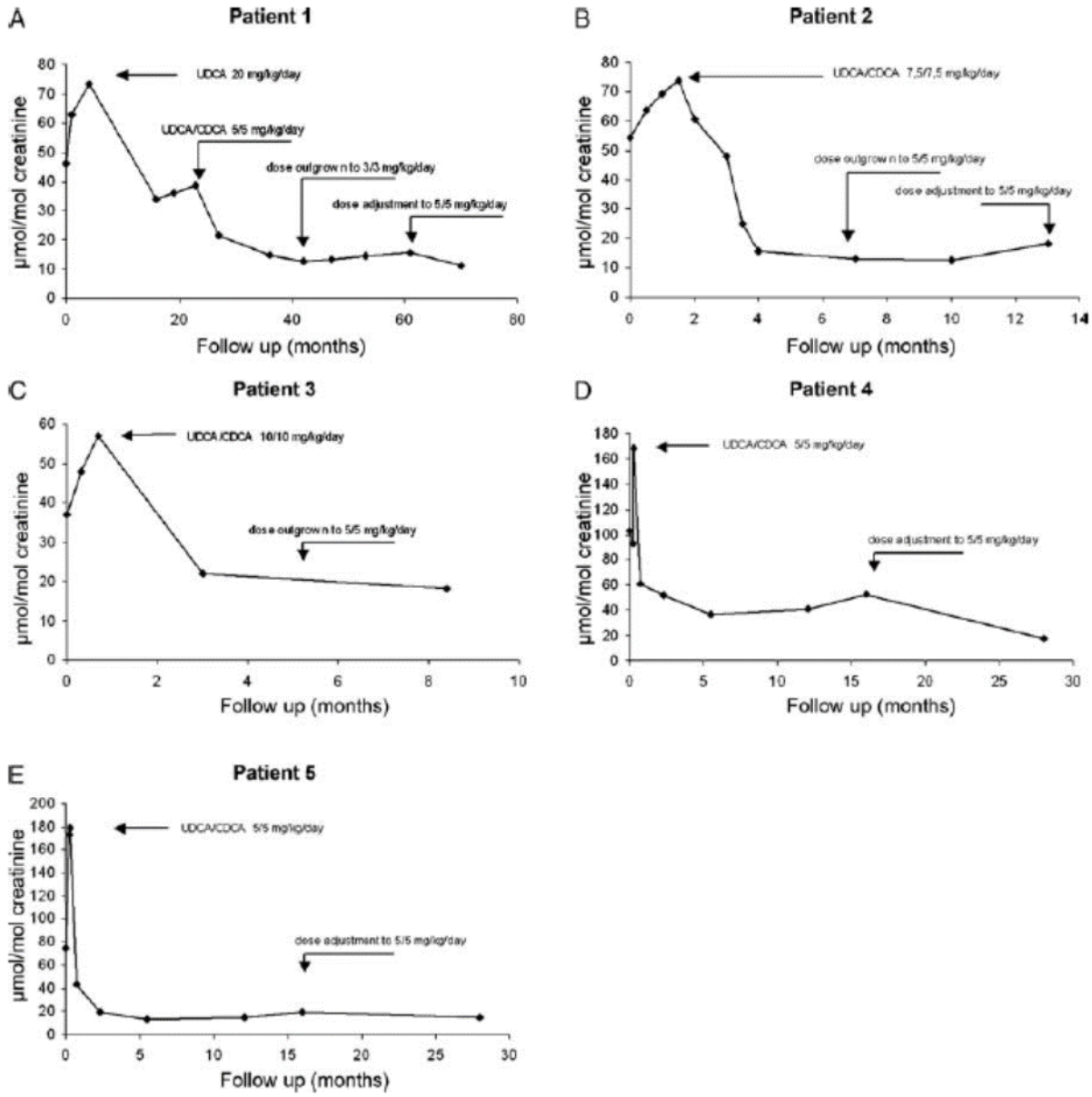
患者 3 では、1 カ月齢時に 10/10 mg/kg/日の UDCA/CDCA 投与が開始され、尿中 3β-D-OH-5C が急速に減少した。成長に伴い、体重ベースの用量が当初より減少して 5/5 mg/kg/日になった後も、良好な代謝コントロールが維持された（図 2.7.3.2-23C）。追跡 2 年後の尿中 3β-D-OH-5C 濃

度は正常で、INR 1.1、AST 50 U/L、ALT 21 U/L、GGT 6 U/L、総ビリルビン 3 µmol/L、総タンパク質 67 g/L、アルブミン 42 g/L、血清胆汁酸 2 µmol/L であった。

患者 4 では、3 歳時に 5/5 mg/kg/日の UDCA/CDCA 投与が開始され、尿中 3β-D-OH-5C が急速に減少した。追跡 15 カ月時点で、体重の正常な増加に伴って体重ベースの用量は減少しており、尿中 3β-D-OH-5C が増加し始めたため、合剤の用量を 5/5 mg/kg/日に維持するため増量が必要となった（図 2.7.3.2-23D）。追跡 3 年時点の評価では、INR 1.18、AST 47 U/L、ALT 40 U/L、GGT 8 U/L、総ビリルビン 12.5 µmol/L、総タンパク質 72 g/L、アルブミン 41 g/L、血清胆汁酸 1.8 µmol/L で、尿中 3β-D-OH-5C は正常値にあった。身体検査では肝脾腫大が残存していたが、腹水は消失していた。

患者 5 では、5.5 歳時に 5/5 mg/kg/日の UDCA/CDCA 投与が開始され、尿中 3β-D-OH-5C が急速に減少した。正常な体重増加を示した 15 カ月間の追跡期間を経て、尿中 3β-D-OH-5C に若干の増加がみられたため、5/5 mg/kg/日への用量調整が行われ、以降の用量はこの水準に維持された（図 2.7.3.2-23E）。追跡 3 年時点の LFT 値は、INR 1.09、AST 35 U/L、ALT 24 U/L、GGT 8 U/L、総ビリルビン 8.7 µmol/L、総タンパク質 71 g/L、アルブミン 43 g/L、血清胆汁酸 0.8 µmol/L であった。尿中 3β-D-OH-5C は正常値にあり、身体検査で特記すべき所見はなかった。

図 2.7.3.2-23 研究対象患者における補充胆汁酸の種類及び用量と毒性代謝物 3β,7α-Dihydroxy-5-Cholenoic Acid の尿中排泄量との関係



CDCA：ケノデオキシコール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸

胆汁酸療法に関しては、CDCA 酸と UDCA の合剤を用いて 3β-HSD 欠損症の良好なコントロールを達成できたものの、本疾患の最適な治療法はおそらく、各々が有効でありかつ単独投与の方がよく吸収されると思われるコール酸又は CDCA の単独療法であろうとの考えを著者らは示している。

2.7.3.2.5　Δ4-3-oxoR 欠損症患者を対象とした研究報告

2.7.3.2.5.1　コール酸を用いた治療について報告している研究

2.7.3.2.5.1.1　(Gonzales , et al., 2009) - Cholic acid in hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and efficient long-term therapy

この原著論文は、先天性一次胆汁酸合成異常症患者 15 名のコホートにおけるコール酸を用いた長期治療について記述しており、その中に Δ4-3-oxoR 欠損症の双子の姉妹が含まれる。本項ではこの 2 名の患者に焦点を当てる。各患者に関するデータは (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006)でも報告されている。

両名の Δ4-3-oxo-R 欠損症患者に 2 名に対してコール酸治療が 8 カ月齢時に開始された。コール酸は 50 mg 及び／又は 250 mg カプセルを用い、中央値で 12.4 年間（3β-HSD 欠損症患者 13 名＋Δ4-3-oxoR 欠損症 2 名での中央値）、連日 2 分割で投与された。初回の 1 日投与量の平均値は 10 mg/kg 体重（b.w.）であった。その後、GC-MS による尿中胆汁酸分析及び血清肝機能検査を含む追跡評価の結果に応じて、コール酸の用量は個別に調整された。この 2 名の姉妹は、診断確定前に経口 UDCA［600 mg/m²（体表面積）/日］の単独投与を 4 カ月間受けた。コール酸治療開始後も 14 カ月間にわたり、UDCA の漸減を考慮して UDCA 投与（15 mg/kg b.w./日）が維持された。追跡期間を通じて、コール酸の用量は生化学的反応に基づいて調整されたが、健康成人における一次胆汁酸の生理的 1 日合成量に相当する 500 mg/日を超えることはなかった（2.7.2.5.1.4 項）。2 名の Δ4-3-oxoR 欠損症患者において、最終報告時の 1 日平均コール酸投与量は 225 mg であった（1 名で 200 mg、もう 1 名で 250 mg）。患者 14 はコール酸とは別に、UDCA を 4 mg/kg b.w./日の用量で継続投与されていた。この少量の UDCA は、血清肝機能検査値を正常範囲内（ALT は正常値上限の 1.5 倍）に保ために必要とされた。

尿中胆汁酸分析に基づくコンプライアンス、及び忍容性は両名で良好であった。UDCA 投与中（コール酸の開始前）に、Δ4-3-oxoR 欠損症患者の臨床症候に改善はみられなかった。コール酸治療を開始後、臨床状態は劇的に改善した。黄疸は数週間以内に、脾腫大は数カ月～数年で消失し、肝腫大はさらに時間をかけて消退した。患者 14 では最終追跡時点で軽微な肝腫大が認められた（表 2.7.3.2-8）。身長・体重の成長は両名で改善した。性成熟は正常に進行し、初経年齢は 11.5 歳と正常であった。

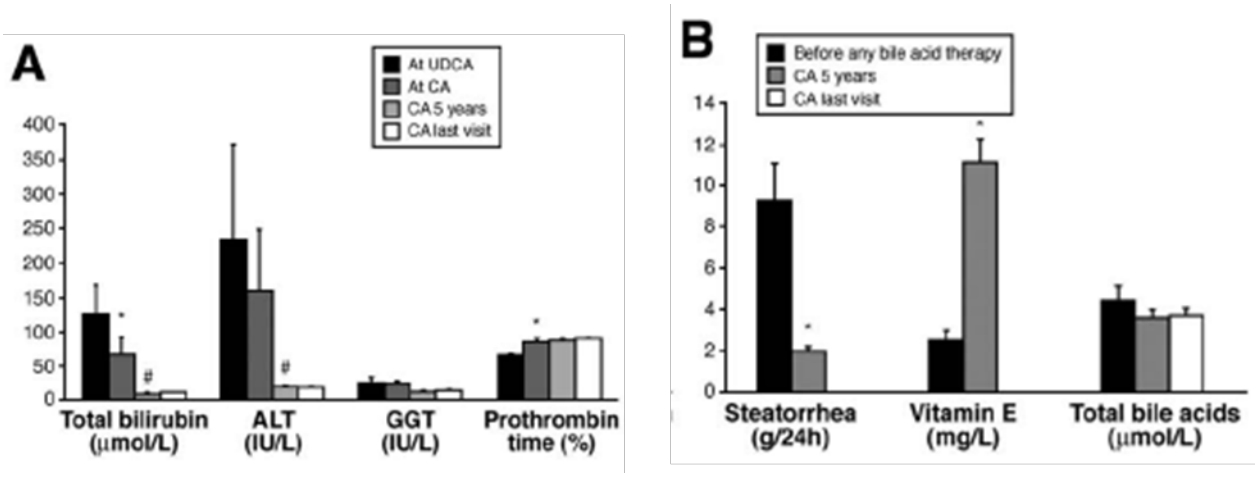
表 2.7.3.2-8 Δ4-3-オキソステロイド-5β-レダクターゼ欠損症患者 2 名におけるコール酸治療開始前及びコール酸治療中の臨床的及び放射線学的特徴

患者番号（家系）	臨床的特徴				腹部超音波画像		
	UDCA 治療開始時	CA 治療開始時	CA 治療開始 5 年後	最終追跡時	CA 治療開始時	CA 治療開始 5 年後	最終追跡時
14 (J)	HSMG、黄疸、腹水	HSMG、黄疸、腹水	HSMG	HMG	HSMG 腹水	肝臓異形 SMG	肝臓異形 SMG
15 (J)	HMG、黄疸、FS	HMG、黄疸	N	N	HMG	N	N

CA：コール酸、HMG：肝腫大、SMG：脾腫大、HSMG：肝脾腫大、FS：脂肪便、N：正常患者は CA 治療の開始に先立ち UDCA を 4 カ月間投与された。

UDCA 治療による肝機能検査値の改善は認められなかった。コール酸治療により肝機能検査値は正常化し、最終追跡時点でも正常な状態であった（図 2.7.3.2-24A；注：図 2.7.3.2-24 は 3β-HSD 欠損症患者と Δ^4-3-oxoR 欠損症患者のデータを統合している）。血清 α-フェトプロテイン値は追跡期間を通して正常であった。脂肪便は当初は両名で検出されたが、コール酸治療下では認められなくなった。血清ビタミン E 濃度は初診時には 1 名を除く全患者で低値を示したが、コール酸投与により正常化し、ビタミン E サプリメントの中止後もコール酸治療下で正常に維持された（図 2.7.3.2-24）。血清総胆汁酸濃度はコール酸治療下で正常（< 10 µmol/L）に維持され、その成分は基本的にコール酸（40%）とその代謝物 DCA（35%）から成り、患者 14 では UDCA が含まれた。

図 2.7.3.2-24 3β-HSD 又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の小児 15 名の血清肝機能検査値、血清ビタミン E 濃度及び脂肪便に対する経口 CA 療法の効果



（A）総ビリルビン値（正常値：<17 µmol/L）、ALT 値（正常値：<40 IU/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT；正常値：<30 IU/L）及びプロトロンビン時間（正常値：>70%）。（A）*：UDCA 開始時と CA 開始時との比較で P<0.05、#：CA 開始時と CA 開始 5 年後との比較で P<0.0001。（B）総胆汁酸値（正常値：<10 µmol/L）、血清ビタミン E 値（正常値：5.5～11.8 mg/L）及び糞便中脂肪量（正常値：<2.5 g/24 h）。平均値±SEM を提示する。（B）*：胆汁酸療法実施前と CA 開始 5 年後との比較で P<0.005。著者らは最終追跡時の糞便中脂肪量及びビタミン E 値を報告していない。

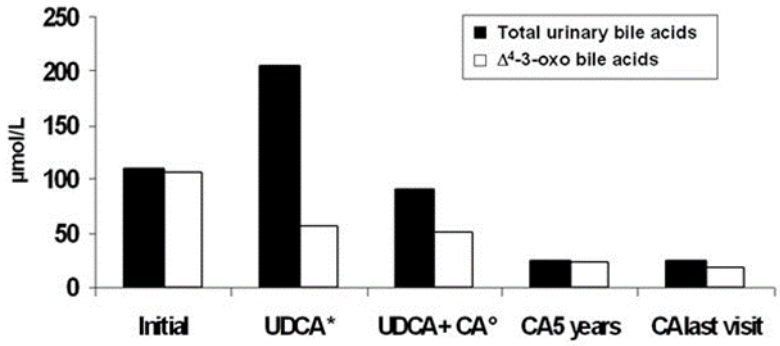
コール酸療法を開始後、胆汁うっ滞の改善と同時に、Δ^4-3-oxo 胆汁酸及び尿中総胆汁酸排泄量の顕著な減少がみられた。UDCA 単独療法中及び UDCA＋コール酸療法下での Δ^4-3-oxo 胆汁酸及び尿中総胆汁酸の変化は改善を示したが、代謝物合成の最適な抑制はこの併用療法では達成されなかった。初期の GC-MS 分析では、Δ^4-3-oxo 胆汁酸が尿中総胆汁酸の 89%（平均値）、アロ型胆汁酸が 4.5%を占めた。コール酸療法中の尿 GC-MS 分析により、異常代謝成分の減少が確認された。7α-hydroxy-及び 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-Δ^4cholenoic acid の平均尿中排泄量は、106.2 µmol/L から 5 年後には 22.5 µmol/L に、最終評価時には 18.5 µmol/L に低下した（5 分の 1 に減少）。コール酸療法下で減少した尿中胆汁酸は、主にコール酸とその代謝物 DCA で構成された。

表 2.7.3.2-9 Δ4-3-oxoR 欠損症患者 2 名におけるコール酸治療開始前及び治療中の GC-MS で分析した尿中胆汁酸

患者番号（家系）	尿中胆汁酸			Δ4-3-oxo 胆汁酸		
	初期評価時	CA 開始 5 年後	CA 治療の最終追跡時	初期評価時	CA 開始 5 年後	CA 治療の最終追跡時
14 (J)	2.41 1.63	2.5 0.5	6.7 0.86	88.5 60	25 5	32.8 4.2
15 (J)	3.67 2.25	1.4 0.26	4.66 0.31	124 76	20 3	4.3 0.29

数値の単位は µmol/L（上の行）及び µmol/mmol クレアチニン（下の行）である。CA：コール酸。7α,12α-dihydroxy-3-oxo-Δ4-cholenoic acid の濃度を測定することで尿中の 3-oxo-Δ4 誘導体を分析した。患者 14 は CA に加えて 200 mg/日（4 mg/kg/日）のウルソデオキシコール酸を投与されている。

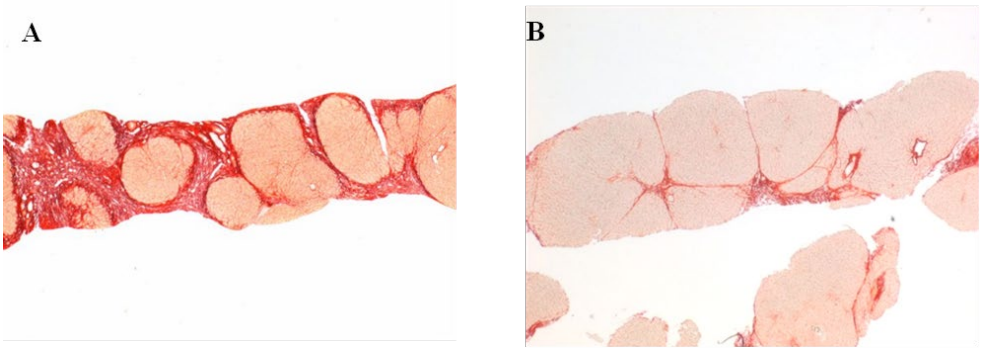
図 2.7.3.2-25 Δ4-3-oxoR 欠損症患者 2 名におけるコール酸治療下の尿中総胆汁酸及び Δ4-3-oxo 胆汁酸の変化



平均値 ± SEM（µmol/L）を提示する。尿中総胆汁酸は Δ4-3-oxo 胆汁酸と生理的胆汁酸の総和に相当する。7α,12α-dihydroxy-3-oxo-Δ4-cholenoic acid の濃度を測定することで尿中の 3-oxo-Δ4 誘導体を分析した。* UDCA 投与中（CA 治療開始前）の評価； CA 治療の最初の 14 カ月間は UDCA を併用投与 CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸

初期の組織学的検査では、重度の炎症とともに高度の胆汁うっ滞及び顕著な線維化が示された。14 カ月間のコール酸＋UDCA 併用療法を経て、炎症活動性及び胆汁うっ滞は減少したが、線維化は進行又は安定化した。患者 14 ではコール酸＋UDCA 併用療法、患者 15 ではコール酸単独療法をさらに 4 年間施行後の組織学的検査では、線維化の減少が認められた（患者 14 の例を図 2.7.3.2-26 に示す）。

図 2.7.3.2-26 Δ4-3-oxoR 欠損症の患者 14 における初期の肝生検組織と経口コール酸の効果



A：14 カ月間の CA＋UDCA 併用療法後の肝組織像。B：5.5 年間の CA 療法後の肝組織像。線維化スコアは F4 から F4/F3 に低下した。

患者 14 で 10 歳時に施行された腹腔鏡下虫垂切除術の際に、肝硬変の肉眼的特徴は認められなかった。

この 2 名の患者のコール酸治療期間は少なくとも 10.7 年間にわたり（コール酸治療が 0.8 歳時に開始されたこと、及び 11.5 歳時の初経が報告されていることに基づく）、その期間を通じて重度の有害事象はみられなかった。ただし一方で、コール酸過量投与の所見が 3β-HSD 欠損症の小児 4 名で認められている（2.7.4.5.5 項）。

報告されたデータに基づき、本論文の著者らは、Δ4-3-oxo R 欠損症において経口コール酸は有効かつ忍容性良好な治療法であり、患児は本治療法により正常な生活の質と良好な肝機能を享受し、肝移植を必要とせずに成人期初期を迎えられることが示されているとした。これほどに好ましい結果が得られた理由は、経口投与されたコール酸が生理的な腸肝胆汁酸プールを再構成して（a）脂肪及び脂溶性ビタミンの正常な吸収、（b）胆汁うっ滞の是正により評価される胆汁酸依存性胆汁流並びに（c）胆汁酸合成の生理的なダウンレギュレーション及び胆汁うっ滞性の有毒な胆汁酸代謝物の産生阻害を回復させることに求められる。脂肪吸収不良症候群と胆汁うっ滞の両方が是正されることにより、成長の遅れが挽回され、正常な発育がもたらされる。

2.7.3.2.5.1.2 (Potin, S., 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、英名表題：“Assessment of Treatment of Primary bile acid synthesis deficiency with cholic acid and/or ursodeoxycholic acid, in the frame of a paediatric clinical study”

この原著論文では、一次胆汁酸合成欠損症の小児 12 名（うち女児 9 名）に投与された CA の有効性及び忍容性を取り上げている。2 名が Δ4-3-oxoR 欠損症と診断され、10 名が 3β-HSD 欠損症であった。この Δ4-3-oxoR 欠損症患者は、 (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales , et al., 2009)が報告したのと同じ者である。

患者はガスクロマトグラフィー質量分析法により診断された。診断時の年齢は 2 カ月～11 歳（平均値 3.2 歳）であった。2 つの欠損症のタイプによる患者間の相違は認められなかった。本項では Δ4-3-oxoR 欠損症患者 2 名のデータに焦点を当てる。

一次胆汁酸欠損症と診断される前に、この 2 名は UDCA18～30 mg/kg の投与を受けた。診断が確定すると、両名はそれぞれ 5～15 mg/kg の UDCA 及びコール酸を併用投与された。その後、CA の単独療法（5～15 mg/kg）が施行された。

UDCA の単独投与下で、肝臓の生物学的特徴は悪化するか又は変化を示さなかった。しかし、10 カ月間の UDCA＋コール酸併用療法後には臨床的及び生化学的指標が改善し、肝臓の生物学的特徴は正常化した。その後、コール酸の単独投与下では、表 2.7.3.2-10 に示すように正常の状態が維持された。この 2 名の小児は、通常は肝移植の候補となるが、コール酸の単独投与で好ましい結果を示し、4 年間の観察期間に肝移植を必要としなかった。忍容性は許容範囲にあり、本論文の著者らは、一般的な有害作用（主に嘔気と嘔吐）にコール酸はほとんど関係していないと判断した。

表 2.7.3.2-10　Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 2 名の肝機能検査値の差

	UDCA 単独投与時	CA 単独投与時	正常範囲
ALT (IU/L)	114; 235	47; 21	4-40
プロトロンビン時間 (%)	75; 68	100; 100	> 70
抱合型ビリルビン（μmol/L）	85; 224	2; 9	< 1

最初に UDCA 単独投与、次に CA＋UDCA 併用投与、最後に CA 単独投与を受けた Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 2 名の血漿パラメータの変化が報告された。CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸

著者らは、最初は UDCA を開始してよいが、診断が確定され次第、この希少疾患に速やかに対処できるコール酸治療を開始すべきであると結論している。また、長期間を通じたベネフィットを実証する必要性を指摘している。

2.7.3.2.5.1.3　(Gonzales, et al., 2004) - SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect

この原著論文は、2 名（双子）の Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の症例とコール酸によるその治療について報告している。これらの患者は (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales , et al., 2009)でも取り上げられている。

互いに血縁関係にない両親より在胎 38 週で出生したこの姉妹は、進行性の胆汁うっ滞及び肝不全のため 8 カ月齢時に著者らの病棟に入院した。病歴として、原因不明の新生児胆汁うっ滞とともに、正常な GGT 活性、正常な血清総胆汁酸濃度、脂肪便、血清ビタミン E 低値、そう痒感の欠如が認められた。これらの症候は先天性胆汁酸合成異常症を示唆するものと考えられている。一方の女児の入院時の血清肝機能検査値（もう一方の女児の肝機能検査値もこれに類似）は、総ビリルビン 304 mmol/L、抱合型ビリルビン 206 mmol/L、ALT 144 IU/L、プロトロンビン時間 35%、凝固因子 V 39%であった。胆汁うっ滞及び肝不全の古典的原因はすべて除外された。肝臓の組織学的検査により、毛細胆管性胆汁うっ滞、巨大肝細胞、門脈域炎症及び線維性隔壁形成が認められた。

両名の尿中胆汁酸分析をガスクロマトグラフィー質量分析法により行い、さらに高速原子衝撃イオン化質量分析法で確認した結果、正常な一次胆汁酸の代わりに、CDCA 及びコール酸の 3-oxo-Δ^4 前駆体が尿中総胆汁酸の 90%、アロ型胆汁酸が 5%を占め、一次胆汁酸は低値又は検出不

能であった。これらの異常胆汁酸は血漿中にも認められた。遺伝子分析により、2 つの非保存的ミスセンス変異、具体的にはエクソン 4 の P133R（467C>G）及びエクソン 7 の R261C（850C>T）による複合ヘテロ接合性変異が同定されこの欠損が確認された。

コール酸療法が 8 カ月齢時に開始されると、肝機能は徐々に正常化し、肝移植は回避された。この治療の下、胆汁酸前駆体の強い減少又はほぼ完全な消失が認められ、コール酸が胆汁酸前駆体の合成を有効にダウンレギュレートしたことが示された。5 年後、両名は連日の経口コール酸療法を継続中で、診察所見及び肝機能検査値は正常であった。肝組織所見では胆汁うっ滞及び門脈域炎症を認めず、線維化は減少していた（2.7.6.4.1 項）。

2.7.3.2.5.1.4　(Clayton, et al., 1996) - Δ⁴-3-Oxosteroid 5β-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid

この原著論文は、Δ⁴-3-oxoR 欠損症の女性患者 1 名の症例とコール酸＋CDCA 併用によるその治療について報告している。本患者は最初に UDCA で治療された。この患者は (Lemonde, et al., 2003), (Palermo, et al., 2008)でも取り上げられている。

本研究の目的は、胆汁うっ滞、血漿中 3-oxo-Δ⁴ 胆汁酸濃度の高値、血漿中 CDCA 及びコール酸濃度の低値を示し、肝疾患の他の原因が特定できない乳児について、胆汁酸プロファイル、臨床像及び治療への反応を記録することにあった。

本患者は最初、3～8 カ月齢時に UDCA の投与を受けた。用量は 12 mg/kg/日から詳細不明の期間（約 1 カ月）後に 20 mg/kg/日に増量された。このほかにビタミン A、D、E 及び K の非経口投与が行われた。臨床的な改善は認められず、肝機能検査値の有意な改善も示されなかった（表 2.7.6-31、図 2.7.6-19）。0.7 歳時に、コール酸及び CDCA による治療がいずれも 8 mg/kg/日の用量で開始された。AST は最初に上昇したがその後低下し、ビリルビンは 3 カ月間にわたり着実に低下して（図 2.7.6-19）正常値となった。

患者の血漿胆汁酸プロファイルは類のないものであった。肝疾患は UDCA で改善しなかったが、CDCA とコール酸との併用療法には反応した。

著者らは、原発性 Δ⁴-3-oxoR 欠損症の治療にはコレステロール 7α-ヒドロキシラーゼを抑制する胆汁酸の使用が必要であると結論している（2.7.6.4.2 項）。

2.7.3.2.5.1.5　(Lemonde, et al., 2003) - Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding Δ⁴-3-oxosteroid 5β-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy

この原著論文は、Δ⁴-3-oxoR 欠損症患者 3 名の症例とコール酸を含む胆汁酸によるその治療について報告している。これらの患者のうち 1 名は (Clayton, et al., 1996), (Palermo, et al., 2008)でも取り上げられている。

著者らは、胆汁うっ滞性肝疾患を新生児期に発症し、GGT 正常で、尿中及び血漿中胆汁酸の主要な部分を 3-oxo-Δ⁴ 胆汁酸が占め、飽和型胆汁酸は低値又は検出不能であった 3 名の患者について検討した。

患者 3 名の症例履歴が記述されている。患者 MS（女性）については、 (Clayton, et al., 1996)に詳細な記述がある。本論文では、尿中にコール酸及び CDCA が認められず、7α-hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid 及び 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid が支配的な胆汁酸であったことが報告されている。血漿では、コール酸及び CDCA は検出不能であった（表 2.7.6-32）。本患者は 9 歳時点で、コール酸 8 mg/kg/日及び CDCA8 mg/kg/日による治療を継続中で、良好な健康状態と正常な肝機能検査値を維持している。

患者 BH（男性）は、出生当日に濃色尿及び黄色便を伴う黄疸が発現した。胆汁うっ滞性黄疸が遷延し、8 週齢時に肝脾腫大が認められた。肝機能検査値の異常がみられ（表 2.7.6-33）、腹部超音波検査で肝エコー像は正常であったが、胆嚢は視認できなかった。巨細胞性肝炎の像に一致する所見が認められ、そのほかに著明な髄外造血も認められた。乳児肝炎の既知の原因を検査した結果、血漿及び尿中胆汁酸の分析を除いて陰性であった。尿中胆汁酸はコール酸及び CDCA が超低値又は検出不能であり、7α-hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid 及び 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid が支配的であった。血漿では、コール酸は微量に検出され、CDCA は検出不能であった（表 2.7.6-32）。

コール酸（8 mg/kg/日）及び CDCA（8 mg/kg/日）による治療の開始時点は不明であった（推定 2.5 カ月齢）。6 週間治療後、顕著なそう痒症が認められ、血漿中 CDCA 濃度は 128 mmol/L となった（正常値：0.2～12.7；肝機能検査値は表 2.7.6-33）。CDCA が中止された。肝機能検査値が悪化し始め、CDCA を再導入するも悪化が続いた。患者はリンパ球増加症を示し、サイトメガロウイルスの PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）検査で陽性となった。なおも急激な悪化がみられた（プロトロンビン比 2.1）ため、肝移植紹介となった。肝移植が実施されて成功し、患者は 2 歳 10 カ月時点で良好な状態にあった。

患者 RM（女性）は、4 週齢時の検査で肝臓又は脾臓の腫大は認められなかった。血液検査は総ビリルビン 195 µmol/L（抱合型ビリルビン 155 µmol/L）、AST 680 IU/L、ALT 559 IU/L、アルカリフォスファターゼ 818 IU/L、GGT 29 IU/L（正常）、コレステロール 6 mM（正常値：1.2～4.6）であった。プロトロンビン時間及び aPTT は測定不能レベルに延長していたが、ビタミン K の非経口投与によりほぼ完全に是正された。腹部超音波検査において肝臓及び脾臓のサイズは正常で、胆嚢サイズは小さく、liver density に不規則性がみられた。肝生検で巨細胞性肝炎が示され、胆管の増加はみられず、銅又は鉄沈着の所見は認められなかった。髄外造血の亢進が認められた。新生児肝炎の原因に対する血液及び尿検査結果は、血漿胆汁酸の異常を除いて陰性であった。コール酸は正常値、CDCA は低値を示し、7α-hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid 及び 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid が検出された（表 2.7.6-32）。

本患者は 6 週齢よりウルソデオキシコール酸（30 mg 1 日 2 回）の投与を受けた。ビリルビンは若干低下し、10 週齢時には 207 µmol/L となった。10 週齢からは CDCA（10 mg 1 日 3 回）の投与が行われた。肝機能検査値に改善はみられず、肝不全を来して 19 週齢時に移植紹介となった。移植の翌日、重度の脳浮腫が発現して全反射消失となり、1 日後に死亡した（2.7.6.4.3 項）。

2.7.3.2.5.1.6　(Palermo, et al., 2008) - Human Δ⁴-3-oxosteroid 5β-reductase (AKR1D1) deficiency and steroid metabolism

この原著論文は、Δ⁴-3-oxoR 欠損症症例とそのコール酸治療について報告している。これは患者 MS として、 (Clayton, et al., 1996), (Lemonde, et al., 2003)でも取り上げられている。本研究の目的は、Δ⁴-3-oxoR 欠損症のステロイド代謝への影響を特定することにあった。

報告時点の患者の年齢は 13 歳であった。10 歳時に治療を終了した（医師の助言ではなく個人的な判断による）後も、患者は健康な状態を保っているとみられる。胆汁酸補充療法を終了して 1 年後の 11 歳時に血清胆汁酸の測定が行われた。その結果を表 2.7.3.2-11 に示す。

表 2.7.3.2-11　Δ⁴-3-oxoR 欠損症患者 1 名（MS）の血漿中胆汁酸濃度

胆汁酸	慣用名	血漿中濃度 (mM)	正常範囲（mM）
5β-胆汁酸			
5βC-3α,7α-ol	ケノデオキシコール酸	0.05	0.22–12.4
5βC-3β,7α-ol	イソケノデオキシコール酸	0.06	<0.05
5βC-3α,7β-ol	ウルソデオキシコール酸	ND	0–2.1
5βC-3α,12α-ol	デオキシコール酸	0.60	0–4.4
5βC-3α,7α,12α-ol	コール酸	ND	0.05–4.6
5α-胆汁酸（「アロ型」胆汁酸）			
5αC-3α,7α-ol	アロケノデオキシコール酸	0.26	ND
5αC-3β,7α-ol		0.32	ND
5αC-3α,12α-ol	アロデオキシコール酸	0.09	ND
5αC-3α,12β-ol		0.14	ND
5αC-3β,12β-ol		0.31	ND
5αC-3α,7α,12α-ol	アロコール酸	0.05	<0.05

C＝ コラン酸、ND= 検出不能

循環血中胆汁酸の 62%が 5α 型であった。患者は正常な成長を示しており（身長 156 cm、体重 53 kg；サルディニア人の 50 パーセンタイルに相当）、規則的な月経が 11 歳時に開始し、二次性徴は正常である。ざ瘡及び多毛症はともにみられなかった。血圧は最近 110/70 mmHg の正常値を示し、胆汁うっ滞又は黄疸の臨床症候は認められなくなっていた。肝機能検査値（トランスアミナーゼ、ビリルビン、GGT、コリンエステラーゼ）は正常であった。血中グルコース、尿酸、コレステロール、タンパク質電気泳動、血漿電解質はいずれも正常範囲にあった。血漿クレアチニンは 0.45 mg/dL（正常値：0.50～1.4）、尿素は 19.5 mg/dL（正常値：15～50）、尿中クレアチニンは 75.8 mg/dL であった。脂溶性ビタミンのビタミン A、D、E 及び K の血清中濃度はいずれも正常値にあり、吸収不良の所見は示されなかった。肝臓超音波検査で異常はみられなかった。血清コルチゾール、17-ヒドロキシプロゲステロン及び ACTH はいずれも正常範囲にあった。患者の状態は良好とみられ、使用中の薬剤はない。著者らは、この女性患者は普通胆汁酸の欠乏を 5α-H 型（又は「アロ型」）胆汁酸の合成亢進によって補償しており、この種の胆汁酸が普通胆汁酸と同様に胆汁流を活性化することで肝臓を保護したのではないかとの考えを示している。

2.7.3.2.5.1.7　(Daugherty, et al., 1993) - Resolution of liver biopsy alterations in three siblings with bile acid treatment of an inborn error of bile acid metabolism (Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency)

この原著論文は、Δ^4-3-oxoR 欠損症の患児 4 名の症例とそのうち 3 名に対するコール酸を含む胆汁酸を用いた治療について報告している。これらの患者は (Setchell, et al., 1988), ; (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Balistreri, 1995), (Balistreri, 1999), (Bove, et al., 2004)でも取り上げられている。

同胞であるこの 4 名のうち 3 名の初期の臨床経過については (Setchell, et al., 1988)、2.7.3.2.5.3.1 項に詳細を記した。本論文では、2 名の発端者（双子の兄弟）並びに第 4 子にあたるその弟の生化学的データ及び治療について記述されている。最年少の第 4 子では出生時に疾患が発現した。全患者の尿及び血清において、一次胆汁酸合成の欠損並びに異常胆汁酸の 7α-hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid 及び 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4- cholenoic acid 並びにアロ型胆汁酸の著明な高値がスペクトロメトリーにより示された。生化学的データ並びに総合的な組織像を表 2.7.3.2-12 に要約する。

治療前の肝組織像が詳細に記述されている。要約すると、死去した一番上の同胞の肝臓の剖検では、著明な巨細胞化、偽腺房様構造、肝細胞単細胞壊死及び架橋線維化が観察された。他の 3 名も同様の組織像を示し、加えて旺盛な小葉／髄外造血及び炎症所見がみられた。肝超微細構造の変化は 3 名とも、小胆栓、憩室、肝細胞毛細胆管側膜の格子様構造といった毛細胆管の異常によって特徴付けられた。

双子の 2 名は、生後 29 日に UDCA 酸単独で治療を開始して 4 日間投与後、コール酸＋CDCA に切り替えて 16 日間投与を受け、生後 49 日からはコール酸＋UDCA 投与を継続された。同胞 3 は、生後 1 週目からコール酸＋UDCA を継続して投与された。用量は本論文には提示されていないが、同じ患者に関する他の論文に 100 mg/日と示されている (Balistreri, 1991)。経口投与された胆汁酸は胆汁中及び尿中に出現した。異常胆汁酸は尿で減少し、血清中からは消失した。一連の肝生検において、肝疾患の生化学的及び臨床的特徴は徐々に消失した。本論文の執筆時点で、双子の兄弟は 5 歳、その弟は 3 歳で健康状態は良好であった。

胆汁酸の経口投与中に、臨床的及び生化学的な回復と並行して、肝細胞性胆汁うっ滞、巨細胞化及び小葉／髄外造血が消退した。双子の患者では、門脈域の線維化が軽度の状態で安定した。その弟の 8 カ月齢時の追跡生検は正常であった。その後の生検で 3 名とも肝超微細構造の変化が完全に回復したことが示された。

著者らは、尿スクリーニングでさらに 8 例の症例が発見されたと述べている。そのうち 2 名のみが生存しており、おそらくは胆汁酸による治療を受けている。しかし、本疾患の原因遺伝子が同定されたのは後日のことである (Kondo, et al., 1994), (Ueki, et al., 2008b)ため、掲載時点ではこれらの患者において遺伝的欠損の存在を確認するのは不可能であった。この 8 名の病態又は治療に関する詳細は確認できない。以上のことからみて、8 名の中には (Shneider, et al., 1994)で取り上げた NH の患者が含まれる可能性が考えられる。それらの症例についての考察は 2.7.3.2.5.2.1 項を参照のこと。

表 2.7.3.2-12 Δ[4]-3-oxoR 欠損症を有する同胞 3 名の治療による生化学的データの変化

	胆汁酸療法			総/直接ビリルビン			AST			ALT			アルカリフォスファターゼ[a]			血清胆汁酸（%オキソ胆汁酸/総胆汁酸）			尿中胆汁酸（%オキソ胆汁酸/総胆汁酸）			肝生検結果		
時点	2a	2b	3	2a	2b	3	2a	2b	3	2a	2b	3	2a	2b	3	2a	2b	3	2a	2b	3	2a	2b	3
1 週	-	-	§	85.5/85.5	102.6/119.7	273.6/188.1	103	133	293	N	N	243	N	N	*	-	-	-	-	-	-	-	-	A
4 週	§	§	CA/UDCA	342/239.4	342/239.4	307.8/239.4	106	92	238	N	N	76	N	N	*	17/52	12/37	-	92/46	75/23	-	A	-	-
7 週	UDCA, CA/CDCA	UDCA, CA/CDCA	CA/UDCA	342/188.1	393.3/307.8	34.2/17.1	167	20	54	N	59	N	N	N	*	0.2/191	0/127	-	8/40	9/70	-	–	A	-
12 週	CA/UDCA	CA/UDCA	CA/UDCA	393.3/256.5	324.9/290.7	-	139	149	-	N	N	-	416	-	-	0.2/298	0/261	-	4/136	6/201	-	I	I	-
8～9 カ月	CA/UDCA	CA/UDCA	CA/UDCA	393.3/256.5	136.8/102.6	N	74	151	63	N	N	N	884	543		-	-	-	-	-	-	F	F	N
13 カ月	CA/UDCA	CA/UDCA	CA/UDCA	393.3/256.5	171/119.7	-	74	85	-	N	N	-	541	446	*	-	-	-	8/134	4/160	-	F	F	-
15 カ月	CA/UDCA	CA/UDCA	CA/UDCA	34.2/17.1	17.1/0	-	69	65	-	N	99	-	5,883	6,770	*	-	-	-	-	-	-	F	F	-
長期	CA/UDCA	CA/UDCA	CA/UDCA	17.1/17.1	N	N	55	53	N	N	N	N	N	N		-	-	-	-	-	-	-	-	-

正常値：総/直接ビリルビン（原データから µmol/L に変換）：<30.8/<6.8 µmol/L、AST：24～47 IU/L、ALT：7～56 lU/L、アルカリフォスファターゼ：140～325 IU/L、% oxo/総胆汁酸：0/22 µmol/L、% oxo/総胆汁酸（尿）：0 µmol/L

CA/UDCA：コール酸＋ウルソデオキシコール酸（2a 及び 2b で 7 週目、3 で 1 週目に開始）、UDCA：ウルソデオキシコール酸単独：2a 及び 2b で 29 日目から 4 日間）、CA/CDCA：コール酸＋ケノデオキシコール酸（2a 及び 2b で 33 日目から 16 日間）

N：正常、A：異常な組織像、I：組織像が改善、F：軽度の線維化

a アルカリフォスファターゼの高値は骨由来分画による（ビタミン D 吸収不良）

§治療開始（2a 及び 2b では生検後）

* 転載時にデータ入手不可能

2.7.3.2.5.1.8 (Balistreri, 1991) - Fetal and neonatal bile acid synthesis and metabolism -- clinical implications

この総説論文は、先天性胆汁酸代謝異常症の臨床的影響を、一卵性双生男児 2 名の Δ^4-3-oxoR 欠損症を例にとって記述している (Setchell, et al., 1998)。この 2 名は (Setchell, K. D. R., et al., 1991) (Daugherty, et al., 1993), (Balistreri, 1995), (Balistreri, 1999), (Bove, et al., 2004)にも取り上げられている。

本論文においてこの 2 名の症例は (Setchell, et al., 1998)で報告されている症例

同じ。治療法は、コール酸と UDCA の組み合わせ（各胆汁酸を 100 mg/日）を経口液剤として投与すると要約されている。コール酸は、内因性胆汁酸合成を抑制し、Δ^4-3-oxoR 欠損下で増加した潜在的に肝毒性のある Δ^4-3-oxo-及びアロ型胆汁酸がさらに蓄積するのを防ぐために投与された。UDCA は、肝機能指標効果を改善しうる強力な催胆薬であることから投与された。胆汁酸療法下で Δ^4-3-oxo-及びアロ型胆汁酸は完全に抑制され、肝機能検査値及び毛細胆管形態の正常化も認められた。この 2 名の小児と、6 日齢に治療を開始したその年少の同胞は順調に成長している。

2.7.3.2.5.1.9 (Bove, et al., 2004) - Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review

この原著論文（総説の要素あり）では、以前に (Setchell, et al., 1988), (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Daugherty, et al., 1993), (Balistreri, 1995) (Balistreri, 1999)で報告された Δ^4-3-oxo-R 欠損症患者（同一家系の兄弟姉妹の症例も含む）でみられる肝臓の病態を取り上げている。本論文の掲載時点で、最初に Setchell 及び Daugherty が報告した患者 (Setchell, et al., 1988), (Daugherty, et al., 1993),は少なくとも 14 歳と 12 歳になっていた。

組織診断における光学顕微鏡的変化は、報告例の多くで非特異性新生児肝炎に類似している。顕著な小葉内胆汁うっ滞が主に細胞質レベルで認められるとともに、肝細胞の巨細胞化が集塊状又は小葉全体に観察され、また類洞での赤血球生成がみられた。胆汁うっ滞に伴う肝細胞の腫脹、多形性、色素沈着などの非特異的変化が顕著な部位もあればごくわずかな部位もあり、小葉の部域との関連は認められない。第一著者が直接確認した症例において、小葉間胆管は一貫して正常であり、胆管の閉塞又は減少を示す所見はなかった。1 名で小細胆管の軽度の局所的増殖及び局所的な胆管炎が認められた。このことから、小型胆管の局所的な損傷／断裂が生じていたものの、胆管の減少として認識可能な程度ではなく、また胆道閉鎖症が心配されるほど一貫した所見ではなかったものと思われる。非特異性新生児肝炎における肝臓の変化と比較した場合におそらくより懸念される所見は、門脈域周囲及び小葉内の線維化、局所的な肝細胞の腺房様配列、及び散在性の壊死肝細胞であった。前後関係を踏まえると、これらはいずれも進行性肝障害の前兆と考えられる。

著者らは、Δ^4-3-oxo-R 欠損症の適切な治療法は、欠乏している常胆汁酸のコール酸を補充することであると記しているが、初期には CDCA も使用された。このジヒドロキシ胆汁酸は肝毒性を有するため有害な作用を及ぼすおそれがあり、著者はこの種の患者に CDCA を推奨していない。蓄積した 3-oxo-Δ^4 胆汁酸に起因する肝毒性の改善には、催胆作用を有する UDCA の使用も

有用である。UDCA による治療は単剤では不十分であり、これは UDCA が正常な胆汁酸合成に対してフィードバック阻害作用を持たないためと考えられる。治療は不可逆性肝疾患の発現前に開始すれば有効とみられ、組織損傷の回復を助けるものと思われる。

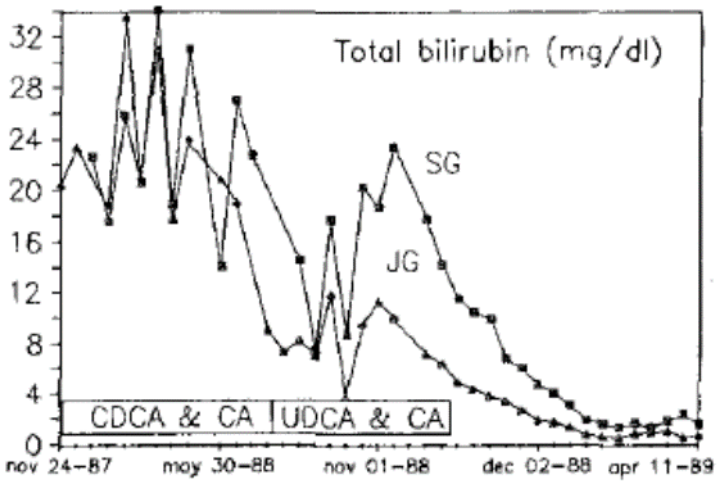
2.7.3.2.5.1.10　(Setchell, K. D. R., et al., 1991) - Oral bile acid therapy in the treatment of inborn errors in bile acid synthesis associated with liver disease

この書籍の章は、2 名（双子）の Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の症例と、両名に対するコール酸＋CDCA 併用、及びその後の CA＋UDCA による治療について報告している。これらの患者は (Setchell, et al., 1988), (Balistreri, 1991), (Daugherty, et al., 1993), (Balistreri, 1995), (Balistreri, 1999)でも取り上げられている。

本研究の目的は、特定の先天性胆汁酸合成異常症に特に関連した肝疾患の治療における経口胆汁酸療法の可能性を評価することにあった。本研究の患者 2 名の症状は (Setchell, et al., 1988),に記述されている（2.7.3.2.5.3.1 項）。本著は、治療医師期不明の CA＋CDCA（各 100 mg/日）合剤投与の成績を伝えている。数カ月後（正確な時点は明示されていないが(Daugherty, et al., 1993)に矛盾するデータあり）、CDCA は UDCA に置き換えられた。これは強力な瀉下作用のある CD コール酸が衰弱性下痢を誘発したためであった。

胆汁酸療法の開始後、異常胆汁酸の割合は有意に低下し、胆汁分泌及び外因性一次胆汁酸の抱合が起こり、血清ビリルビン値は進行性に低下して治療開始 6 カ月後には正常化するに至った（図 2.7.3.2-27）。他の肝機能検査データは提示されていない。治療中の明示されていない時点に採取された肝生検組織の組織学的検査では、毛細胆管の構造は正常化し、治療前の生検組織で観察された多量の高電子密度物質が消失しており、毛細胆管像の重要な変化が認められた。

図 2.7.3.2-27　Δ^4-3-oxoR 欠損症の双子の男児における経口胆汁酸療法の血清総ビリルビンに対する効果



CA：コール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、JG 及び SG：患者のイニシャル患者は各胆汁酸を 100 mg/日の用量で投与された。

2.7.3.2.5.1.11 (Balistreri, 1995) - Inborn errors of bile acid biosynthesis :Clinical and therapeutic aspects

この書籍の章は、Δ^4-3-oxoR 欠損症及び他の先天性胆汁酸合成・輸送障害の病態及び治療について検討している。患者 3 名の治療データがある程度詳細に報告されている。このデータについては本著の前に (Setchell, et al., 1988), (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Daugherty, et al., 1993)で報告され、本著の後にも (Balistreri, 1999), (Bove, et al., 2004)で報告されている。

(Setchell, et al., 1988), (Balistreri, 1991), (Daugherty, et al., 1993)で報告されたこれらの患者は、発端者の同胞で同様の症状を示した新生児を含め、コール酸及び UDCA による治療を受けている。用量は本著には明示されていない。検討された最初の 2 名（双子）では、直近の生検標本において門脈域の安定した軽度線維化が認められており、7 歳時点で両名の健康状態は良好である。この 2 名の弟（8 カ月齢時）も Δ^4-3-oxoR 欠損症が確認されたが、追跡生検の結果は正常であり、4 歳時点で良好な健康状態を保っている。

2.7.3.2.5.1.12 (Balistreri, 1999) - Inborn errors of bile acid biosynthesis and transport. Novel forms of metabolic liver disease

この書籍の章は、Δ^4-3-oxoR 欠損症及び他の先天性胆汁酸合成・輸送障害の病態及び治療について検討している。患者 3 名の治療データがある程度詳細に報告されている。このデータについては本著の前に (Setchell, et al., 1988), (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Daugherty, et al., 1993) (Balistreri, 1995)で報告され、本著の後にも (Bove, et al., 2004)で報告されている。

(Setchell, et al., 1988), (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Daugherty, et al., 1993)で報告されたこれらの患者は、発端者の同胞で同様の症状を示した新生児を含め、コール酸及び UDCA による治療を受けている。用量は本著には明示されていない。検討された最初の 2 名（双子）では、直近の生検標本において門脈域の安定した軽度線維化が認められたており、10 歳時点で両名の健康状態は良好である。この 2 名の弟（8 カ月齢時）も Δ^4-3-oxoR 欠損症が確認されたが、追跡生検の結果は正常であり、7 歳時点で良好な健康状態を保っている。

2.7.3.2.5.1.13 (Gonzales, 2006) - Déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires primaires : effets à long terme d'un traitement par l’ acide cholique, **英名表題**：“Hereditary defects in primary bile acid synthesis:Long-term effects of cholic acid treatment.”

この医学博士論文は、Δ^4-3-oxoR 欠損症の双子の姉妹に対する長期のコール酸治療について記述している。各患者に関するデータは (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales , et al., 2009)でも報告されている。本論文は正式な出版物にはなっていないが、主要な内容及び結論は上記の諸文献で要約されている。本項では、他文献ではおそらく紙面上の理由で提示されていないが本論文に示されている定量的データに注目する。

本論文は、両患者［本論文では K1 及び K2、表 2.7.3.2-14 では 14（J1）及び 15（J2）とされている）の詳細な症例履歴を示している。両患者の逐次的な評価により得られたデータを表 2.7.3.2-13 に要約する。

表 2.7.3.2-13 Δ4-3-oxoR 欠損症患者 2 名の逐次的評価

	年齢	CA	診察					臨床検査項目									超音波	
			W / H	HMG	SMG	J	DTR	Bili	BA	AST / ALT	GGT / AP	PT / FV	Steat	ビタミン A	ビタミン D	ビタミン E	肝	腎
患者 2 名の初期評価																		
K1	0.4	-	ND	-	-	+	+	314 / 224	4	912 / 1110	48 / 1890	66 / nd	nd	0.7	Nr	3	N	nd
K2	0.4	-	ND	-	-	+	+	313 / 217	7	966 / 1540	48 / 1540	69 / 78	nd	0.3	nd	3.3	N	nd
コール酸療法開始時（UDCA を既に服用中）の患者の評価																		
K1	0.8	-	-1 / -2	+	+	+	+	304 / 206	30	334 / 144	48	35 / 39	3.3	100	16	3.9	HSMG / HTP、腹水	N
K2	0.8	-	-1 / M	+	+	+	+	51 / 41	11	235 / 284	138	96 / 84	10.2	188	18	5.5	HMG	nd
コール酸療法開始 5 年後の患者の評価																		
K1	6.3	5.6	+1 / +0.5	+	+	-	+	8 / 0	4.7	45 / 41	29 / 270	81 / 123	1.4	Nr	nd	9.1	異形 SMG	N
K2	6.3	5.6	+1 / +0.75	-	-	-	+	4 / 0	4.9	nd / 27	13 / 253	85 / 150	1.5	Nr	nd	9.4	N	N
コール酸療法下の患者の最新の評価																		
K1	9.5	8.8	+1.5 / +1.5	+	-	-	+	8 / nd	11.6	40 / 40	22 / 292	93 / nd	nd	Nr	nd	nd	異形 SMG	N
K2	9.5	8.8	+0.75 / +0.75	-	-	-	+	6 / nd	3.9	29 / 12	12 / 228	94 / nd	nd	Nr	nd	nd	N	N

年齢（歳）、CA：コール酸療法実施期間（年）、W：体重（SD 値）、H：身長（SD 値）、HMG：肝腫大、SMG：脾腫大、HSMG：肝脾腫大、J：黄疸、DTR：深部腱反射、Bili：血清総ビリルビン（正常値：0～17）及び抱合型ビリルビン（正常値：0～5）（μmol/L）、BA：血清総胆汁酸値（正常値：< 15）（μmol/L）、AST（正常値：< 45）（IU/L）、ALT（正常値：< 40）（IU/L）、GGT（正常値：< 30）（IU/L）、AP（正常値：< 320）（IU/L）、PT：プロトロンビン時間（正常値：> 70）（%）、FV：第 V 因子（正常値：> 70）（%）、Steat：糞便中脂肪量（正常値：< 2.5）（g/24 時間）、nd：測定されず

また、治療的胆汁酸の投与に関するより詳細なデータを本論文から得ることができる（表 2.7.3.2-14）。

表 2.7.3.2-14 Δ4-3-oxoR 欠損症患者の治療的管理 - コール酸療法の詳細

	初期 1 日用量		治療の調整	現在の 1 日用量	
	mg/kg	mg		mg/kg	mg
K1	10	70	減量及び UDCA の再導入（無症候性過量投与）	6.4 +UDCA 6.4	200 +UD コール酸 200
K2	10	70	増量（フィードバックの最適化）	6.3	200

CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸

出版されたデータをさらに補完すると、1 日 10 mg/kg の 2 分割経口投与で開始されたコール酸の用量は、UDCA の併用下で徐々に増量された。患者 K2［ (Gonzales , et al., 2009)の患者 15］はこの増量とその後の UDCA 投与中止に対して忍容性を示し、有害作用なしに代謝コントールの改善が得られた。その姉妹（患者 K1/14）では、同じ 1 日用量で開始された胆汁酸療法の投与量調整に難渋した。GGT の上昇と併せて 300 μmol/L を超える血清総ビリルビン値により過量投与が示されたため、コール酸の用量を最初は減量する必要があった。その後、不良な代謝コント

ロールを改善するためにコール酸の用量は徐々に増量された。さらにその後、代謝コントロールを最適化するために UDCA が中止された。UDCA の中止後、代謝コントロールは改善したが、トランスアミナーゼ及び GGT の上昇が観察され、単剤療法は忍容性不良と考えられた。UDCA が再導入されると、GGT 値は是正され、トランスアミナーゼはほぼ正常値に維持された。それ以降、代謝コントロールはやや好ましくない状態にある。表 2.7.3.2-14 に示す現在の 1 日用量は、その後に治療の調整が行われた可能性があるため (Gonzales , et al., 2009)のデータとは異なる可能性があることに留意する必要がある。

2.7.3.2.5.1.14 (Gonzales, et al., 2018) - Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood

コール酸を経口投与した 3β-HSD 欠損症（n = 13）、Δ^4-3-oxo-R 欠損症（n = 2）患者合わせて 15 名に対し、Bicêtre のグループが 1993 年から 2007 年 8 月まで前向きに追跡調査し、2009 年に発表した (Gonzales , et al., 2009)。また、同じ患者に対しコール酸投与の前向き追跡調査を 2007 年 8 月から 2017 年まであらためて実施した文献も新たに公表された (Gonzales, et al., 2018)。

Δ^4-3-oxo-R 欠損症患者の特徴を以下表 2.7.3.2-15 に詳述する。

表 2.7.3.2-15 Δ^4-3-oxo-R 欠損症と診断された 2 名の特徴 (Gonzales, et al., 2018)

患者 a（家系）	性別	CA 投与開始時の年齢（歳）	CA 投与実施期間（年）	最終フォローアップ時の年齢（歳）	最終フォローアップ時の 1 日投与量	
					mg kg^{-1}	mg
14 (J1)	女性	0.7	20.0	20.8	7.8	400
15 (J2)	女性	0.7	20.0	20.8	7.5	400

最終フォローアップ時の年齢と、コール酸投与の追跡調査期間は、それぞれ 20.8 歳と 20 年であった。また、経口コール酸単独投与時の 3β-HSD 患者を含めた全例に対する平均 1 日用量は 6.9 mg/kg/日であった。また患者 14 は、UDCA の投与も受けていた（用量は 200 mg/日であり、3 mg/kg/日にあたる）。本例では、血清肝機能検査値を正常範囲内に保つためにこうした少量の UDCA が必要であった。

コール酸治療により、これら 2 名は長期生存が可能となり、いずれも投与 20 年の時点で自己の肝臓を有している (Gonzales, et al., 2018)。

最終評価時の身体検査所見と血液臨床検査所見による肝機能検査値（α フェトプロテイン、プロトロンビン時間、第 V 因子、アルブミン、胆汁酸、脂溶性ビタミン）は全例で正常であった。体重、身長の成長は、全例で正常範囲内であった。

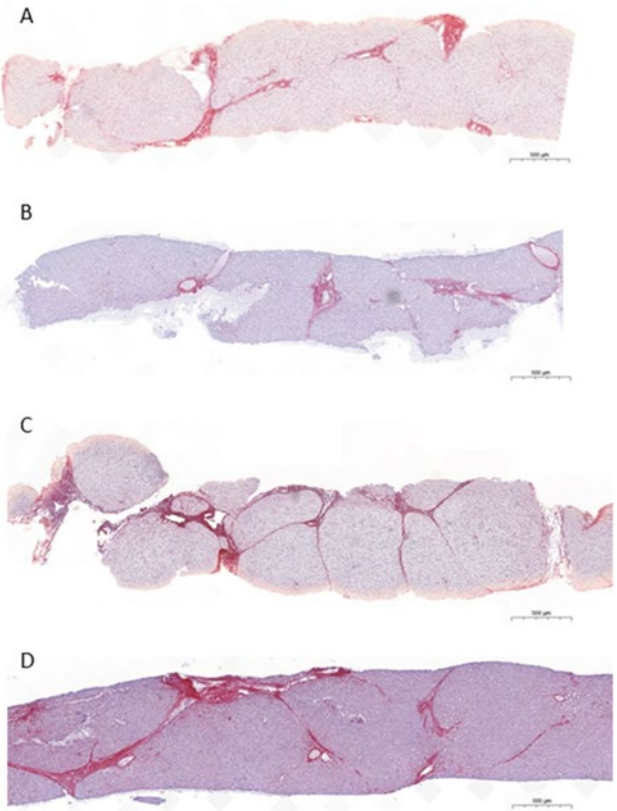
上記 2 名を対象とした長期投与試験では、肝トランスアミナーゼに対するコール酸の効果の持続が確認され、投与 20 年の時点で正常値を保っていた。

尿中胆汁酸の質量分析法によると、コール酸の投与によって非生理的な代謝産物の排泄が低量又は微量に保つことができていた。Δ^4–3-oxo-R 欠損症患者 2 名で得られた初回評価時とコール酸投与前の尿中胆汁酸全体のうち、3-oxo-Δ^4 誘導体が占める割合は平均 89%であった。これらの

非定型胆汁酸は、前報によると、約 10 年間にわたるコール酸投与時の追跡調査の最終フォローアップ時点で 30 分の 1 と大きく減少していた (Gonzales , et al., 2009)。20 年間にわたるコール酸投与時の追跡調査の最終フォローアップ時点でもこれらの非定型胆汁酸の値は同様であり、37 分の 1（1.81 µmol/mmol クレアチニン）にあたる低値を示していた（ (Gonzales, et al., 2018)の報告による)。この 2 名のコンプライアンスに問題は認められなかった。

患者 14（J)、15（J）については、肝組織像が個別に詳述されている。肝臓の超音波所見によると、患者 14 には異栄養性変化がみられたが、患者 15 は正常であった。治療を 16 年間実施した患者 14、15 の生検 2 例では、胆汁うっ滞及び炎症活性の徴候がみられなかった（図 2.7.3.2-28)。門脈圧の亢進が生じた例はなかった。

図 2.7.3.2-28 Δ⁴-3-オキソステロイド 5β レダクターゼ欠損症患者 15（A、B）並びに患者 14（C、D）でみられた長期コール酸投与時の肝臓病理所見変化



A 5.5 年間の CA + UDCA の併用療法後の肝組織学的検査。B 16 年間の CA + UDCA の併用療法後の肝組織学的検査。C 5.5 年間の CA 療法後の肝組織学的検査。D 16 年間の CA 療法後の肝組織学的検査。

20 年以上のコール酸投与後において、いずれの Δ⁴–3-oxo-R 欠損症患者でも、肝生検又はエラストグラフィーで評価した肝臓の線維化スコアに顕著な改善がみられた（表 2.7.3.2-16)。

表 2.7.3.2-16 Δ4-3-oxo-R 欠損症と診断された 2 名のコール酸投与前後の線維化スコア (Gonzales, et al., 2018)

Patient (Family)	Fibrosis score [a,b]							
	before CA	5–7.5 years with CA	7.5 - < 15 years with CA	15 - < 20 years with CA		≥20 years with CA		
14 (J1)	F4[a]	F4/F3[a] 5.5y		F3[a] 16 y		F0[b] SSI = 7.3 kPa (5.7–9.6) 20y		
15 (J2)	F3[a]	F2[a] 5.5y		F1/F2[a] 16y	F0[b] SSI = 6.4 kPa (5.4–7.8) 18y	F0[b] SSI = 6.9 kPa (6.5–7.6) 20y		

Liver fibrosis was assessed according to Metavir score in liver biopsy specimens [a], or using the following non invasive methods[b]: TE, transient elastography; SSI, supersonic shear imaging; or ARFI, acoustic radiation force impulse. The duration of cholic acid therapy at the time of the assessment of liver fibrosis is indicated below each result. £, chronic alcohol intake; +, poor compliance to cholic acid therapy. When in a patient 2 values of fibrosis score were recorded during the same time period, only the more recent value was considered to calculate the median and range values. See patients and methods section for details. CA, cholic acid

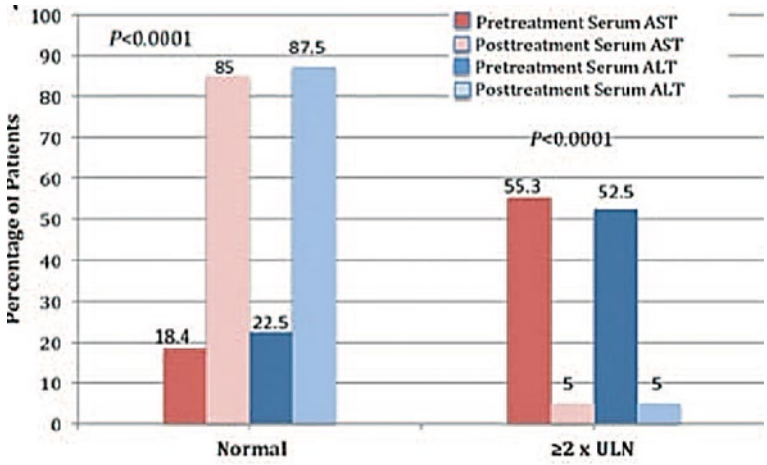
2.7.3.2.5.1.15 (Heubi, et al., 2017) - Oral Cholic Acid Is Efficacious and Well Tolerated in Patients With Bile Acid Synthesis and Zellweger Spectrum Disorders

Setchell 氏のグループで、Δ4-3-oxoR 欠損症患者 10 名にコール酸を投与する第 III 相非盲検単群試験を実施した (Heubi, et al., 2017)。本試験では、Δ4-3-oxoR 欠損症患者のコール酸開始前の年齢中央値は 3 カ月との報告であった。ただし、各患者の詳細な個別データの記載はなかった。これら 10 名の患者を、別の単独酵素欠損症（SED）44 名の患者と併せて、SED 患者群 54 名（3β-HSD 欠損症患者 35 名を含む）として解析した。しかし、ここで得られたコール酸の有効性に関する結果は、Δ4-3-oxoR 欠損症患者に対するものとみなすことができる。

上記の Δ4-3-oxoR 欠損症患者 10 名の生存率データによると、コール酸を中央値にして 145 週間（範囲：0～545 週間）単独投与したところ、6 名が生存していた。しかしながら、死亡した 4 人の患者については、全員が診断時及び治療開始時に末期肝疾患を有し、コール酸投与のかいなく悪化した。

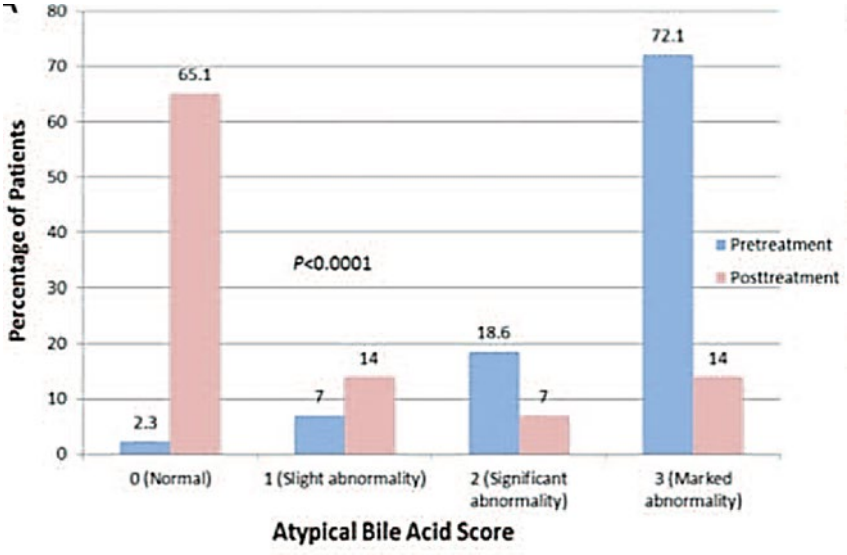
また、平均投与期間 145 週の SED 患者 43 名（Δ4-3-oxoR 欠損症患者 10 名を含む）では、コール酸の投与によって AST、ALT ともに有意に改善し（$p<0.0001$）、正常値に回復した（図 2.7.3.2-29）。

図 2.7.3.2-29 単一酵素欠損症患者（n = 43）における肝臓生化学検査値に対するコール酸投与の効果



中央値で 145 週間の CA を投与したところ、尿中胆汁酸排泄量が正常（FAB-MS スコア正常）な単一酵素欠損症患者（Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 10 名を含む）の割合が、ベースライン時の 2.3%から投与後は 65.1%に増加した。また、顕著な異常所見がみられた割合は投与後に 72.1%から 14.0%に低下した（p<0.0001）。

図 2.7.3.2-30 単一酵素欠損症患者（n = 43）の尿中胆汁酸排泄に対する投与の影響



CA で治療した Δ^4-3-oxoR 欠損症患者についての報告は他にもある（Al-Hussaini, et al., 2017), (Heubi & Setchell, 2020)。2.7.3.2.4.3.7 項、2.7.3.2.4.2.8 項を参照のこと。

2.7.3.2.5.2　他の胆汁酸を用いた治療について報告している研究

2.7.3.2.5.2.1　(Ueki, et al., 2008b)- SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency

この原著論文は、Δ^4-3-oxoR 欠損症の患児 2 名の症例と、各患者に対するそれぞれ UDCA 酸又は CDCA を用いた治療について報告している。このほかに、NH と推定される患者 4 名についての記述がある。

患者 5

在胎 39 週で自然経腟分娩により合併症なく出生した日本人女児である。出生時体重は 2770 g であった。4 週齢時に黄疸を認められ、その後 3 カ月齢時まで進行性に悪化した。黄疸は高度となり、白色便及び濃色尿がみられた。入院当初の肝機能検査値を表 2.7.3.2-17 に示す。

UDCA5 mg/kg/日投与が直ちに開始された。その後、血清ビリルビン及びアミノトランスフェラーゼ値は徐々に低下した。

一方、治療下で多量の 3-oxo-Δ^4 胆汁酸が尿中に検出された（表 2.7.3.2-18）。それ故、著者らは先天性胆汁酸合成異常症が疑われるとして一次胆汁酸療法を勧めた。患者の両親はこれを受け入れなかったため、7 カ月齢時に UDCA が 10 mg/kg/日に増量された。

11 カ月齢時点で、血清ビリルビン及びアミノトランスフェラーゼ値は正常範囲内にあったが、尿中 3-oxo-Δ^4 胆汁酸の高値は持続した。8 カ月齢時の肝生検の顕微鏡所見として、巨細胞化とともに架橋線維化及び細胆管増殖が認められた。SRD5B1 遺伝子の解析により G737A（G223E）のヘテロ接合性変異が検出された。現在、本患者は治療なしに良好な健康状態を保っている。

表 2.7.3.2-17 ヘテロ接合性 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の入院時の臨床検査データ

患者	正常値	5	6
総ビリルビン	0.3–1.5 mg/dL	11.3	16.2
直接ビリルビン	(<0.6 mg/dL	8.3	8.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	13–33 IU/L	934	1180
アラニンアミノトランスフェラーゼ	8–42 IU/L	679	878
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	10–47 IU/L	76	52
総胆汁酸	<10 mmol/L	2.7	19.8
血清アンモニア	12–66 mg/dL	116	n.d.
フェリチン	女性：4.9～96.6 ng/mL	120	n.d.
プロトロンビン活性	60–130%	43	n.d.[a]

a 患者 6 のプロトロンビン時間は 19.8 秒であった。

表 2.7.3.2-18 多量の 3-oxo-Δ^4 胆汁酸尿中排泄がみられた患者における GC-MS による血清及び尿中胆汁酸分析

患者		5-a	5-b	6-a	6-b	6-c
血清	コール酸 (%)	n.d.	1.6	n.d.	n.d.	n.d.
	ケノデオキシコール酸 (%)	n.d.	7.1	17.5	99.2	79.1
	ウルソデオキシコール酸 (%)	34.3	n.d.	8.8	n.d.	20.9
	allo-コール酸 (%)	n.d.	27.0	n.d.	n.d.	n.d.
	allo-ケノデオキシコール酸 (%)	n.d.	17.9	n.d.	n.d.	n.d.
	CA-Δ^4-3-one (%)	27.2	17.6	n.d.	n.d.	n.d.
	CDCA-Δ^4-3-one (%)	38.4	6.8	73.7	n.d.	n.d.
	その他 (%)	0.1	22.0	n.d.	0.8	n.d.
	総胆汁酸 (mmol/L)	8.5	9.8	9.2	54.9	6.1
尿	コール酸 (%)	0.4	2.1	0.1	0.2	3.6
	ケノデオキシコール酸 (%)	0.4	0.1	1.1	43.5	22.2
	ウルソデオキシコール酸 (%)	17.3	n.d.	8.2	0.2	24.7
	allo-コール酸 (%)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	allo-ケノデオキシコール酸 (%)	n.d.	0.3	n.d.	n.d.	n.d.
	CA-Δ^4-3-one (%)	64.7	87.6	51.0	18.8	7.6
	CDCA-Δ^4-3-one (%)	14.3	6.5	35.8	27.7	15.8
	その他 (%)	2.9	3.4	3.8	9.6	26.1
	総胆汁酸 (mmol/mmol Cr)	169.1	114.1	53.1	174.7	0.8

5-a：患者 5 の 8 カ月齢時［ウルソデオキシコール酸（UDCA）治療中］、5-b：患者 5 の 12 カ月齢時（UDCA 中止後）、6-a：患者 6 の 3 カ月齢時（ケノデオキシコール酸治療前）、6-b：患者 6 の 3 カ月齢時（ケノデオキシコール酸投与開始 7 日後）、6-c：患者 6 の母親、CA-Δ^4-3-one：7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid、CDCA-Δ^4-3-one：7α-hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid、n.d.：不検出

患者 6

順調な妊娠期間を経て在胎 38 週で自然経腟分娩により出生した台湾人女児で、出生児体重は 3235 g であった。2 カ月齢時に、進行性黄疸（総ビリルビン 16.8 mg/dL）を主訴として台湾大学病院に紹介された。便色は淡黄色で、出生時より存在する黄疸は最初軽度であった。入院当初の身体検査ではほとんど特記すべき所見はなく、肝脾腫大、黄疸、濃色尿とも認めなかった。入院時点の肝機能検査値は表 2.7.3.2-17 に示す。経時的テクネチウム-99m（99mTc）-DISIDA 胆道シンチグラフィでは、注入後 4.5 時間に腸管内放射能が観察された。GC-MS による胆汁酸分析及び SRD5B1 遺伝子の解析後、CDCA（12 mg/kg/日）による一次胆汁酸療法が詳細不明の時点に開始された。多量の 3-oxo-Δ^4 胆汁酸が尿中に検出された（表 2.7.3.2-18）。SRD5B1 遺伝子に C217T（R50 stop）のヘテロ接合性変異が同定された。

CDCA 投与開始 1 カ月後、総ビリルビン及び ALT 値はそれぞれ 17.9 mg/dL 及び 342 IU/L から 9.7 mg/dL 及び 235 IU/L に低下した。CDCA 治療は出版時まで継続されていた。5 カ月齢時の肝生検の顕微鏡所見として、患者 5 の所見と類似した線維化を伴う巨細胞化が認められた。残念ながら、患者はその後肝機能が悪化し、肝移植に備えて台湾大学病院に入院となった。

患者 5 及び 6 ともその親は肝機能障害を有さず、健康状態は良好であった。ただし、患者 6 の母親では、尿中の総胆汁酸量に占める 3-oxo-Δ^4 胆汁酸の割合が高かった（23.4%）（表 2.7.3.2-18）。この母親の肝機能検査値は AST（17 IU/L）、ALT（7 IU/L）、総ビリルビン（0.4 mg/dL）、GGT（7 U/L）と正常であった。GGT 値は極めて低かった。

本論文の著者らは、患者 5 及び 6 はともに SRD5B1 遺伝子にヘテロ接合性変異を有するが、肝機能障害を伴う胆汁うっ滞は乳児期に限られる可能性があると述べている。患者 5 は実際、一次胆汁酸補充療法なしに良好な経過を示した。患者 6 の母親に肝機能障害がみられないように、本症における肝機能障害を伴う胆汁うっ滞はその後徐々に改善する可能性がある。新生児の胆汁酸代謝は成人とは異なることから、新生児期には Δ^4-3-oxoR が必須である可能性が考えられる。健康な正規産児において、著者らはその新生児期初期に、尿中総胆汁酸に占める 3-oxo-Δ^4 胆汁酸の割合が高いことを見出している。これは、Δ^4-3-oxoR が最初は未成熟なことを含む正常な胆汁酸代謝の発達を反映している。SRD5B1 遺伝子にヘテロ接合性変異を有する患者では、肝機能障害を伴う胆汁うっ滞が新生児期に発現するも、後に軽快することがありうる。他方、同じ患者が患者 6 のように重症化することも想定しうる。

著者らはさらに、SRD5B1 遺伝子のヘテロ接合性変異を有する患者が、他の遺伝子の変異を有する可能性にも言及している。付言すべきこととして、著者らは、SRD5B1 遺伝子の同定された変異とは反対側の染色体のコード領域外に変異が存在する可能性を排除していない。

2.7.3.2.5.3 未治療患者について報告している研究

2.7.3.2.5.3.1 (Setchell, et al., 1988) - Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency described in identical twins with neonatal hepatitis.A new inborn error in bile acid synthesis

この原著論文は、Δ^4-3-oxoR 欠損症の患児 2 名の症例について報告している。

症例は互いに血縁関係にない両親からの一卵性双生男児 2 名（イニシャル SG 及び JG）であり、出生時に胆汁うっ滞性黄疸がみられた。黄疸、白色便及び濃色尿が出生当日に認められた。初期の肝機能検査では両名で総ビリルビンが 5～7 mg/dL、抱合型ビリルビンが 5～6 mg/dL であった。血清アミノトランスフェラーゼは正常又は軽度高値にとどまっていた［血清 AST 103～133 IU/L（正常値：27～47 IU/L）、血清 ALT 32～36 IU/L（正常値：7～56 IU/L）］。血清アルカリフォスファターゼは正常範囲にあった。先に生まれた同じ臨床歴を持つ 1 名の同胞は、肝不全により 4 カ月齢で死亡していた。

黄疸は進行性に悪化し、両児とも成長不良で 3 週齢時に著者らの施設に紹介された。双子は高度の黄疸を呈しており、身長、体重及び頭囲は同年齢の 5 パーセンタイル値又はその直下にあった。両名とも肝臓のサイズは小さく（縦径 4 cm、肋骨縁で肝辺縁が触知される）、脾臓は触知しなかった。総ビリルビンは 20～24 mg/dL、直接ビリルビンは 14～15 mg/dL、血清アミノトランスフェラーゼ及びアルカリフォスファターゼは軽度高値であった。プロトロンビン時間は 13～15 秒に延長した。GC-MS による胆汁酸分析で 7α-hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid 及び 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid が検出された。量的には尿中総胆汁酸の 75～92%、血清総胆汁酸の 12～17%がこの 2 種で占められた。空腹時血清胆汁酸濃度は 37 μmol/L 超で、CDCA が大部分を占めたが、かなりの量のアロ型（5α-H 型）胆汁酸（約 30%）が存在した。胆汁中胆汁酸濃度は 2 μmol/L 未満で、その組成は CDCA、allo-CDCA 及び allo-コール酸から成っていた。

肝生検により、肝細胞の巨細胞化及び偽腺房形成による著明な肝小葉の不整、肝細胞性及び毛細胆管性胆汁うっ滞、軽微な髄外造血並びに小葉及び門脈域のわずかな細胞浸潤が認められた。電子顕微鏡で観察した毛細胆管は小さく、スリット状の構造が時折みられ、微絨毛はほとんど認

められなかった。毛細胆管周囲の細胞質及び毛細胆管腔内に様々な量の高電子密度物質が観察された。

2.7.3.2.6　オキシステロール 7α水酸化酵素（CYP7B1）欠損症を対象とした研究報告

2.7.3.2.6.1　(Setchell, et al., 1998)- Identification of a New Inborn Error in Bile Acid Synthesis :Mutation of the Oxysterol 7α-hydroxylase Gene Causes Severe Neonatal Liver Disease

本症例報告は、ヒトにおけるオキシステロール 7α-ヒドロキシラーゼ（CYP7B1）欠損を初めて取り上げたものである。本症例は、最初に UDCA を投与し、その後コール酸を投与した。

1) ベースライン特性

ヒスパニック系男性、10 週齢。黄疸、重度の胆汁うっ滞、肝硬変、肝臓の合成機能障害を認めた。

- ベースライン時の臨床検査値は、AST が 440 IU/L、ALT が 160 IU/L、GGT が 14 IU/L、総ビリルビンが 8.4 mg/dL、プロトロンビン時間 41 秒、血中アンモニアが 37 mmol/L であった。また、血清 GGT は 14 IU/L、コレステロールは 101 mg/dL であり血算（CBC）は正常であった。
- 肝組織像では、結節、肝硬変、門脈炎症を伴う広範な門脈線維症が認められ、髄外造血もみられた。高解像度の生検像では、多核巨細胞の形成と毛細胆管の胆汁うっ滞がみられた。
- 肝胆道シンチグラフィでは、肝クリアランスが遅延しており、胆汁排泄が認められなかった。
- 試験開腹によると、肝臓は腫大しており、硬く、緑色であった。
- 腹部超音波検査では胆嚢が小さく、総胆管嚢胞、胆管拡張は認められなかった。また、両側性に腎臓の腫大が認められたが、水腎は認められなかった。

2) IEBAS の診断

尿と血清をシンシナティに送付し、胆汁酸合成障害のための検査を行ったところ、尿中胆汁酸が高値を示し、不飽和胆汁酸である monohydroxy-cholenoic acids の硫酸抱合体とグルクロン酸と硫酸の二重抱合体がみられた一方で、一次胆汁酸はみられなかった。GC-MS 分析によって、肝臓で主に合成されている胆汁酸は 3β-hydroxy-5-cholenoic acid と 3β-hydroxy-5-cholestenoic acids であり、全血清胆汁酸の 96%を占めることが確認された。27-hydroxycholesterol の値は通常の 4,500 倍以上であった。

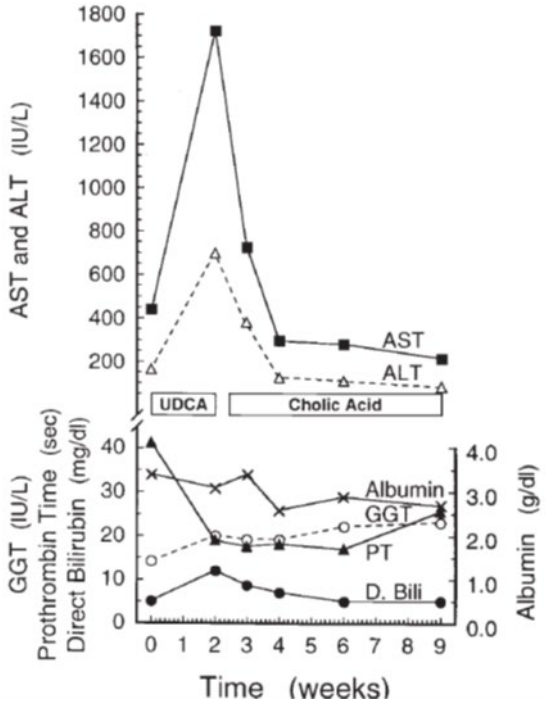
生化学的所見は 7α-水酸化の低下と一致しており、肝毒性を持つ不飽和の一水酸化胆汁酸の蓄積が生じていた。本症例では、肝ミクロソームのオキシステロール 7α-ヒドロキシラーゼ活性がみられなかった。本症例には、CYP7B1 の短縮型不活性化変異がホモ接合でみられた。

3) 治療

患者に対する当初の治療は、中鎖トリグリセリドを含む調製粉乳の投与、脂溶性ビタミンの補給投与、UDCA（15 mg/kg/日）の投与とした。UDCA の投与は、血清ビリルビンとアミノトランスフェラーゼの著しい増加がみられたため 10 日後に終了した。

オキシステロール 7α-ヒドロキシラーゼ欠損症による IEBAS の診断を下した後に、コール酸の経口投与（15 mg/kg/日）による治療を開始した。治療中の患者の血清臨床検査値を図 2.7.3.2-31 に示す。ALT と AST はベースラインと比較してわずかに低下したものの、コール酸治療 49 日時点では臨床効果はなく、肝機能の悪化が続いた。

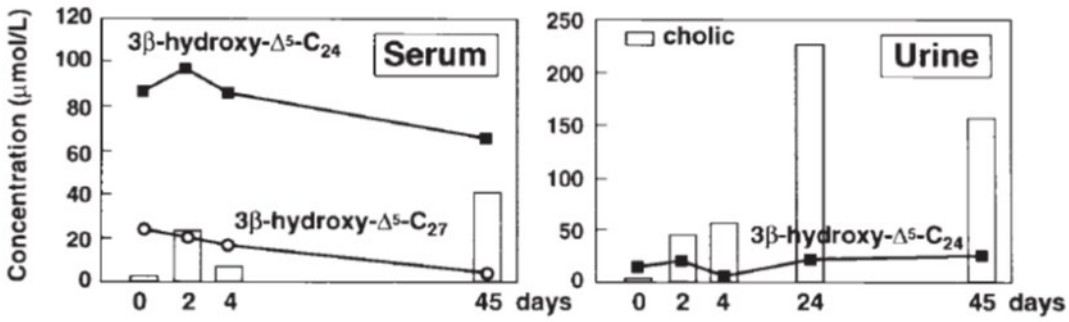
図 2.7.3.2-31 AST, ALT、直接ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間の血清中濃度推移



(Setchell, et al., 1998)による UDCA 投与（15 mg/kg/日）、CA 投与（15 mg/kg/日）を経て受診 9 週間後の肝移植時に至るまでの臨床検査データを示す。初期にプロトロンビン時間が長くなっているが、これは非経口のビタミン K 注射の効果による。脂溶性ビタミンの補給は治療期間を通して続けた。

投与 2、4、24、45 日目の尿と血清中の胆汁酸プロファイルはベースライン時と同様のものに加えて、外因性のコール酸がみられた（図 2.7.3.2-32）。3β-hydroxy-5-cholenoic acid と 3β-hydroxy-5-cholestenoic acid の濃度はわずかに変化した。体重の増加不良、進行性の肝脾腫、低アルブミン血症、凝固障害が報告された。本症例は、生後 4.5 カ月時に死体肝移植を受けたものの、移植後 9 日目に急性同種移植片拒絶反応を起こし、20 日後に脳浮腫で死亡した。結論としては、内因性胆汁酸合成をフィードバック阻害によってダウンレギュレーションする効果はコール酸にないということであった。しかし、他の IEBAS で用いた経験から考えると、コール酸の投与開始が遅すぎて、患者の肝不全が回復不可能であった可能性がある。

図 2.7.3.2-32 3β-hydroxy-5-cholenoic acid, 3β-hydroxy 5 cholestenoic acid, コール酸の尿中及び血清中濃度に対する CA 投与の効果



(Setchell, et al., 1998)による

2.7.3.2.7　脳腱黄色腫（CTX）を対象とした研究報告

2.7.3.2.7.1　(Mandia, et al., 2019) - Cholic acid as a treatment for cerebrotendinous xanthomatosis

多施設後向き研究をフランスとベルギーで実施し、CTX の診断を受けてからコール酸を 750 mg/日の用量で投与された患者 12 例（男性 6 例、11 家系）を組み入れた（ただし、3 例は例外であり、それぞれ 500 mg/日、550 mg/日、600 mg/日で投与した）。投与期間は平均で 798 ± 377 日（145～1311 日）であった。

一部の患者はコール酸の投与前に CDCA の投与を受けていたことから、2 群のサブグループを設定した。

1)　治療未経験者群（n = 7）：CDCA の投与を受けていない 5 例と CDCA からコール酸への切り替えに伴う空白期間が 100 日以上ある 2 例

2)　治療経験者群（n = 5）：コール酸の投与前に CDCA を受けており、切り替えに伴う空白期間が 10 日以内の者

コール酸前に CDCA を投与していた患者について、コール酸に切り替えた理由はいずれも CDCA の供給困難によるものであった。ただし 1 名（患者 7）は例外で、CDCA の投与によって有害事象が生じたためコール酸に切り替えた。

臨床経過の詳細を表 2.7.6-36 に示した。全体を通じて、いずれの症例でもコール酸の投与によって臨床症状の状態に改善又は安定が得られたが、2 例には脳 MRI 画像で小脳の空胞変性がみられた。歩行障害と認知障害の改善がみられる例が多かった。一方で黄色腫と末梢神経ニューロパチーの変化は投与時にみられなかった。行動障害は 2 例で「悪化」と報告されたが、この評価は介護者の主観による印象のみに従って行われたものである。

血清コレタノールは、治療未経験者群（n = 7）では平均期間 899 ± 411 日（225～1311 日）にわたるコール酸の投与によって血清コレスタノール平均値が 10.13 ± 5.26 から 1.41 ± 0.99 へと明確かつ有意に低下した（図 2.7.6-21、平均減少率 86.08%、p = 0.028）。治療経験者群（n = 5）では、CDCA の投与によってコレスタノールが低値を示した（0.68 ± 0.37）。これはコール酸への切り替え後も安定していた（0.5 ± 0.02、p=0.068）。なお平均追跡調査期間は 725.67 ± 228.67 日で

あった。治療経験者群の 1 例（患者 11）については、CDCA 投与時のコレスタノール濃度が不明であるが、治療前後でコレスタノール濃度を比較したところコール酸投与時に大きな低下がみられた（CDCA 投与を 1305 日行い、その後コール酸投与を 132 日行った際の低下割合が 94.65%であった）。

肝機能パラメータは、1 例（患者 10）には AST と ALT の軽度上昇がみられた（これらは CDCA 投与時にすでにみられた）。1 例（患者 8）では、CDCA 投与時にわずかに上昇していた肝機能検査値がコール酸の投与で正常値に回復した。1 例（患者 7）は、トランスアミナーゼの高値（ALT が正常値の 4.7 倍、AST が正常値の 2 倍）が続いたことにより CDCA からコール酸に切り替えたが、コール酸投与時のトランスアミナーゼ値は正常であった。

研究対象例のうち 2 名を除く 10 名で治療経験を問わず、コール酸投与時に状態の安定又は明確な改善が得られた。コール酸の投与は、CTX の治療として、特に CDCA による副作用が生じた患者に適応可能であるという結論であった（2.7.6.5.2 項）。

2.7.3.2.7.2　(Waterreus, et al., 1987) 及び (Koopman, et al., 1988a)

これらの 2 件の公表文献はともに、CDCA を投与した 13 例とコール酸を投与した 8 例（単独投与が 2 例、併用投与が 6 例）を含む同一のオランダ人 CTX 患者 20 名に対する症例集積報告となっている。

本疾患の発症は 20～30 代にみられた。検査時の臨床像として以下の症状のうち複数が含まれた。白内障（n = 19）、腱の黄色腫（n = 17）、知能退行（n = 14）、錐体路症状（n = 13）、小脳症状（n = 12）、てんかん（n = 8）。また、精神遅滞が 16 名に観察された。

CT スキャンによると、16 名中 8 名で小脳に低吸収域がみられたが、この所見と小脳症状との相関はあまりなかった。脳波は 1 例を除き全例異常であった。

治療開始時よりコール酸を投与した者は 2 名、UDCA 又は CDCA からコール酸に切り替えた者は 6 名であった（副作用により当初の CDCA 投与から切り替えた 1 名を含む）。

CDCA の投与によって、脳波所見と生化学検査値の異常は正常へと回復したものの、臨床徴候は正常に回復しなかった。コール酸投与 1 年時の臨床検査値と臨床所見は CDCA 投与 1 年時と同様であった。胆汁アルコールの尿中排泄が急速に低下したのに加え、血清中のコレスタノール/コレステロール比の比較的緩やかな低下が報告されたが、客観的な臨床状態改善はみられなかった。患者コホートは 30～40 代であり診断が非常に遅かったため、ステロールの蓄積により臨床症状の回復は既に不可能であった可能性があると考察し、早期診断の重要性が強調されている（2.7.6.5.1 項）。

2.7.3.2.7.3　(Clayton, et al., 1995)及び (Clayton, et al., 2002)

上記 2 件の公表文献は共に、CDCA とコール酸併用投与を受けた同一の男性 CTX 患者に関する症例報告である。CTX 患者集団の過去の病歴に対するレビューには、本症例報告を用いている。

1) ベースライン時の背景情報、臨床像、生体所見、MRI 所見

患者に黄疸と肝腫大があることが 7 日齢時に判明した。臨床検査を 9 週齢時に実施したところ、トランスアミナーゼ上昇（AST 575 IU/L）とアルカリフォスファターゼ上昇（ALP 1590 IU/L）を伴う抱合型高ビリルビン血症が認められたが、GGT は 38 IU/L と正常であった。コレステロールも 6.3 mmol/L と高値であった。肝生検では、巨細胞を伴う非特異的肝炎に加え、限局性の架橋性壊死が数か所にみられた。また、顕著な炎症性浸潤と非常に顕著な胆汁うっ滞が認められた。抱合型ビリルビン値が高く、生検で胆汁うっ滞像がみられた患児に対する臨床検査では、血漿中の CDAC 並びにコール酸濃度の高値も認められた（Clayton et al 1995）。

尿検査によると、胆汁アルコールのグルクロン酸抱合体の尿中排泄増加が強くみられた。

2) 治療時の臨床経過

当初プレドニゾロンを投与したところ、ビリルビンと AST がわずかに上昇し続けた。また、0.37 歳時に CDCA（10 mg/kg）の投与を開始したところ、ビリルビンと ALP が 2 倍に上昇した。CDCA を 2.5 週後に中止したのち、0.47 歳時より再開した (Clayton, et al., 1995)。その後 0.49 歳時に投与する胆汁酸を CDCA（5 mg/kg/日）とコール酸（5 mg/kg/日）との併用に変更した。以降、着実な改善が認められた。CDCA とコール酸の併用することで、ビリルビン値と AST 値が徐々に正常値へと回復した（図 2.7.3.2-33）。

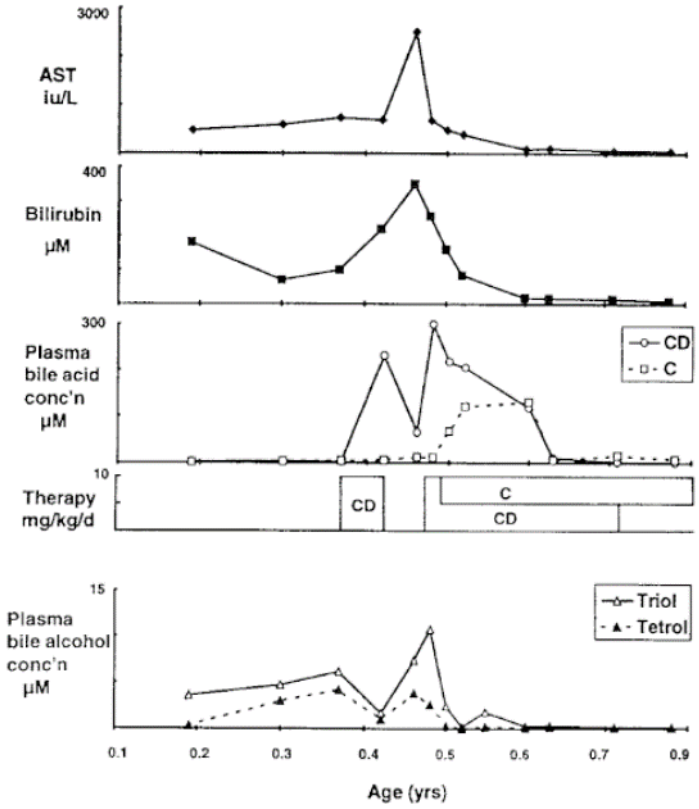
肝臓の組織像を 0.52 歳時に検討したところ、胆汁うっ滞と門脈炎を伴う肝硬変が肝臓の組織像でみられた。これは、肝機能検査値の悪化と関連していた。

ビリルビン、AST、ALT の軽度上昇がみられたことを受けて、1.15 歳時にコール酸用量を 8 mg/kg/日に増量したところ、肝機能パラメータは再び改善した。

1.25 歳時から 11 歳まで、無症状で経過した。黄疸、慢性肝疾患所見、肝腫大、脾腫はなかった。また、神経発達上の問題もなく、黄色腫、白内障もみられなかった (Clayton, et al., 2002)。コール酸の投与は 40 mg、1 日 2 回の用量で継続した。

11 歳時に、尿中並びに血清中にコラノイドを含むプロファイルがみられるようになった。これは、CTX 患者でみられるパターンとよく類似している。CYP27A のホモ接合性変異が確認され、CTX の診断が下された（2.7.6.5.3 項）。

図 2.7.3.2-33 CDCA とコール酸による併用投与時の肝臓臨床検査値と血漿中コラノイド濃度



注： (Clayton, et al., 1995)による。CA を C、CDCA を CD、CD として示す。また、5β-cholest-24-ene-3α,7α,12α-triol を Triol、5β-cholestane-3α,7α,12α,25-tetrol を Tetrol と表記する。

2.7.3.2.7.4 (von Bahr, et al., 2005) - Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy

本文献は、UDCA を投与した後に CA を投与して治療した男性 CTX 患者の症例報告である。

治療前の臨床像

患児は生後 6 週時に黄疸と抱合型高ビリルビン血症が続いたため入院となった。来院時、プロトロンビン値が正常値の 40%であり、ビタミン K を静脈内に投与してもこれが改善しなかったことから肝細胞機能障害が疑われた。また、血清 ALP の顕著な高値がみられたものの、GGT 値は、疾患の全経過を通じて正常値を維持した。その後肝生検や開腹検査を経て、生後 3 カ月の時点で、CTX の診断が確定した。

治療として当初脂溶性ビタミンと UDCA を投与した。CMV 感染症に対してガンシクロビルを 4 週間静脈内投与した。その後 PCR 検査をしたところ、白血球中に CMV の DNA は検出されなかった。尿検査（UDCA 投与開始前に採取した尿）の結果が得られた時点（生後 3 カ月）でコール酸投与を開始した。しかし、すでに肝不全を発症しており、生後 3.5 カ月時には死体肝移植のリストに掲載された。

MARS（molecular absorbent recirculating system）の使用、血液透析、人工呼吸などの集中治療を行ったが、患者は適切なドナー臓器を得られることなく 4 カ月時に多臓器不全により死亡し

た。ウイルス感染及びCTXの代謝異常による複合的な影響のために急速進行性の重度肝不全が生じた可能性があるとする結論となっている。

2.7.3.2.7.5 (Pierre, et al., 2008) - Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy

本文献は、コール酸を投与されたCTX患者の同胞2名に関する報告である。

1) 患者A

患者Aは初発症例である。出生直後に原因不明の新生児黄疸を発症した。生後3カ月時に肝臓専門科に移り、臨床検査の結果、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、アスパラギン酸トランスフェラーゼ、アルブミン及びγ-グルタミルトランスフェラーゼの著明な高値が認められた。凝固能は正常であった。肝生検の結果、ピースミール壊死と中等度の線維化を伴う慢性活動性肝炎の所見が得られた。

ビタミン、UDCA、栄養剤の投与を開始した。この結果、黄疸は生後5カ月までに自然消失し、肝機能は8カ月までに正常化した。

尿中胆汁酸を陰性イオンFAB-MS分析、遺伝子変異解析の結果、CTXと診断された。

患児は1歳時に、全身性強直間代発作を1回認めたが、脳波、脳MRI、眼科検査はすべて正常であった。患児に対して、14カ月齢時にコール酸（15 mg/kg）の投与を開始したところ、生化学所見に対する効果が良好であった。またこれと同時に尿をFAB-MSで追跡調査したところ、尿中の胆汁アルコール排泄量が顕著に減少していた。また、けいれん発作が再発することはなかった。

患児は8歳時点で、黄色腫や白内障がなく、臨床状態は正常であった。改めて脳MRI画像が撮像されたが、正常な状態を維持していた。肝機能の臨床検査値も正常範囲内であった。患児には発達の遅滞がみられ、特に言語能力において顕著であったが、改めて評価するごとに良好な経過をたどっており、患児の年齢からみた平均低値を維持している。

2) 患者B

患者Aの1年後に生まれた妹である。出生後の検査では、患者Aと同様の尿中胆汁酸のプロファイルが示され、DNA分析でも同様の変異が確認された。

確定診断後5カ月齢時にコール酸投与を開始した。本症例では黄疸はみられず、肝機能はずっと正常を維持できた。また、発達について繰り返し検討したところ、3歳時には、運動能力に比べて言語能力の遅れがみられたが、これは改善された。

脳MRIを7歳時に撮像したところ正常で、患児の年齢からみて平均低値であった。

2.7.3.2.8　α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症を対象とした研究報告

2.7.3.2.8.1　(Setchell, et al., 2003) - Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanoic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy

AMACR 欠損症に対してコール酸を投与した文献は、本症例報告が唯一確認できたものである。

1) ベースライン特性

報告対象患者は、2 週齢のアフリカ系アメリカ人女児で、凝固障害、ビタミン D 及び E の欠乏、軽度の胆汁うっ滞性肝疾患がみられた。胆汁、尿、血清中の（25R）コレスタン酸異性体とプリスタン酸が高値であり、AMACR 欠乏症と診断された。受診時の血清 AST が 114 IU/L、ALT が 59 IU/L、GGT が 273 IU/L、血清総ビリルビンが 3.5 mg/dL（直接ビリルビン 2.0 mg/dL）であり、いずれも高値であった。腹部超音波検査は正常であった。また、身体検査の結果特記事項はなかったが、軽度の強膜黄疸が認められ、また直腸検査によって出血が肉眼で確認された。凝固障害がみられたが、ビタミン K の筋肉内投与によって回復した。

FAB-MS によるベースラインの尿検査を 7 週齢時に実施したところ、テトラヒドロキシコレスタン酸（C27）異性体の極性を有するタウリン抱合体が患児から高値で検出された。これは、ペルオキシソームによる β-酸化の障害に特徴的な所見であった。

肝機能の臨床検査を 10 週齢時に実施したところ、血清 AST が 83 IU/L、ALT が 106 IU/L、ALP が 326 IU/L、総血清ビリルビンが 0.3 mg/dL（直接ビリルビンは 0.2 mg/dL）を示した。脳波は正常であった。脳 MRI は、両側の中心前回と中心後回のミエリン形成がやや不十分であることを除けば、年齢からみて正常であった。

本症例には、AMACR の不活性化変異がホモ接合でみられた。患者はコール酸の経口投与（15 mg/kg/日）と脂溶性ビタミンの補給投与を開始した。

2) コール酸投与時の臨床経過

ほぼ 8 カ月間コール酸を経口投与した 10 カ月齢の時点で尿の FAB-MS 分析を行ったところ、C27 胆汁酸の排泄が完全に抑制された。また、初回の尿検査時と比較して、胆汁酸の排泄が無視できるほど少なかったことから、胆汁うっ滞からの回復が明らかであった（図 2.7.3.2-34）。コール酸の経口投与による治療に対するこうした生化学所見の効果は 7 年以上続いた。コール酸の投与を一時中断していた 7.5 歳時に尿中胆汁酸を検討したところ、再びコレスタン酸がみられるようになった。また、胆汁中の総胆汁酸濃度は再び低下し、胆汁酸種としてコレスタン酸が大部分を占めるようになった。

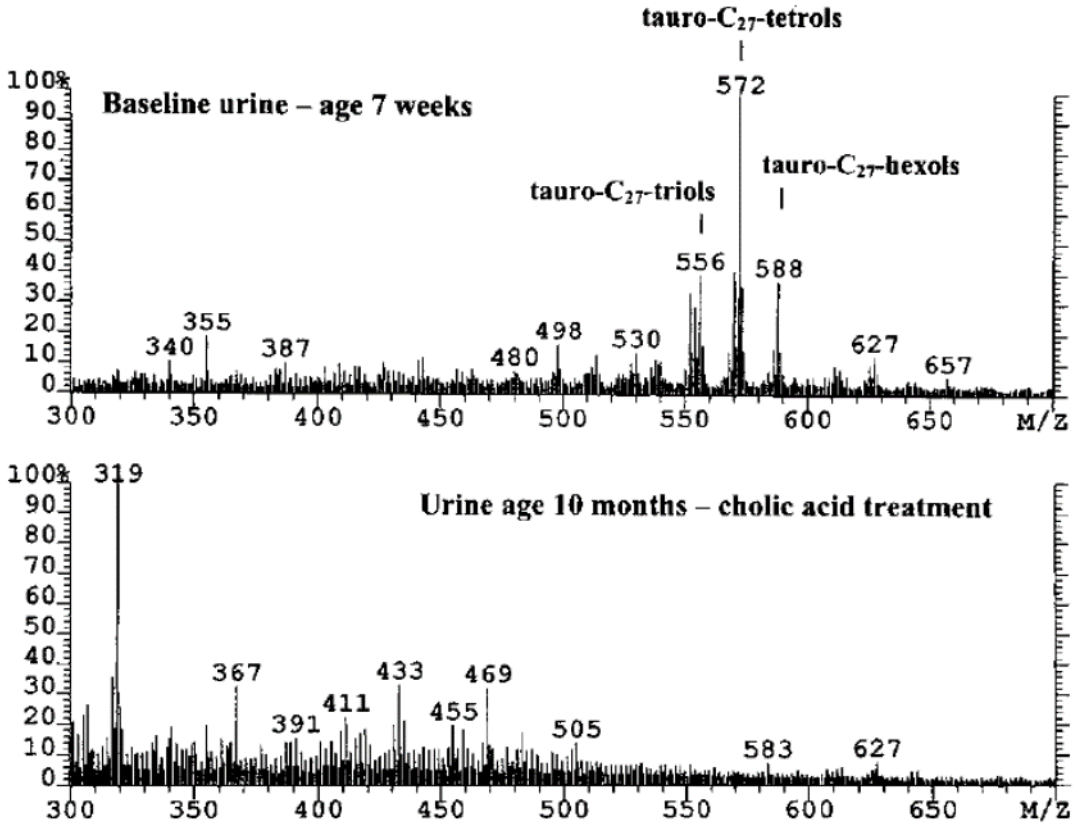
肝組織像を 10 週齢時に検討したところ、巨細胞化、好酸球性の肝細胞壊死の散在、中等度の胆汁うっ滞が認められた。また、追跡調査として肝生検をコール酸投与約 8 カ月時点となる 10 カ月齢時に実施したところ、肝細胞性の胆汁うっ滞がごくわずかであったほか、巨細胞の形成が著しく減少していた。また、線維化もなかった。

こうした効果とあわせて、血清の肝機能検査値が正常に回復し、以降繰り返し測定しても正常値が維持された。また脂溶性ビタミンが、さらなる補給の必要なしに正常値を維持できた。コー

ル酸投与のみの治療でその後の経過は良好であり、一度尿路感染症と好中球減少症のため入院したが、回復した。コール酸の投与（15 mg/kg/日）を継続していた頃の 7.5 歳時では、患者の健康状態が良好であった。このときの臨床検査によると、血清値は、AST が 68 IU/L、ALT が 7 IU/L、ALP が 329 IU/L、GGT が 23 IU/L、総血清ビリルビンが 0.5 mg/dL（直接ビリルビンは 0 mg/dL）であった。神経症状、肝症状は認めなかった。

結論によると、報告対象の AMACR 欠損症患者では、コール酸投与によって尿中にコレスタン酸がみられなくなり、肝機能と脂溶性ビタミン値が正常に回復したうえ、神経疾患の所見も認められなかったとされた。また、AMACR がプリスタン酸代謝に関与していることから、AMACR 欠損症患者で後に成人で生じるとされる感覚性運動性ニューロパチーを予防するために、フィタン酸とプリスタン酸を食事によって制限したほうが賢明であると勧告した。

図 2.7.3.2-34 コール酸治療前後の患児でみられた尿の FAB-MS 所見



治療前（上図）として 7 週齢時の質量スペクトル所見を示す。主に m/z が 572 のイオンがみられた。これは、テトラヒドロキシコレスタン酸（C27）異性体の極性が高いタウリン抱合体の排泄を反映していた。また、m/z 556 と m/z 588 のイオンが強く現れた。前者はトリヒドロキシコレスタン酸のプロトン脱離分子イオンに、後者ペンタヒドロキシコレスタン酸のプロトン脱離分子イオンに対応している。投与後（下図）として CA を 8 カ月投与した 10 カ月齢時の所見を示す。初回の尿検査と比較して、胆汁酸の量は無視できる程度に低かった。
(Setchell, et al., 2003)による

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的特徴

2.7.3.3.1.1.1　3β-HSD 欠損症

1)　国内第 III 相試験

3β-HSD 欠損症欠損症患者の人口統計学的特徴を表 2.7.3.3-1 に示した。

表 2.7.3.3-1 3β-HSD 欠損症欠損症患者の人口統計学的特徴

被験者	性	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	発症時年齢 (歳)	罹病期間 (月)
被験者2*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
被験者3*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2)　市販後安全性試験

評価可能患者[redacted]例のうち[redacted]例が 3β-HSD 欠損症患者、[redacted]例が Δ^4-3-oxoR 欠損症患者であった。ほとんどの患者は Bicêtre グループの患者集団に属していたため、一部の患者は公開文献 (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)で既に報告されている可能性がある。

性別の分布は等しく（男性：51.4%）、主に 2000 年以前に出生していた（48.6%）。大半の患者（62.9%）はフランスの施設で治療を受けていた。出生から 1 年以内に診断を下されていた患者は 36.4%、1～3 歳時及び 3 歳以降に診断を下されていた患者はそれぞれ 21.2%及び 42.7%であった（3β-HSD 欠損症患者及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の集計結果）。

3)　外国人を含む研究報告

3β-HSD 欠損症欠損症として報告された症例の人口統計学的特徴を表 2.7.3.3-2 に示した。

表 2.7.3.3-2 3β−HSD 欠損症として報告された症例の人口統計学的特徴

患者	発症時の月齢	性別	出身	分子的欠損	コール酸開始時の年齢（歳）	死亡/肝移植時の年齢	文献
1 (A)	4	男性	ポルトガル	Exon 6 c.1024delT, p.F342SfsX74	4.4	--	(Jacquemin, et al., 1994); (Cheng, et al., 2003); (Gonzales, 2006); (Gonzales , et al., 2009)
2 (B)	1	女性	チリ	Exon 2 c.292insC, p.P98PfsX5	4.9	--	(Jacquemin, et al., 1994); (Cheng, et al., 2003); (Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
3 (C)	47	女性	ポルトガル	Exon 1 c.16C>T, p.Q6X	8.3	--	(Jacquemin, et al., 1994); (Cheng, et al., 2003); (Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
4 (D1)	6	女性	イタリア	Exon 2 c.292insC, p.P98PfsX5	4.8	--	(Jacquemin, et al., 1994); (Cheng, et al., 2003); (Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
5 (D2)	6	女性	イタリア	Exon 2 c.292insC, p.P98PfsX5	0.7	--	(Jacquemin, et al., 1994); (Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
6 (E1)	11	男性	フランス	スプライス部位 Intron 5 c.695-1G>A 及び	5.8	--	(Jacquemin, et al., 1994); (Cheng, et al., 2003); (Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
7 (E2)	9	女性	フランス	スプライス部位 Intron 2 c.322+1G>T	13.6	--	(Jacquemin, et al., 1994); (Cheng, et al., 2003); (Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
8 (F)	21	男性	フランス （ローマ）	Exon 4 c.439G>, p.E147K	2.3	--	(Cheng, et al., 2003); (Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
9 (G1)	24	女性	フランス （ローマ）	Exon 4 c.439G>A, p.E147K	2.3	--	(Cheng, et al., 2003); (Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
10 (G2)	29	女性	フランス （ローマ）	Exon 4 c.439G>A, p.E147K	11.7	--	(Cheng, et al., 2003); (Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
11 (H)	2	女性	フランス	Exon 1	1.3	--	(Cheng, et al., 2003);

患者	発症時の月齢	性別	出身	分子的欠損	コール酸開始時の年齢（歳）	死亡/肝移植時の年齢	文献
				c.114insCC, p.L39PfsX15 及び Exon 1 c.73delGTG, p.delV25			(Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
12 (I1)	6	男性	フランス-セネガル	Exon 1 c.45-46delAG, p.T15TfsX27 及び Intron 3 c.432-2delA	5.2	--	(Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
13 (I2)	1	女性	フランス-セネガル	–	0.3	--	(Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
J	1	男性	アルジェリア	–	4.6	--	(Gonzales, 2006); (Gonzales, et al., 2009)
MU2（JU/MU1 の兄弟）[b]	3	男性	サウジアラビア	1057, ΔCT	n.a.	--	(Clayton, et al., 1987); (Ichimiya, et al., 1990); (Clayton, 1991); (Ichimiya, et al., 1991); (Cheng, et al., 2003)
AB	3	女性	白人	–	0.7	--	(Clayton, 1991)
Kob	60	女性	日本	–	23	--	(Kobayashi, et al., 2000)
Wi	n.a	男性	n.a.	–	10.5	--	(Witzleben, et al., 1992); (Bove, et al., 2004)
14	12	男性	アシュケナージ系ユダヤ人	C.1031A>G; p.Tyr344Cys	~3.5	--	(Rinawi, et al., 2015)
15	27	男性	イタリア	Intron 4 c.432-2A>G	2.7	--	(Bossi, et al., 2017)
16(1)	6	女性	ヒスパニック、グアテマラ	c.890delT	1.3	--	(Ahmad, et al., 2019)
17(2) （16 と双生児）	6	女性	ヒスパニック、グアテマラ	c.890delT	1.3	--	(Ahmad, et al., 2019)
18(A1)	3	男性	サウジアラビア	c.1039_1040del (p.Leu347Valfs*6)	3	--	(Al-Hussaini, et al., 2017)
19(B1)	4	女性	サウジアラビア	n.a.	2	--	(Al-Hussaini, et al., 2017)
20(C1)	3	男性	サウジアラビア	c.45_46delAG (p.Gly17Leufs*26)	0.5	9 カ月齢で死亡（死因：肝不全）	(Al-Hussaini, et al., 2017)
21(C2)	96	男性	サウジアラビア	c.45_46delAG (p.Gly17Leufs*26)	8	--	(Al-Hussaini, et al., 2017)
22(C3)	1	女性	サウジアラビア	c.45_46delAG (p.Gly17Leufs*26)	0.17	--	(Al-Hussaini, et al., 2017)
23(E1)	3	男性	サウジアラビア	c.65G>A (p.Gly22Glu); c.689A>G (p. Tyr230Cys)	0.4	7 カ月齢時に肝移植	(Al-Hussaini, et al., 2017)
24(E2)	1.5	女性	サウジアラビア	c.65G>A (p.Gly22Glu); c.689A>G (p. Tyr230Cys)	0.17	--	(Al-Hussaini, et al., 2017)

患者	発症時の月齢	性別	出身	分子的欠損	コール酸開始時の年齢（歳）	死亡/肝移植時の年齢	文献
25(F1)	6	男性	サウジアラビア	c.45_46delAG (p.Gly17Leufs*26)	1.25	--	(Al-Hussaini, et al., 2017)
26(F2)	2	男性	サウジアラビア	c.45_46delAG (p.Gly17Leufs*26)	0.17	--	(Al-Hussaini, et al., 2017)
27(G1)	10	男性	サウジアラビア	c.652C>T (p.Arg218Trp)	1.17	--	(Al-Hussaini, et al., 2017)
28(G2)	18	男性	サウジアラビア	c.652C>T (p.Arg218Trp)	1.67	--	(Al-Hussaini, et al., 2017)
Jc a	n.a.	男性	n.a.	1057, ΔCT	n.a.		(Cheng, et al., 2003)
B5	生後 1 年以内（詳細不明）	女性	イタリア（モロッコ人）	–	UDCA+ CDCA	--	(Riello, et al., 2010)
JU MU1/MU2 姉妹	na	女性	サウジアラビア	n.a.	—	19 カ月齢時に死亡	(Clayton, et al., 1987)
MU1 JU/MU2 の兄弟	1.5	男性	サウジアラビア	n.a.	—	3 歳 9 カ月時に死亡	(Clayton, et al., 1987); (Cheng, et al., 2003)
A の兄弟	24	男性	ポルトガル	n.a.		3 歳時に死亡（肝不全）	(Gonzales, 2006)
C の姉妹	n.a.	女性	ポルトガル	n.a.	—	6 歳時に死亡（肝不全）	(Gonzales, 2006)
D0/D1&D2 の姉妹	n.a.	女性	イタリア	n.a.	—	3 歳 11 カ月時に死亡（線維形成性胆汁うっ滞、2.5 歳時に肝生検、極めて活動的な肝性胆汁うっ滞を伴う小結節性肝硬変）	(Gonzales, 2006)
E3/ E1&2 の姉妹	n.a.	女性	フランス	n.a.	—	n r.	(Gonzales, 2006)
E4/ E1&の兄弟	n.a.	男性	フランス	n.a.	—	n r.	(Gonzales, 2006)
Fi の姉妹 1	36	女性	スウェーデン	n.a.	--	11 歳時に死亡、肝疾患	(Fischler, et al., 2007)
Fi の兄弟 2	n.a.	男性	スウェーデン	n.a.	--	6 カ月齢時に死亡	(Fischler, et al., 2007)

2.7.3.3.1.1.2　Δ4-3-oxoR 欠損症

1) 国内第 III 相試験

Δ4-3-oxoR 欠損症患者の人口統計学的特徴を表 2.7.3.3-3 に示した。

表 2.7.3.3-3　Δ4−3−oxoR 欠損症患者の人口統計学的特徴

被験者	性	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	発症時年齢 (歳)	罹病期間 (月)
被験者1*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
被験者4*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2) 市販後安全性試験

評価可能患者[redacted]例のうち[redacted]例が 3β-HSD 欠損症患者、[redacted]例が Δ4-3-oxoR 欠損症患者であった。ほとんどの患者は Bicêtre グループの患者集団に属していたため、一部の患者は公開文献 (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)で既に報告されている可能性がある。

性別の分布は等しく（男性：51.4%）、主に 2000 年以前に出生していた（48.6%）。大半の患者（62.9%）はフランスの施設で治療を受けていた。出生から 1 年以内に診断を下されていた患者は 36.4%、1～3 歳時及び 3 歳以降に診断を下されていた患者はそれぞれ 21.2%及び 42.7%であった（3β-HSD 欠損症患者及び Δ4-3-oxoR 欠損症患者の集計結果）。

3) 外国人を含む研究報告

文献で取り上げられている Δ4-3-oxoR 欠損症患者の正確な人数を把握することは困難である。文献では、Δ4-3-oxoR 欠損症患者 24 名が取り上げられている。

- 表 2.7.3 50 に示すように各患者は各種公表文献で取り上げられている。
- Setchell 氏のグループが取り上げた 10 名 (Heubi, et al., 2017)。

なお、上記報告 (Heubi, et al., 2017)が取り上げた 10 名については、Setchell 氏のグループによる以前の公表文献で取り上げられている可能性があるが、他の文献に記載されていない患者の正確な人数は把握できない。また、これらの患者については、個別の背景情報が記載されていないため、表 2.7.3.3-4 には含めない。

表 2.7.3.3-4　Δ4−3−oxoR 欠損症報告例の人口統計学的特性

患者	発症時の月齢	性別	出身	分子的欠損	CA 開始時の年齢（歳）	死亡時の年齢	文献
14 (J)	1	女性	フランス	P133R (467C>G) + R261C (850C>T)	0.7 (8 カ月)	—	(Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009)
15 (J)	1	女性	フランス	P133R (467C>G) + R261C (850C>T)	0.7 (8 カ月)	—	(Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009)
MS	0.75	女性	イタリア	P198L (662C>T)	0.7	—	(Clayton, et al., 1996),

				hom	（8.3 カ月）		(Lemonde, et al., 2003), (Palermo, et al., 2008)
BH	0	男性	英国／パキスタン	フレームシフト（511delT）hom	n.a.（2 カ月？）	—	(Lemonde, et al., 2003),
2a/SGa	0	女性	米国	n.a.	4 週間	—	(Setchell, et al., 1988), (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Daugherty, et al., 1993), (Balistreri, 1999) (Bove, et al., 2004)
2b/JGa	0	男性	米国	n.a.	4 週間	—	(Setchell, et al., 1988), (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Daugherty, et al., 1993), (Balistreri, 1999), (Bove, et al., 2004)
3(SG/JG の同胞)	0	男性	米国	n.a.	1 週	—	(Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Daugherty, et al., 1993), (Balistreri, 1999), (Bove, et al., 2004)
1(SG/JG の同胞)	0	n.a.	米国	n.a.	—	4 カ月	(Setchell, et al., 1988)
RM	0.5	男性	英国／スリランカ	L106F (385C>T) hom	— b, c	19 週間（肝移植）	(Lemonde, et al., 2003)
5	1	女性	日本	G223E (737G>A) het	—b	—	(Ueki, et al., 2008b)
6	2	女性	台湾	R50 stop (217C>T) het	— c	（肝移植）	(Ueki, et al., 2008b)
D1	3	男性	サウジアラビア	c.940T>C（p.Trp314Arg）	0.5 歳（6 カ月）	—	(Al-Hussaini, et al., 2017)
H1	1	女性	サウジアラビア	c.940T>C（p.Trp314Arg）	0.25 歳（3 カ月）	4 カ月	(Al-Hussaini, et al., 2017)
H2	1.5	男性	サウジアラビア	c.940T>C（p.Trp314Arg）	0.17 歳（2 カ月）	6 カ月	(Al-Hussaini, et al., 2017)

CA：コール酸、n.a.：入手不可能、hom：ホモ接合体、het：ヘテロ接合体（他方の対立遺伝子は野生型）、a (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Daugherty, et al., 1993)のデータを突き合せて一致することを確認した。表中の横線より下の患者はコール酸による治療を受けていない；b ウルソデオキシコール酸治療例、c ケノデオキシコール酸治療例。

2.7.3.3.1.1.3　オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症

ヒスパニック系男性、10 週齢の 1 例

2.7.3.3.1.1.4　脳腱黄色腫症（CTX）

sterol 27-hydroxylase 欠損症患者に対するコール酸投与による治療の効果を、以下に挙げる臨床試験及び症例報告の患者約 24 例を対象に検討した。

1) 成人患者 12 例（フランス及びベルギーで登録、 (Mandia, et al., 2019)）。
2) 成人患者 8 例（オランダ、 (Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)）
3) 小児患者 1 例（アジア出身、 (Clayton, et al., 1995), (Clayton, et al., 2002)）。
4) 小児患者 1 例（アジア出身、 (von Bahr, et al., 2005)）
5) 小児患者 2 例（アジア出身、 (Pierre, et al., 2008)）

全患者の人口統計学的特性（入手できたものに限る）を表 2.7.3 60 に示した。

表 2.7.3.3-5 コール酸療法を受けていることが報告されたステロール 27-ヒドロキシラーゼ欠損症症例の人口統計学的特性

参考資料	患者数	診断時年齢	性別 (男性/女性の数)	出身
(Mandia, et al., 2019)	12	平均値：32.9 歳	6/6	フランス及びベルギー
(Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)	8	26 歳以上（30 代又は 40 代）[a]	3/5	オランダ
(Clayton, et al., 1995), (Clayton, et al., 2002)	1	11 歳[b]	1/0	アジア系
(von Bahr, et al., 2005)	1	3 カ月	1/0	南アジア系
(Pierre, et al., 2008)	2	8 カ月齢並びに出生後	1/1	アジア系

a 診断時点の最年少は 26 歳 (Waterreus, et al., 1987)であり、患者の診断時期が 30 代又は 40 代と遅かった (Koopman, et al., 1988a)。b で報告されているとおり、11 歳の時点に DNA 解析に基づく確定診断が初めて下された (Clayton, et al., 2002)が、治療は生化学的観察所見及び臨床観察所見を理由として幼児期早期に開始された (Clayton, et al., 1995)。CA：コール酸

2.7.3.3.1.1.5　α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症

2 週齢のアフリカ系アメリカ人女児 1 名である。

2.7.3.3.1.2　基準値の特性

2.7.3.3.1.2.1　3β-HSD 欠損症

国内第 III 相試験及び外国人を含む研究報告の基準値特性を以下に記載する。

1) 国内第 III 相試験

被験者2 *

既往症には口唇ヘルペス、口腔咽頭痛があり、合併症には季節性アレルギー、喘息及び手湿疹があった。

本剤投与開始前[redacted]日に UDCA 150 mg/day により治療が開始された（投与終了時期は不明）。同年（本剤投与開始前[redacted]日に測定された病型に特徴的な異常代謝産物濃度（尿中）は 38.40 mmol/molCr であった。その後 CDCA（開始時用量 400 mg/day）とコール酸 (開始時用量 120 mg/day)との併用療法が[redacted]年間（本剤投与開始前[redacted]～[redacted]日、コール酸の詳細な併用タイミングについては不明）行われ、その間に測定された病型に特徴的な異常代謝産物の濃度（尿中）は 0.14～2.51 mmol/molCr であった。その後 CDCA 単独投与（開始時用量 500 mg/day）が治験開始直前まで継続された。本剤投与開始直前の CDCA 投与量は 7.5 mg/kg/day あった。

なお、前治療薬のコール酸に関する詳細は当該治験での調査では不明であったが、同一患者に関する報告[redacted]において、被験者は原疾患の治療（CDCA とコール酸の併用療法）中に[redacted]しており、コール酸は[redacted]を服用していたとの記載がある。

被験者3 *

既往歴・合併症はなかった。

本剤投与開始前[redacted]～[redacted]日に UDCA による治療が開始され（開始時用量 130 mg/kg/day、この間（本剤投与開始前[redacted]日）に測定された病型に特徴的な異常代謝産物濃度（尿中）は 41.20 mmol/molCr であった。その後、本剤投与開始前[redacted]日に CDCA が 投与開始された（開始時用量 5.1 mg/kg）。CDCA 投与開始 1 ヵ月後（本剤投与開始前[redacted]日）の病型に特徴的な異常代謝産物濃度は 110.5 mmol/molCr であった。治験開始直前の投与量は 3.4 mg/kg であった。

2) 外国人を含む研究報告

患者のベースライン特性（胆汁酸投与前の臨床像）を表 2.7.3.3-6 にまとめた。

表 2.7.3.3-6 表 2.7.3 29 3β-HSD 欠損症が報告された例でみられた胆汁酸投与開始前の臨床像

項目	評価例数	値［範囲］／例数 [a]	正常範囲
調査時年齢	28	4.0［0.1-26］歳	-
黄疸	0	21	-
そう痒症	27	無し（15 名）、n r.（12）	-
脂肪便	30	11	
肝腫大	30	19	-
肝脾腫大	30	8	-
ビタミン A 欠乏	25	5	-
くる病	27	13	-
ビタミン D 欠乏	25	3	-
ビタミン E 欠乏	25	10	-
ビタミン K 欠乏	25	8	-
総ビリルビン	19	73 [6-254] µmol/L	5.1–17.0 µmol/L
抱合型ビリルビン	16	57.6 [2-214] µmol/L	1.0–5.1 µmol/L
ALT	18	211.7 [16-1412] IU/L	7-56 IU/L
AST	18	222.4 [25-1469] IU/L	5-35 IU/L
GGT	15	24.9 [10-56] IU/L	8-78 IU/L
尿中胆汁酸	28	CA、CDCA の低値又は未検出 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid（硫酸抱合型）、3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid	-

CA：コール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸、ALT：アラニントランスアミナーゼ、AST：アスパラギン酸トランスアミナーゼ、GGT：γ グルタミルトランスフェラーゼ、n.r.：未発表、a 疾患の発現が報告された患者数、これ以外の患者は症状がないか、データの報告がないかである。

これに加えて Setchell 氏のグループより、3β-HSD 欠損症患者 35 名にコール酸を投与した第 III 相非盲検単群試験データの報告がある (Heubi, et al., 2017)。これによると、コール酸投与開始前の年齢中央値は 37 カ月であった。ただし、各患者の詳細な個別データの記載はなかった。これら 35 名の患者を、別の胆汁酸合成障害（SED）19 名の患者と併せて、SED 患者群 54 名（Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 10 名、ステロール 27-ヒドロキシラーゼ欠損症患者 5 名、AMACR 欠損症患者 1 名、その他 3 名を含む）として解析した。この 54 名のうち、ベースライン時に AST が基準値上限の 2 倍を示した者は 55.3%、ALT が基準値上限の 2 倍高値を示した者の割合は 52.5%

であった（図 2.7.3.2-29）。54 名中 43 名で尿中の胆汁酸排泄を検討したところ、ベースライン時に FAB-MS スコアが正常（尿中の胆汁酸排泄が正常であることを示す）であった者の割合は 2.3%にとどまった。

全体を通じて、文献中にみられるこれらの臨床的特徴は、当該疾患の発現として知られている範囲内のものとなっている。乳児期又は幼児期に、くる病（ビタミン D）、出血（ビタミン K）などの脂溶性ビタミン欠乏症の症状や、黄疸、そう痒の欠如、胆汁うっ滞、脂肪便、肝腫大がみられる場合が多かった。ビリルビンとトランスアミナーゼは正常範囲の数倍となったが、GGT は正常であった。胆汁酸の尿中排泄が大きく増加し、3β,7αdihydroxy-5-cholenoic acid（硫酸抱合型）と 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid がみられたが、一次胆汁酸は低値あるいは検出不能であった。肝臓の組織学的検査によると、大半の患者で肝細胞性並びに毛細胆管性の胆汁うっ滞が報告され、これは巨細胞化、線維化、炎症を伴っていた。なお上記範囲の下限値にあたる患者又は比較的軽度の疾患症状を有する患者は、同定患者より年下の同胞であることが多く、前向きの疾患スクリーニングによって得られた（表 2.7.3.3-9）。

2.7.3.3.1.2.2　Δ4-3-oxoR 欠損症

国内第 III 相試験及び外国人を含む研究報告の基準値特性を以下に記載する。

1) 国内第 III 相試験

被験者1*

[redacted]発症し発症後 6 ヵ月に胆汁酸分析により診断された。本剤による治療開始までの罹患期間は[redacted]年であった。既往症には腸重積、停留精巣及び手首の骨折があり、合併症にはアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、結膜充血があった。

[redacted](本剤投与開始前[redacted]日)に UDCA による治療が開始され（開始時用量 15.8 mg/kg/day）、その後 UCDA 単独投与期間中、本剤投与開始前[redacted]日に測定された病型に特徴的な異常胆汁酸濃度（尿中）は 123.90 mmol/molCr であった。その 8 ヵ月後に CDCA 5 mg/kg/day が追加され CDCA と UDCA による併用療法が 5 ヵ月間（本剤投与開始前[redacted]～[redacted]日）行われ、その後 CDCA 単独投与に変更となり（開始時用量 5 mg/kg）治験開始まで継続投与された、CDCA 投与期間中（[redacted]～1 日）に測定された病型に特徴的な異常代謝産物の濃度（尿中）は 6.4 ～30.9 mmol/molCr であった。本剤投与開始直前の CDCA 投与量は 3.9 mg/kg/day であった。

被験者4*

[redacted]発症し発症後 5 ヵ月に診断された。本剤による治療開始までの罹病期間は[redacted]年であった。既往歴には川崎病があった。合併症はなかった。

[redacted]（本剤投与開始前[redacted]日）に UDCA 45 mg/day による治療が開始され、その後約 4 ヵ月後（本剤投与開始前[redacted]日）に CDCA 5 mg/kg/day が追加され CDCA と UDCA による併用療法が 7 ヵ月間（本剤投与開始前[redacted]～[redacted]日）行われ、その後 CDCA 単独投与（開始時用量 5.6 mg/kg/day）に変更となり治験開始の期間（本剤投与開始前[redacted]～1 日）まで継続投

与された。治療開始前の Δ^4-3-oxoR 欠損症に特徴的な異常胆汁酸測定結果は入手できなかったため不明である。CDCA 単独投与期間中（本剤投与開始前[redacted]日）に測定された病型に特徴的な異常代謝産物濃度は 3.5 mmol/molCr であった。治験開始直前の投与量は 7.3 mg/kg であった。

2) 外国人を含む研究報告

人口統計学的特性が個別に得られている 14 名患者のベースライン特性（治療前の臨床像）を表 2.7.3.3-7 にまとめた。

表 2.7.3.3-7 Δ^4-3-oxoR 欠損症報告例の治療開始前の臨床像

項目	評価例数	値［範囲］／例数 [a]	正常範囲
調査時年齢	9	2.4 カ月	-
黄疸	9	9	-
そう痒症	9	0	-
脂肪便	9	8	
肝腫大	9	4	-
肝脾腫大	9	1	-
ビタミン A 欠乏	9	1	-
くる病	9	1	-
ビタミン D 欠乏	9	2	-
ビタミン E 欠乏	9	4	-
ビタミン K 欠乏	9	0	-
総ビリルビン	9	313 [193-342] µmol/L	5.1–17.0 µmol/L
抱合型ビリルビン	8	193.25 [142-239] µmol/L	1.0–5.1 µmol/L
ALT		815.9 [32-1702] IU/L	7-56 IU/L
AST		850 [103-2279] IU/L	5-35 IU/L
GGT		76 [48-130] IU/L	8-78 IU/L
尿中胆汁酸		CA/CDCA の低値又は検出不能、7α-hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid 及び 7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid の高値	–

CA：コール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸、ALT：アラニントランスアミナーゼ、AST：アスパラギン酸トランスアミナーゼ、GGT：γ グルタミルトランスフェラーゼ

2.7.3.3.1.2.3　オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症

黄疸、重度の胆汁うっ滞、肝硬変、肝臓の合成機能障害を認めた。

- ベースライン時の臨床検査値は、AST が 440 IU/L、ALT が 160 IU/L、GGT が 14 IU/L、総ビリルビンが 8.4 mg/dL、プロトロンビン時間 41 秒、血中アンモニアが 37 mmol/L であった。また、血清 GGT は 14 IU/L、コレステロールは 101 mg/dL であり、血算（CBC）は正常であった。
- 肝組織像では、結節、肝硬変、門脈炎症を伴う広範な門脈線維症が認められ、髄外造血もみられた。高解像度の生検像では、多核巨細胞の形成と毛細胆管の胆汁うっ滞がみられた。
- 肝胆道シンチグラフィでは、肝クリアランスが遅延しており、胆汁排泄が認められなかった。

- 試験開腹によると、肝臓は腫大しており、硬く、緑色であった。
- 腹部超音波検査では胆嚢が小さく、総胆管嚢胞、胆管拡張は認められなかった。また、両側性に腎臓の腫大が認められたが、水腎は認められなかった。

2.7.3.3.1.2.4　脳腱黄色腫症（CTX）

CTX の古典的症状として主に神経症状がみられたが、重度の肝病変はみられなかった。

表 2.7.3.3-8 CTX の主な臨床症状

参考資料	患者数	主な臨床症状
(Mandia, et al., 2019)	12	神経症状、眼症状、消化管症状、黄色腫
(Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)	8	神経症状、眼症状、黄色腫
(Clayton, et al., 1995), (Clayton, et al., 2002)	1	肝臓
(von Bahr, et al., 2005)	1	肝臓
(Pierre, et al., 2008)	2	肝臓

2.7.3.3.1.2.5　α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症

凝固障害、ビタミン D 及び E の欠乏、軽度の胆汁うっ滞性肝疾患がみられた。

血清 AST が 114 IU/L、ALT が 59 IU/L、GGT が 273 IU/L、血清総ビリルビンが 3.5 mg/dL（直接ビリルビン 2.0 mg/dL）と、いずれも高値であった。腹部超音波検査は正常であった。軽度の強膜黄疸が認められ、直腸内出血が認められた。凝固障害

尿検査（7 週齢時）に実施したところ、テトラヒドロキシコレスタン酸（C27）異性体の極性を有するタウリン抱合体が患児から高値で検出された。これは、ペルオキシソームによる β-酸化の障害に特徴的な所見であった。

脳 MRI は、両側の中心前回と中心後回のミエリン形成がやや不十分であることを除けば、年齢からみて正常であった。

2.7.3.3.1.3　試験及び研究報告における対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

先天性胆汁酸代謝異常症は極めて稀少であり、前向きの臨床試験による十分な症例の集積は困難であることから、評価資料となる治験データは国内第 III 相試験での 4 例と極めて少数に限られる。一方で、本剤は古くから試薬として使用され、既に欧州を中心に医薬品として認可されており、本申請に用いた多数の研究報告及び製造販売後の調査による治療経験の集積では、疾患の程度、治療開始年齢、罹患年数、類薬との併用等、様々な背景の患者での使用経験を持つことから、

一方で本申請では、国内を含む世界各国のこれまでの実際の治療での研究報告を最大限収集して参考資料として掲示し、分析・考察を行っている。したがって人口統計学的特性、症状の程度

の範囲、前治療歴、併用薬剤の使用等の背景に関して、本申請データにおける患者集団と市販後に使用が予想される患者集団は概ね同様であり、差異はないものと考える。

2.7.3.3.1.4　試験から脱落した患者の数、中止時期

国内第 III 相試験で脱落又は中止した被検者はなかった。他は全て研究報告であるため、脱落又は中止の正確な情報は把握出来ていない。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　3β-HSD 欠損症

2.7.3.3.2.1.1　治療法

1) 国内第 III 相試験

外国の用法・用量に合わせて以下の用法・用量で実施した。

【用法】

1 日 1 回、朝ないし夕、若しくは 1 日 2 回、朝と夕に、食事とともに経口投与する。1 日 1 回の場合は、朝食又は夕食のどちらで服用するのか予め決めて可能な限り変更しないこととする。更に、朝若しくは夕の投与時間は可能な限り一定とする。

なお、カプセルの服用が認められていない 5 歳未満の患者、又は 5 歳以上であってもカプセルが呑み込めない患者では、投与時にカプセルを開き、内容物全量を食事、ミルク、特殊ミルクやジュースなどに混ぜるなどして投与する。

【用量】

5 mg/kg/day～15 mg/kg/day とし、血清又は尿中の胆汁酸の異常胆汁酸等の値、臨床検査値（AST、ALT、T-Bil、D-Bil、γ-GTP、ALP、TBA 等）あるいは全身状態等を考慮して治験責任医師/分担医師が決定し、1 日 50 mg を下回らず 500 mg を超えないこととした。

2) 外国人を含む研究報告

コール酸は一定期間入手できないことが多いほか、個々の患者の状態及び患者の治療への反応に基づいてのみ治療アルゴリズムが決定されているため、治療法は患者毎に異なっていた。全患者の胆汁酸治療を表 2.7.3.3-9 に要約する。

(Gonzales , et al., 2009)に記載されているように、追跡期間中はコール酸の用量が成人の肝臓で合成される一次胆汁酸の生理量に相当する 500 mg/日を超えないよう代謝反応と照らして調製された。また、尿中胆汁酸の GC-MS 分析から治療に対する反応が十分でないことが判明した場合、コール酸が増量された［ (Gonzales, 2006)の患者 B など］。過量投与の徴候（ALT 及び GGT の軽度上昇など）が投与中に発生した場合［ (Gonzales, 2006)の患者 I1］、コール酸が減量された。

コール酸による治療を 20 年経験してきている (Setchell, 2004)は、3β-HSD 欠損症の治療にあたってはコール酸による単独療法が自身の選択する治療戦略であることを強調している。

本文書作成時点で最新の論文 (Gonzales, et al., 2018)では、今日では 3β-HSD 欠損症と診断した新規患者をもれなくコール酸単独療法で直接治療しているほか、追跡調査中の患者についても今や全例にコール酸単独療法を実施しているとしている。同様の記載には別の報告にもあり (Setchell, 2004), (Setchell & Heubi, 2006), (Heubi, et al., 2017)、コール酸は単独で投与した場合にその効力が最大になるとしている。

表 2.7.3.3-9 3β-HSD 欠損症患者に対する胆汁酸治療

患者	治療 1		治療 2		治療 3（最終報告）	
	胆汁酸の種類 /1 日用量	投与期間	胆汁酸の種類 /1 日用量	投与期間	胆汁酸の種類 /1 日用量	投与期間 及び状態
1 (A)	UDCA 600 mg/m^2	3 年 7 カ月	UDCA 600 mg/m^2 + CA 13.8 mg/kg	6 カ月齢時	CA 7.1 mg/kg (500 mg)	12.9、継続
2 (B)	UDCA 600 mg/m^2	9 カ月間	UDCA 600 mg/m^2 + CA 14.7 mg/kg	6 カ月齢時	CA 5.3 mg/kg (350 mg)	12.9、継続
3 (C)	UDCA 600 mg/m^2	3 年 7 カ月	UDCA 600 mg/m^2 + CA 15 mg/kg	6 カ月齢時	CA 3.8 mg/kg (250 mg)	12.9、継続
4 (D1)	UDCA 600 mg/m^2	1 年 3 カ月	UDCA 600 mg/m^2 + CA 14 mg/kg	6 カ月齢時	CA 4.5 mg/kg (300 mg)	12.9、継続
5 (D2)	UDCA 600 mg/m^2	2 カ月	CA 56.4 mg/kg	n r.	CA 6 mg/kg (100 mg)	3.4、継続
6 (E1)	UDCA 600 mg/m^2	16 カ月	UDCA 600 mg/m^2 + CA 15 mg/kg	6 カ月齢時	CA 6.9 mg/kg (500 mg)	12.8、継続
7 (E2)	UDCA 600 mg/m^2	2 年 9 カ月	UDCA 600 mg/m^2 + CA 14.2 mg/kg	6 カ月齢時	CA 9.3 mg/kg (500 mg)	12.9、継続
8 (F)	UDCA 600 mg/m^2	2 カ月	CA 17 mg/kg	n r.	CA 6.8 mg/kg (250 mg)	10.8、継続
9 (G1)	UDCA 600 mg/m^2	2 カ月	CA 18.9 mg/kg	n r.	CA 7 mg/kg (300 mg)	10.3、継続
10(G2)	UDCA 600 mg/m^2	1 カ月	CA 11.9 mg/kg	n r.	CA 9.8mg/kg (500 mg)	10.3、継続
11(H)[a]	[a]	[a]	[a]	[a]	CA 3.8 mg/kg (100 mg)	[a]
12 (I1)	UDCA 600 mg/m^2	5 カ月	CA 12.5 mg/kg	n r.	CA 2.7 mg/kg (100 mg)	5、継続
13 (I2)	UDCA 600 mg/m^2	1 カ月	CA 10 mg/kg	n r.	CA 2.5 mg/kg (50 mg)	4.3、継続
J	UDCA 600 mg/m^2	1 カ月	CA 5 mg/kg	6 カ月齢時	CA / n r.	追跡不能
MU2	CDCA 250 mg (18 mg/kg)	2 カ月	CDCA 125 mg (9 mg/kg)	6.9 年	CA / n r.	n.r.
AB	CDCA (15 mg/kg)	n.r.	CDCA 7 mg/kg + CA 7 mg/kg	1 年超えであるが、n r.	CA/n r.	n.r.
Jc	CA	n r.、継続中の可能性が高い				
Kc	CA	n r.、継続中の可能性が高い				
Lc	CA	n r.、移植				
Kob	UDCA 150 mg	4 カ月	CDCA 400 mg	4 カ月	CA 120 mg (2.3 mg/kg) then CA 120 mg + CDCA 400 mg	それぞれ約 3 カ月
Wi	CA / n r	n.r.	CDCA / n r.	n r.	CA, CDCA, UDCA / n r.	n.r.
Y[b]	UDCA 50 mg	2 カ月	UDCA50mg[c]	8 カ月	CDCA 8.3 mg/kg	n.r.

患者	治療 1		治療 2		治療 3（最終報告）	
	胆汁酸の種類 /1 日用量	投与期間	胆汁酸の種類 /1 日用量	投与期間	胆汁酸の種類 /1 日用量	投与期間及び状態
Mc	UDCA	n r.、移植				
Fi	UDCA / n r.	≥2 カ月	--	-	--	--
FF	CDCA 125 mg (12 mg/kg)	n.r.	--	-	--	--
Ak1	CDCA 12 mg/kg	n.r.	--	-	--	--
Ak2	CDCA 9 mg/kg	n.r.	--	-	--	--
Va	CDCA 750 mg	n.r.	--	-	--	--
Se	CDCA 250 mg	≥2 カ月	–	-	–	–

CA：コール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、n r.：報告なし

a UDCA が 2 カ月間中止され、4 カ月齢時に CA 療法［80 mg/日（14.7 mg/kg/日）］が開始された。続いて、胆汁酸療法が 1 カ月間中止された。その後、UDCA 療法（600 mg/m^2）が再び導入された。4 カ月後（11 カ月齢時）に UDCA（5.7 mg/kg/日）と併用のかたちで CA 療法［50 mg/日（5.7 mg/kg/日）］が再開された。その後、2 剤併用療法が 6 カ月間実施されたのちに UDCA が中止された。CA 用量は 16 カ月齢時及び 23 カ月齢時にそれぞれ 60 mg/日及び 70 mg/日（6 mg/kg/日）に増量された。5 歳時にはさらに 100 mg/日に増量された。

b プレドニゾロン 6 mg 及びビタミン A、E、K の補充と併用。c 6 カ月の中断後。

2.7.3.3.2.1.2　臨床的エンドポイント

1) 国内第 III 相試験

3β-HSD 欠損症 2 例の尿中異常代謝産物量の結果を表 2.7.3.3-10 に示す。3β-HSD の異常代謝産物（3β-hydroxy-Δ^5 bile acids）量は、被験者 2* では投与開始時 1.84 mmol/molCr、投与 26 週後 14.57 mmol/molCr であり、投与 26 週後で若干の高値を示した。被験者 3* では投与開始時 139.44 mmol/molCr、投与 26 週後 7.72 mmol/molCr であり、投与開始時の顕著な高値に対し低値を示した。

表 2.7.3.3-10 症例別の尿中異常代謝産物量（病型：3β-HSD 欠損症）

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

Day：治験薬投与開始日を Day1 、投与開始前日を Day-1 とする

尿中濃度はクレアチニン補正値

Source: Listing 16.2 13 に基づき作成した

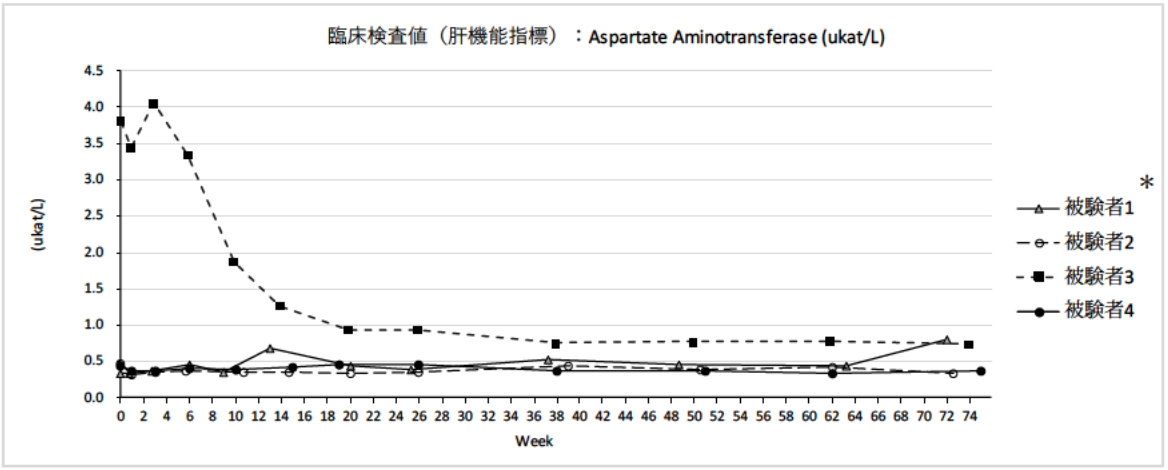
血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の各被験者における推移を図 2.7.3.3-1 に示した。AST、ALT、D-Bil は、症例 3 では RM1319 投与開始時に正常範囲を大きく上回る異常高値だったが投与後に正常な範囲まで低下し、その後正常な範囲を維持した。その他の 3 例の被験者では登録時と同程度の正常な範囲で推移した。

PT はいずれの症例も正常な範囲で推移した。

ビタミン D では登録時に異常低値（10.0 nmol/L）であった被験者3* は8 週以降上昇し、26 週後まで正常な範囲（49.9 nmol/L 以上）を推移し、その後低下傾向が見られ、74 週後は 17.0 nmol/L であった。被験者 2* は観察期間を通じて正常下限（50.2 nmol/L）を下回るレベルで推移した。一方、他の 2 例（被験者1 及び被験者4*）は正常範囲内で推移した。

図 2.7.3.3-1 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移（3β-HSD 欠損症及びΔ⁴-3-oxoR 欠損症）

1) AST



2) ALT

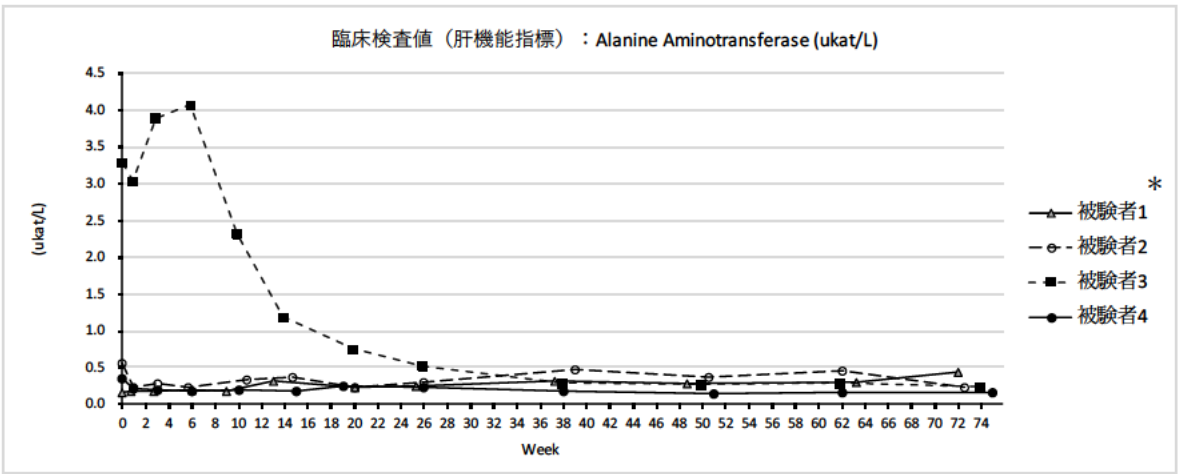
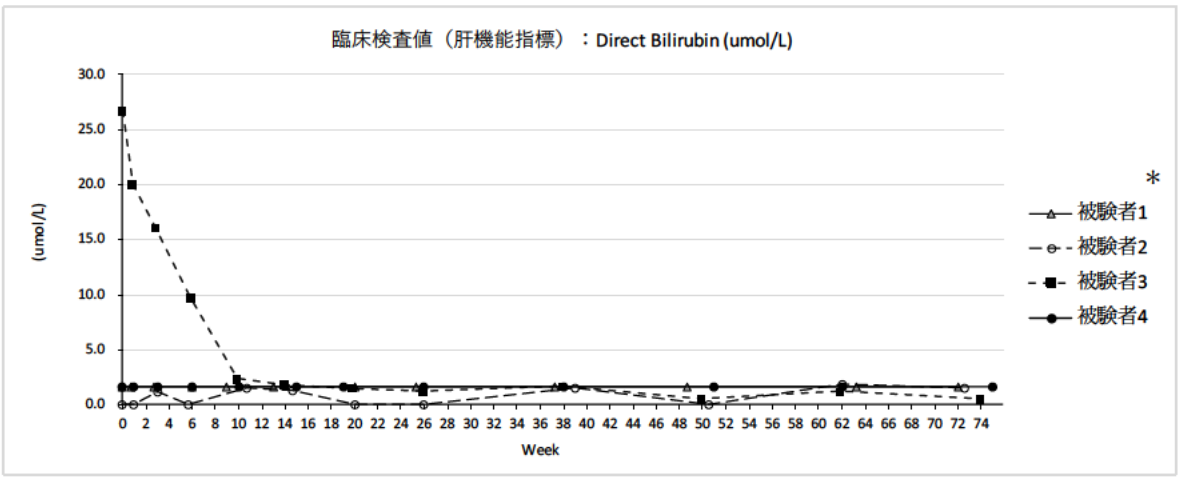


図 2.7.3.3 1 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移（3β-HSD 欠損症及びΔ4-3-oxoR 欠損症）（続き）

3) D-Bil



4) PT (sec)

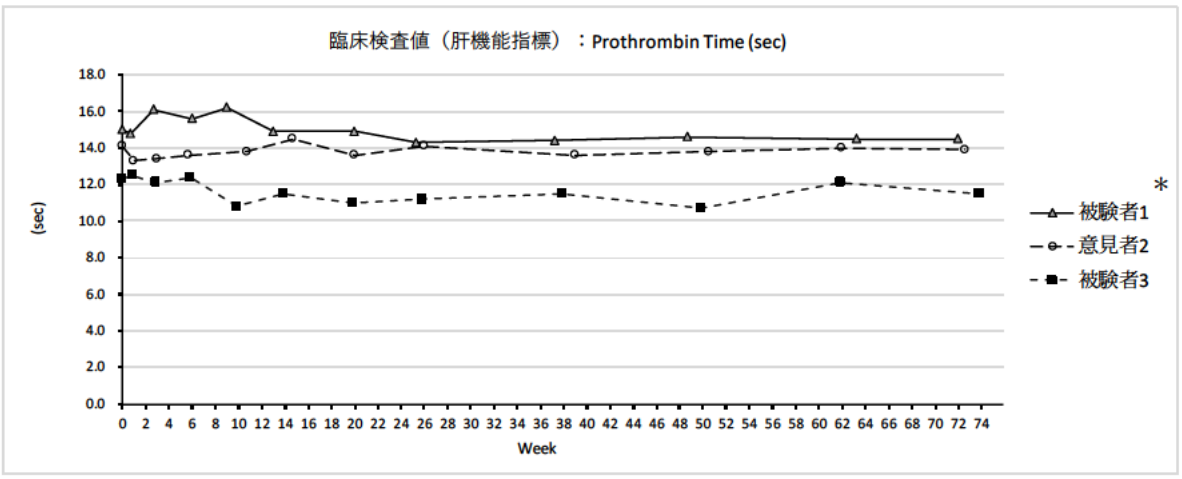
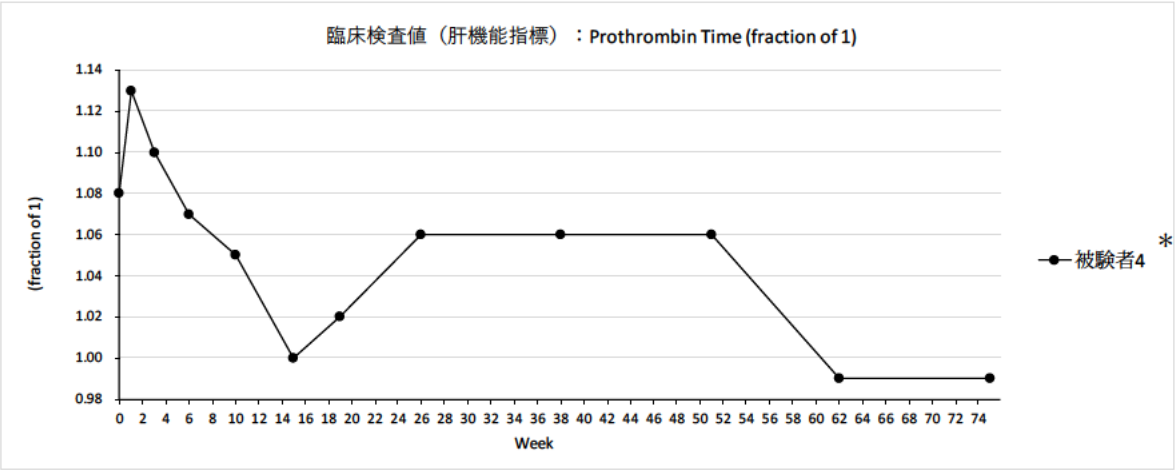
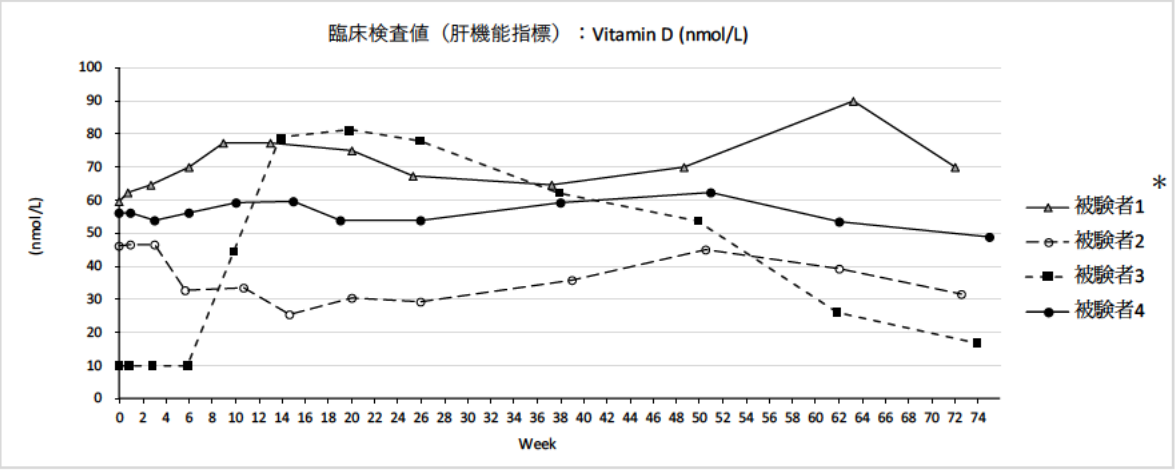


図 2.7.3.3 1 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移（3β-HSD 欠損症及びΔ4-3-oxoR 欠損症）（続き）

4)-2 PT (fraction of 1)



5) ビタミンD



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

2) 外国人を含む研究報告

- 生存期間

3β-HSD 欠損による先天性一次胆汁酸合成異常症患者の治療では、最も重要な臨床的評価項目は全生存期間である。3β-HSD 欠損症治療を行わなかった兄弟姉妹患者から得たデータでは、この欠損症を治療しなければ、乳児期年齢で大抵死に至ることがわかる。ただし、報告バイアスがあるため致死率の推定は不可能である。MU2 の兄弟姉妹（患者 JU 及び MU1）は、未治療の 3β-HSD 欠損症によって 4 歳になる前に肝硬変及び死亡に至った。患者 A、C、D1 及び D2 の兄弟姉妹は、いずれも 6 歳以前あるいは 6 歳で肝不全により死亡した (Gonzales, 2006)。患者 Fi には兄弟姉妹が 2 名おり、姉は 11 歳時、兄は 6 カ月齢時に進行性胆汁うっ滞性肝疾患によって死亡した (Fischler, et al., 2007)。しかし、患者 Fi は無治療で成人期（26 歳）まで生存した (Fischler, et al., 2007)。

一方、文献で報告されているコール酸単独か CDCA 又は UDCA との併用で治療された患者の生存期間は、 (Gonzales, et al., 2009)に明記されている最低 12.9 年である。

患者 J は 5 歳時に治療が中止された (Gonzales, 2006)。患者 J は (Gonzales , et al., 2009)で記載がないため、追跡不能となったと思われる。

患者 MU2 の生存期間については、1987 年及び 2003 年 (Clayton, et al., 1987), (Cheng, et al., 2003)に症例が取り上げられていることから、16 年以上であることは確かである。

このように、現在コール酸単独療法による治療を受けている 19 例のうち、最近のデータ (Gonzales , et al., 2009)に 14 名の長期治療成功例が記載されている。患者 MU2 は追跡不能であったが、得られているデータからコール酸による治療の成功が示唆されている。コール酸療法下での治療失敗は 1 例のみであった（患者 Mc）。患者は肝移植を避けられなかったが（表 2.7.3 30）、移植後生存したと思われる。コール酸による治療が長期にわたって成功した患者の数は、(Setchell, 2004)に記載された患者に関する情報が不足しているために過小評価されていると思われる。

申請資料の一部とするべきではない追加情報として、患者 1（A）～13（I2） (Gonzales , et al., 2009)は、このなかの 6 名［1（A、2（B）、3（C）、4（D1）、6（E1）、7（E2）］の治療が 12 年を超えた本文書作成時点で全例が生存している（CTRS、compassionate use による未発表データ）。

Bicêtre のグループでコール酸 単剤療法を行った 3β-HSD 欠損症患者 13 名については、最近のデータによると長期治療が成功しており、治療期間の中央値が 21.4 年となる当該時点で全例が生存している (Gonzales, et al., 2018)。

Setchell 氏のグループによって得られた 3β-HSD 欠損症患者 35 名の生存率データによると、コール酸を中央値にして 145 週間（範囲：0～545 週間）単独投与したところ、全患者が生存していた (Heubi, et al., 2017)。

- 肝機能

コール酸を投与することで、3 名以上の患者が肝移植の必要性を回避できた (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009)。これに対して、患者 Lc 及び Mc ではそれぞれコール酸及び UDCA が奏効しなかった。原因としては診断前から存在した広範な肝障害が考えられる。胆汁酸療法が奏効しなかった。両患者とも同所性肝移植を実施する必要があった (Cheng, et al., 2003)。文献（21）で報告されているコール酸治療が実施された患者のうち、Lc が肝移植を必要とした唯一の患者であり、他の患者はもれなくコール酸療法下で回復をみた。

コール酸を用いる治療が実施されている 3β-HSD 欠損症患者では、一貫して肝機能検査値が改善したことが報告されている。惜しむらくは、文献で報告されているデータは報告時点及びサンプリング間隔のばらつきがきわめて大きいか、正確な数値が参照できずグラフデータ形式でしか提示されていない。以下の集計では、入手可能なデータを可能な限り収集している。データは主に (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009)から抜粋している。

報告では、コール酸治療下で肝トランスアミナーゼが減少する点が一貫している。この値は無治療時に極端に上昇することがあるが（最大で正常値上限の 30 倍）、治療開始後約 1～8 カ月以内に正常範囲まで低下する (Potin, S., et al., 2001), (Setchell, 2004)。論文では診断時の ALT 値及び

GGT 値の報告率が最も高いが、追跡調査中については論文で報告されているデータが少なく、報告時点及びサンプリング間隔のばらつきがきわめて大きい（表 2.7.3.3-11 及び図 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-11 コール酸処理下での ALT 値（IU/L）の長期の推移

患者	A[1]	B[1]	C[1]	D1[1]	D2[2]	E1[1]	E2[1]	F[2]	G1[2]	G2[2]	H[2]	I1[2]	I2[2]
初回評価時*	248	67	21	89	30	35	65	86	64	30	1412	94	16
患者のコール酸開始時*	34	80	18	23	30**	33	20	38	23	21	181	104	23
長期 (5 年未満)*	12	20	14	12	29**	14	17	15	24	6	27	16	12
最終評価時 (5 年超)**	13	27	20	2	29	14	18	14	10	17	37	16	13

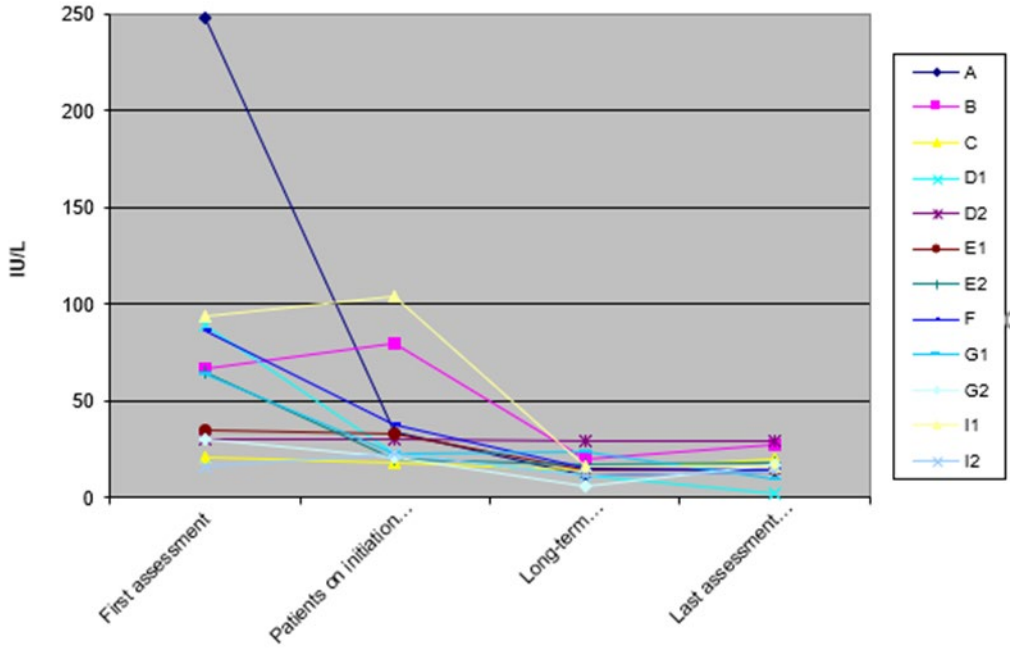
患者には CA 開始時に UDCA 治療が実施されていた。1 CA が UDCA と 6 カ月間併用されたのちに CA を単独投与、2 CA を UDCA 療法の代替として投与

CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、正常範囲：5～50 IU/L

* (Gonzales, 2006)による

** (Gonzales , et al., 2009)による

図 2.7.3.3-2 コール酸治療下での ALT 値の長期の推移



初回評価時にきわめて高値であった患者 H を除く表 2.7.3.3-11 のデータ。いずれの患者も CA 開始時に UDCA 治療が実施されていた。患者 A、B、C、D1、E1 及び E2 では CA が UDCA と 6 カ月間併用されたのちに CA を単独投与。患者 D2、F、G1、G2、H、I1 及び I2 では CA を UDCA 療法の代替として投与。CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、ALT 正常範囲：5～50 IU/L

(Setchell, 2004)では 25 名のデータが報告されている。これらの患者では、コール酸療法により約 5 カ月で AST 及び ALT を正常値に戻し、5 年以上維持することができた（図 2.7.3.2-15）。(Clayton, 1991)に記載されている患者 AB では、コール酸と CDCA との併用による治療下で 1 年以内にトランスアミナーゼが正常値に戻った。患者 Wi でも、コール酸と CDCA 及び UDCA と

の併用治療下でトランスアミナーゼ値が劇的かつ迅速に改善したことが報告されている(Witzleben, et al., 1992)。

コール酸による治療の開始時（図 2.7.3.2-15）、CDCA による治療の開始時（図 2.7.3 18 の患者 FF、図 2.7.3 19 の患者 MU2）、UDCA による治療の開始時（図 2.7.3.2-16 の患者 Kob）又はコール酸と CDCA との併用治療の開始時（患者 Kob）には、トランスアミナーゼ値が一過性に上昇することが多い。

GGT は正常範囲内ないしわずかな高値と報告されている（患者 I1 及び D1）。コール酸による治療中［患者 6（E1）、7（E2）、12（I1）］、一過性の GGT 上昇が報告されている。コール酸を減量すると正常に戻ったことから、この症例では治療量を上回る胆汁酸が投与されていたことを示している可能性がある。

報告では、コール酸処理下で一貫して総ビリルビン値及び直接ビリルビン値が低下している。両項目は無治療で極端に上昇することがあるが（最大で正常値上限の 15 倍）、通常は正常範囲まで低下する。総ビリルビン値は論文での報告率が特に高い（表 2.7.3.3-12 及び図 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-12 コール酸治療下での総ビリルビン値（μmol/L）の長期の推移

患者	A[1]	B[1]	C[1]	D1[1]	D2[2]	E1[1]	E2[1]	F[2]	G1[2]	G2[2]	H[2]	I1[2]	I2[2]
初回評価時*	80	74	115	36	14	23	25	100	6	17	254	134	13
患者の CA 開始時*	22	26	18	47	14	31	15	15	4	8	86	59	8
長期 (5 年未満)*	6	4	5	37	13	6	6	25	7	5	4	12	6
最終評価時 (5 年超)**	17	8	12	17	17	13	6	17	17	5	7	10	6

患者には CA 開始時に UDCA 治療が実施されていた。1 CA が UDCA と 6 カ月間併用されたのちに CA を単独投与、2 CA を UDCA 療法の代替として投与

CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸

* (Gonzales, 2006)による

** (Gonzales , et al., 2009)による

図 2.7.3.3-3 コール酸治療下での総ビリルビン値の長期の推移

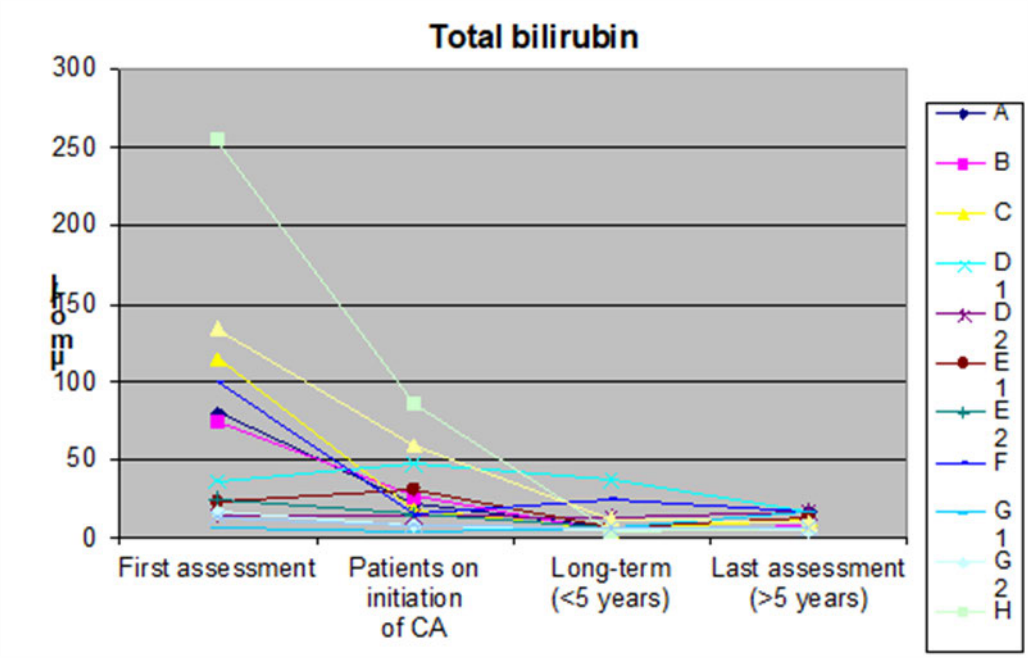


表 2.7.3.3-12 より得られたデータ。CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、総ビリルビン正常範囲：5～17 µmol/L
いずれの患者も CA 開始時に UDCA 治療が実施されていた。患者 A、B、C、D1、E1 及び E2 では CA が UDCA と 6 カ月間併用されたのちに CA を単独投与。患者 D2、F、G1、G2、H、I1 及び I2 では CA を UDCA 療法の代替として投与。

(Clayton, 1991)に記載されている患者 AB では、コール酸と CDCA との併用による治療下で 1 年以内に血漿ビリルビンが正常値に戻った。患者 Kob について、総ビリルビン値がコール酸の単独治療下で低下し、コール酸と CDCA との併用治療下でさらに低下したことが報告されている（図 2.7.3.2-16）。患者 Wi では、コール酸と CDCA 及び UDCA との併用治療下でビリルビン値が劇的かつ迅速に改善したことが報告されている (Witzleben, et al., 1992)。

Bicêtre のグループによる 3β-HSD 患者 13 名を対象とした長期投与試験では、投与期間中央値 21.9 年の時点で肝トランスアミナーゼに対するコール酸の効果が持続しており、値はいずれも正常であった (Gonzales, et al., 2018)。

一方、Setchell 氏のグループの患者でも、コール酸投与によるトランスアミナーゼ値の改善が同程度にみられた。また、平均投与期間 145 週の SED 患者 43 名（3β-HSD 欠損症患者 35 名を含む）では、コール酸の投与によって AST、ALT ともに有意に改善し（p<0.0001）、正常値に回復した (Heubi, et al., 2017)。

その他の諸文献での報告によるデータでも極めて類似した改善所見がみられた。

- 肝組織像

治療開始前の肝の組織学的検査データは胆汁酸治療患者の全例分が確認可能であるが、追跡調査データは、 (Gonzales, 2006), (Gonzales , et al., 2009)の患者 1（A）、2（B）、3（C）、4（D1）、6（E1）、7（E2）、8（F）、9（G1）、10（G2）、11（H）、12（I1）、12（I2）及び (Witzleben, et al.,

1992)の患者 Wi のものが確認可能である。いずれも肝病理所見の解消を示している。患者 1（A）、3（C）、4（D1）、6（E1）、7（E2）、8（F）、9（G1）及び 10（G2）に軽度の線維症化が残存した（表 2.7.3.3-13）。

3β-HSD 欠損症患者では巨細胞性肝炎の報告が多く、門脈、小葉周囲又は小葉内の線維症、門脈及び小葉内の活動性慢性炎症性胆汁うっ滞がランダムに観察された (Bove, et al., 2004)。しかし、この文献では胆汁酸療法がこれらのパラメータに及ぼす作用を評価するための追跡調査データが提示されていない。

コール酸を長期間単独投与した 13 名に対し、肝臓の組織像を個別に詳しく検討した報告によると (Gonzales, et al., 2018)、 肝臓の超音波像はほとんどの患者で正常であった。しかし、2 名（患者 6、11）には、肝臓に高エコー域が認められた。13 名中、肝臓の異形成を示す超音波所見を認めたものはなかった。胆石が 1 名（患者 3）に認められた。なお、胆石症のため以前に胆嚢摘出術を受けていた 2 名（患者 1、4）に術後の再発はみられなかった。肝生検又はエラストグラフィーで評価した肝臓の線維化スコアによると、コール酸投与開始から 10～24 年後に肝硬変の消失を伴う顕著な改善（スコア中央値：F1 未満、範囲：F0-F2）がみられた (Gonzales, et al., 2018)。

表 2.7.3.3-13 コール酸治療下での肝組織学的検査 - 主な観察所見

患者	治療前	CA 療法下での最初の評価	最終評価までの CA 療法実施期間（年）	長期評価
1 (A)	巨細胞性肝炎	n.r.	5.1	なし
	著明な門脈線維症			減少
	毛細胆管性胆汁うっ滞			なし
2 (B)	著明な門脈線維症	n.r.	5.4	なし
	肝細胞及び毛細胆管の胆汁うっ滞			なし
3 (C)	中等度の門脈線維症	n.r.	6.5	減少
	肝細胞及び毛細胆管の胆汁うっ滞			なし
	偽腺房形成			なし
4 (D1)	重度門脈線維症	軽度改善 [a]	14.7	減少
	巨大肝細胞	なし		なし
	肝細胞性胆汁うっ滞	なし		なし
	偽腺房形成	なし		なし
6 (E1)	著明な門脈線維症	n.r.	5.2	減少
	肝細胞性胆汁うっ滞			なし
	偽腺房形成			なし
7 (E2)	著明な門脈線維症	n.r.	5.3	減少
8 (F)	著明な門脈線維症	n.r.	5.2	減少
	肝細胞及び毛細胆管の胆汁うっ滞			なし
9 (G1)	著明な門脈線維症	n.r.	5.5	減少
	肝細胞性胆汁うっ滞			なし
	偽腺房形成			なし
10 (G2)	著明な門脈線維症	n.r.	11.4	減少
11 (H)	著明な門脈線維症	n.r.	5.2	なし
	肝細胞及び毛細胆管の胆汁うっ滞			なし
12 (I1)	中等度から顕著な門脈線維化	n.r.	6.1	n.r.
	肝細胞及び毛細胆管の胆汁うっ滞			なし
	偽腺房形成			なし
13 (I2)	肝細胞性胆汁うっ滞	n.r.	5.4	なし

患者	治療前	CA 療法下での最初の評価	最終評価までの CA 療法実施期間（年）	長期評価
	偽腺房形成			なし
Wi	門脈線維症	炎症活性の漸減及び組織学的胆汁うっ滞 [a]	n.a.	減少 [b]
	小葉内胆汁うっ滞			
	巨大肝細胞			
	門脈及び小葉の炎症			

a CA による治療、CDCA による治療、CA、CDCA 及び UDCA の併用治療と推移、b (Bove, et al., 2004)を参照
n.a.：該当なし、n r.：報告なし、CA：コール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸、UDCA：ケノデオキシコール酸

- 血清中及び尿中の胆汁酸

胆汁酸治療を受けたほぼすべての患者について治療開始前の尿中及び／又は血清中胆汁酸のデータがあるが、追跡データは (Gonzales , et al., 2009)（表 2.7.3.3-14）及び (Kobayashi, et al., 2000)に記載された患者からしか得られなかった。

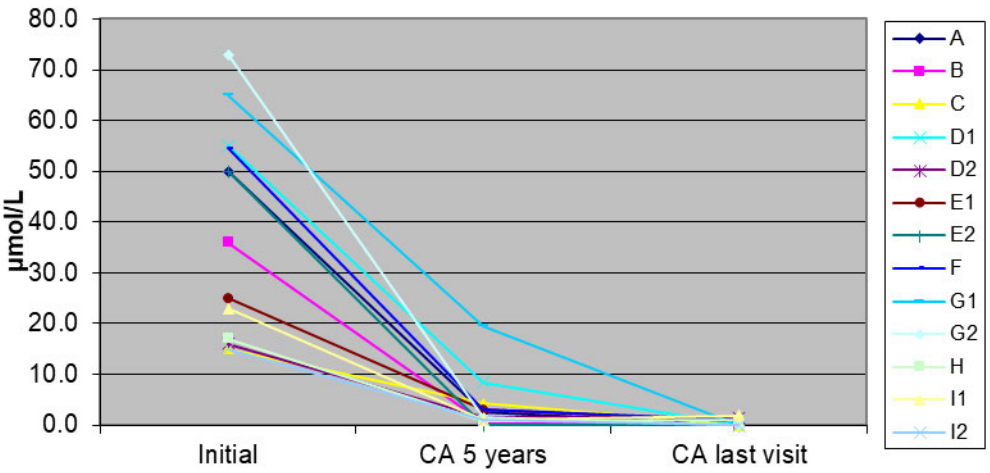
(Gonzales , et al., 2009)に記載されている患者では、非生理的な 3βOH-Δ5 胆汁酸が尿中で当初高値を示し、これはコール酸投与によって大きく減少したものの完全に消失することはなかった（表 2.7.3.3-14、図 2.7.3.3-4）。尿中総胆汁酸は当初きわめて高値で胆汁うっ滞の所見と一致したが、正常な一次胆汁酸のコール酸及び CDCA は低値であった。成分は 3β-HSD 欠損症に特徴的な非定型代謝産物が主であった。

表 2.7.3.3-14 コール酸処理下での尿中 3βOH-Δ5 異常胆汁酸の数値（μmol/L）

患者	A	B	C	D1	D2	E1	E2	F	G1	G2	H	I1	I2
初期評価時	50	36	15	55	16	25	50	54.5	65	73	17	23	15
CA 開始 5 年後	2.5	0.6	4.25	8.5	1.5	3	0	3	19.5	1.5	0.8	1	1
CA 治療の最終追跡時	0	0	0	0	1.5	0.75	0	1	0.04	0	1	1.9	0

CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸
いずれの患者も CA 開始時に UDCA 治療が実施されていた。患者 A、B、C、D1、E1 及び E2 では CA が UDCA と 6 カ月間併用されたのちに CA を単独投与。患者 D2、F、G1、G2、H、I1 及び I2 では CA を UDCA 療法の代替として投与。

図 2.7.3.3-4 コール酸処理下での尿中 3βOH-Δ5 異常胆汁酸の数値（μmol/L）



CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸
いずれの患者も CA 開始時に UDCA 治療が実施されていた。患者 A、B、C、D1、E1 及び E2 では CA が UDCA と 6 カ月間併用されたのちに CA を単独投与。患者 D2、F、G1、G2、H、I1 及び I2 では CA を UDCA 療法の代替として投与。

コール酸の投与により、3βOH-Δ^5 胆汁酸並びに総胆汁酸の尿中排泄量が劇的に低下し、胆汁うっ滞の改善がみられた。5 名では UDCA 単独でも同パラメータの評価で改善がみられたが、UDCA 単独では十分な代謝の管理は得られなかった (Jacquemin, et al., 1994)。また、患者 Kob でも、UDCA（150 mg/日）治療では尿中の異常胆汁酸量を大幅に減少させるには至らなかった。患者 Kob では、CDCA 治療（400 mg/日）によって尿中の異常胆汁酸量が減少したが、CDCA（400 mg/日）とコール酸（120 mg/日）との併用療法下ではさらに減少させることができた（表 2.7.3.2-2）。

コール酸を 25 名に投与した報告 (Setchell, 2004)では、投与 1 週間以内に尿中から非生理的な胆汁酸が消失した（図 2.7.3.2-14）。

- ビタミン吸収不良

(Gonzales , et al., 2009)に記載されている 13 名ではベースライン時に、脂溶性ビタミンの欠乏が生化学的にせよ、症候性にせよ、血液凝固障害（ビタミン K）、深部腱反射（ビタミン E）の欠如、くる病（ビタミン D）として様々に組み合わさって報告されていた。各欠乏症はビタミンの非経口投与又は経口補給によって治療されていた。患者 3（C）、5（D2）、6（E1）、9（G1）及び 10（G2）ではビタミン A の値が標準以上と報告された（図 2.7.3.5-1）。

コール酸投与時にビタミン E の補給を中止しても血清ビタミン E 濃度は正常のままであった (Gonzales , et al., 2009)。患者 A は UDCA 療法によってビタミン K 補給を必要としなくなったと報告されている。他の患者については、コール酸投与下で補給を中止したかどうかの詳細は提示されていない。

2.7.3.3.2.2　Δ^4-3-oxoR 欠損症

2.7.3.3.2.2.1　治療法

1) 国内第 III 相試験

外国の用法・用量に合わせて以下の用法・用量で実施した。

【用法】

1 日 1 回、朝ないし夕、若しくは 1 日 2 回、朝と夕に、食事とともに経口投与する。1 日 1 回の場合は、朝食又は夕食のどちらで服用するのか予め決めて可能な限り変更しないこととする。更に、朝若しくは夕の投与時間は可能な限り一定とする。

なお、カプセルの服用が認められていない 5 歳未満の患者、又は 5 歳以上であってもカプセルが呑み込めない患者では、投与時にカプセルを開き、内容物全量を食事、ミルク、特殊ミルクやジュースなどに混ぜるなどして投与する。

【用量】

5 mg/kg/day～15 mg/kg/day とし、血清又は尿中の胆汁酸の異常胆汁酸等の値、臨床検査値（AST、ALT、T-Bil、D-Bil、γ-GTP、ALP、TBA 等）あるいは全身状態等を考慮して治験責任医師/分担医師が決定し、1 日 50 mg を下回らず 500 mg を超えないこととした。

2) 外国人を含む研究報告

個々の患者とその治療への反応に基づいてのみ治療アルゴリズムが決定されており、そのため治療法は患者ごとに異なっていた。全患者の胆汁酸治療を表 2.7.3.3-15 に要約する。患者 5 及び 6 は SRD5B1 遺伝子のコード領域の変異がヘテロ接合性であり（表 2.7.3.3-4）、それ故、Δ^4-3-oxoR 活性が残存している可能性があることに留意されたい。

表 2.7.3.3-15　Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の胆汁酸治療

患者	治療 1		治療 2		治療 3（最終報告）	
	胆汁酸の種類/1 日用量	投与期間	胆汁酸の種類/1 日用量	投与期間	胆汁酸の種類/1 日用量	投与期間及び状態
14 (J1)	UDCA 600 mg/m²	4 カ月	CA 10 mg/kg UDCA 15 mg/kg	14 カ月	CA 250 mg UDCA 4 mg/kg	9 年超で継続中
15 (J2)	UDCA 600 mg/m²	4 カ月	CA 10 mg/kg UDCA 15 mg/kg	14 カ月	200 mg	9 年超で継続中
MS	UDCA 12 mg/kg	1 カ月？	UDCA 20 mg/kg	4 カ月	CA 8 mg/kg CDCA 8 mg/kg	9.3 年で中止
BH	CA 8 mg/kg CDCA 8 mg/kg	6 週間	CA 8 mg/kg	明記なし	CA 8 mg/kg CDCA 8 mg/kg	明記なし、中止済肝移植
2a/SG	UDCA n r.（100 mg？）	4 日	CA 100 mg CDCA 100 mg	16 日	CA 100 mg/ UDCA 100 mg	10 年超を確認、おそらく 15 年超で継続中
2b/JG	UDCA n r.（100 mg？）	4 日	CA 100 mg/ CDCA 100 mg	16 日	CA 100 mg/ UDCA 100 mg	10 年超を確認、おそらく 15 年超で継続中
3	-	-	-	-	CA 100 mg/ UDCA 100 mg	7 年超を確認、おそらく 12 年超で継続中
5	-	-	UDCA 5 mg/kg	4.5 カ月	UDCA 10 mg/kg	3.5 カ月、中止済
6	-	-	-	-	CDCA 12 mg/kg	明記なし（投与中）肝移植待機中

CA：コール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、n r.：報告なし

2.7.3.3.2.2.2　臨床的エンドポイント

1) 国内第 III 相試験

Δ^4-3-oxoR 欠損症 2 例の尿中異常代謝産物量の結果を表 2.7.3.3-16 に被験者別に示す。Δ^4-3-oxoR 欠損症の異常代謝産物（Δ^4-3-oxo-bile acids）量は、被験者1 *では投与開始時 3.33 mmol/molCr、投与 26 週後1.56 mmol/molCr であり同程度の低値を示した。被験者4 *では投与開始時 2.65 mmol/molCr、投与 26 週後 18.06 mmol/molCr であり、投与 26 週後で若干の高値を示した。

表 2.7.3.3-16 症例別の尿中異常代謝産物量（病型：Δ4-3-oxoR 欠損症）

被験者	Visit	Day	尿中代謝物
			Δ4-3- oxo-bile-acids (mmol/mol)
被験者1*	V1 (Week 0)	1	3.33
	V8 (Week 26)	178	1.56
被験者4*	V1 (Week 0)	1	2.65
	V8 (Week 26)	183	18.06

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

血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の各被験者における推移を図 2.7.3.3-1 に示した。2 例とも本剤投与開始時にいずれの項目も正常範囲であり、AST、ALT、D-Bil 及び PT は投与 74 週まで基準範囲を維持した。

2) 外国人を含む研究報告

- 生存期間

Δ4-3-oxoR 欠損による先天性一次胆汁酸合成異常症患者の治療において、最も重要な臨床的評価項目は全生存期間である。Δ4-3-oxoR 欠損症患者の同胞で未治療の者から得られたデータによると、本欠損症が未治療の場合、乳児期で死に至る可能性がある（表 2.7.3.3-4）。

一方、コール酸の単独療法又はコール酸若しくは UDCA との併用療法を受けた文献に報告されている患者は長期にわたり生存している。患者 14（J1）及び 15（J2）は少なくとも 10.7 年間の生存が文献に記録されている (Gonzales , et al., 2009)。患者 2a/2b 及び患者 3 については、(Setchell, et al., 1988), (Bove, et al., 2004)で症例の検討がなされており、反証になる報告がないことから、少なくとも前者は 14 年間、後者は 12 年間の生存が明らかである。患者 MS は 9～10 年間の治療後、10 歳時に治療を中止し、その後少なくとも 3 年間は治療を再開していないが、13 歳時点で健康に生存していることが報告されている (Palermo, et al., 2008)。

唯一の例外は、コール酸との併用療法に反応しなかった BH である。この患者は肝移植を受けて生存していると報告された (Lemonde, et al., 2003)。

患者 4 名［14（J1）、15（J2）、MS 及び RM］のデータでは、UDCA 単独療法に疾患進行の阻止効果は認められなかった。患者 5 は、計 8 カ月間の UDCA 投与中に大幅な改善を示し、その後治療を中止した (Ueki, et al., 2008b)。この患者は、SRD5B1 遺伝子のコード領域にヘテロ接合性変異のみが検出されたという点で他の患者と異なっており、Δ4-3-oxoR タンパク質の発現レベルに関するデータは確認できない。同じ欠損アレルを有する母親は成人まで生存した。総合すると、この患者の表現型は比較的軽症であったと考えられる。

同じく SRD5B1 遺伝子のコード領域にヘテロ接合性変異を有する患者 6 は、CDCA 酸単独療法下で当初改善を示したが、その後肝機能が悪化して肝移植紹介となった (Ueki, et al., 2008b)。

Bicêtre のグループでコール酸投与を行った患者のうち、患者 14（J）と患者 15（J）という Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 2 例で長期投与の奏効が最近のデータでみられた。いずれの例も、治療期間 20 年の時点で自己の肝臓を維持しつつ生存している (Gonzales, et al., 2018)。

Setchell 氏のグループによって得られた Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 10 名の生存率データによると、コール酸を中央値にして 145 週間（範囲：0～545 週間）単独投与したところ、6 名が生存していた (Heubi, et al., 2017)。しかしながら、死亡した 4 人の患者については、いずれも診断時と治療開始時に末期肝疾患を有していたことから投与が遅く疾患が進みすぎていた可能性がある。

- 肝機能

文献で報告されているコール酸治療を受けた患者のうち、1 名が肝移植を必要とし、他の患者はいずれもコール酸治療下で回復を示した。

コール酸を用いた治療中の Δ^4-3-oxoR 欠損症患者では、一貫して肝機能検査値の改善が報告されている。残念ながら、文献に報告されたデータは、報告時点及びサンプリング間隔のばらつきが大きい。以下の集計では、入手可能なデータを可能な限り収集している。

報告では、コール酸治療下で肝トランスアミナーゼが減少する点が一貫している。この値は無治療時に極端に上昇することがあるが（最大で正常値上限の 30 倍）、治療開始後約 12 カ月以内に正常範囲まで低下する。ALT 値については、各公表文献で極めて高い一貫性がみられた（表 2.7.3.3-17、図 2.7.3.3-5）。

表 2.7.3.3-17 コール酸処理下での ALT 値（IU/L）の長期の推移

	2a	2b	3	14	15	MS
1 週/無治療	103	133	293	1110	1540	1123
4 週/CA 治療開始	106 [a]	92 [a]	238 [b]	144 [a]	284 [a]	252 [a]
7 週	167 [b]	20 [b]	54 [b]	-	-	-
12 週	139 [b]	149 [b]	-	-	-	-
8～9 カ月	74 [b]	151 [b]	63 [b]	-	-	-
13 カ月	74 [b]	85 [b]	-	-	-	50 [c]
15 カ月	69 [b]	65 [b]		-	-	-
長期（5 年以内）	55 [b]	53 [b]	50 [b]	41 [b]	27	-
5 年超	-	-	-	40 [b]	12	50 [c]

CA：コール酸、a ウルソデオキシコール酸投与下、

図 2.7.3.3-5 コール酸治療下での ALT 値の長期の推移

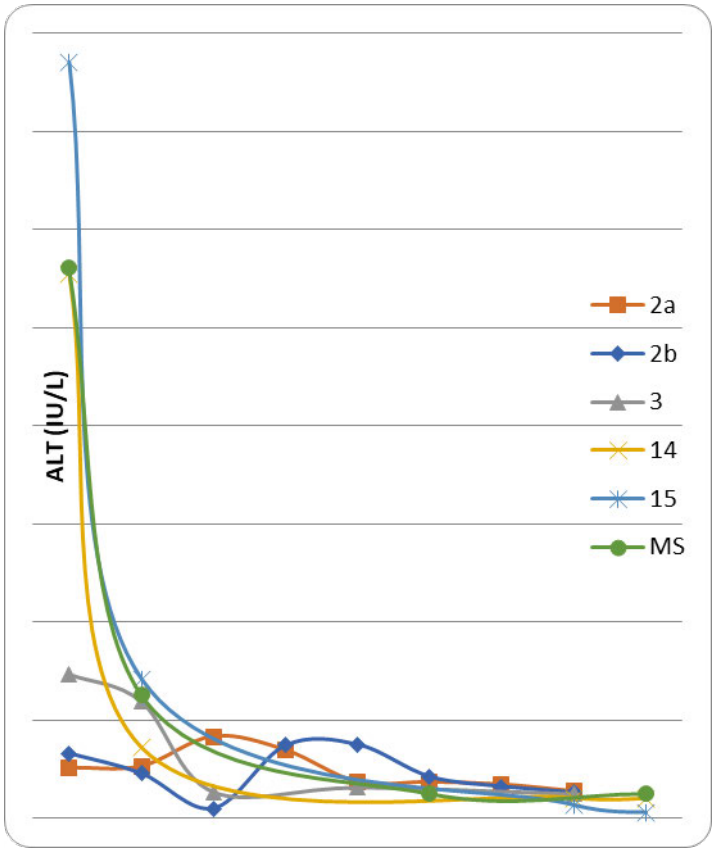


表 53 より得られたデータ CA：コール酸、ttt：投与、ALT の正常範囲：5～50 IU/L
コール酸治療開始時、患者 3 を除く全例がウルソデオキシコール酸単独療法下にあった。

コール酸及び CDCA による治療の開始時に、往々にしてトランスアミナーゼの一過性上昇がみられることに注意が必要である（図 2.7.3.3-7 及び図 2.7.3.3-8、患者 2a 及び 2b）。この上昇は報告されていないだけですべての患者に生じていた可能性がある。

アルカリフォスファターゼの測定例では、患者 2a 及び 2b を除き、ベースライン時に高く治療下で低下することが多かった。しかし、ビタミン D 欠乏症とそれが招いたくる病に起因する骨由来アルカリフォスファターゼが測定値の解釈を難しくしているため、この測定値は肝機能の正確なマーカーにはならない。

GGT は、治療開始前は正常範囲内又は軽度高値（患者 MS）にあったと報告されている。コール酸［患者 14（J1）］又はコール酸＋CDCA（患者 MS）による治療下で、GGT の一過性上昇が報告された。これは、治療量を超える用量の胆汁酸が用いられたことを示している可能性がある。

総ビリルビン及び直接ビリルビンは、コール酸治療下で一貫して低下している。この値は無治療時に極端に上昇することがあるが（最大で正常値上限の 18 倍）、通常は治療開始後約 12 カ月以内に正常範囲まで低下する。総ビリルビン値は論文での報告率が特に高い（表 2.7.3.3-18、図 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.3-18 コール酸治療下での総ビリルビン値（μmol/L）の長期の推移

	2a	2b	3	14	15	MS
1 週/無治療	86	103	274	314	313	316
4 週/CA 治療開始	342 [a]	342 [a]	308 [b]	304 [a]	51 [a]	88 [a]
7 週	342 [b]	393 [b]	34 [b]	-	-	-
12 週	393 [b]	325 [b]	-	-	-	-
8～9 カ月	393 [b]	136 [b]	N [b]	-	-	-
13 カ月	393 [b]	171 [b]	-	-	-	N [c]
15 カ月	34 [b]	17 [b]	-	-	-	-
長期（5 年以内）	17 [b]	10 [b]	N [b]	8 [b]	4	-
5 年超	-	-	-	8 [b]	6	N [c]

CA：コール酸、a ウルソデオキシコール酸投与下、b ウルソデオキシコール酸との併用療法下、c ケノデオキシコール酸との併用療法下。N：正常範囲（5～17 μmol/L）

図 2.7.3.3-6 コール酸治療下での総ビリルビン値の長期の推移

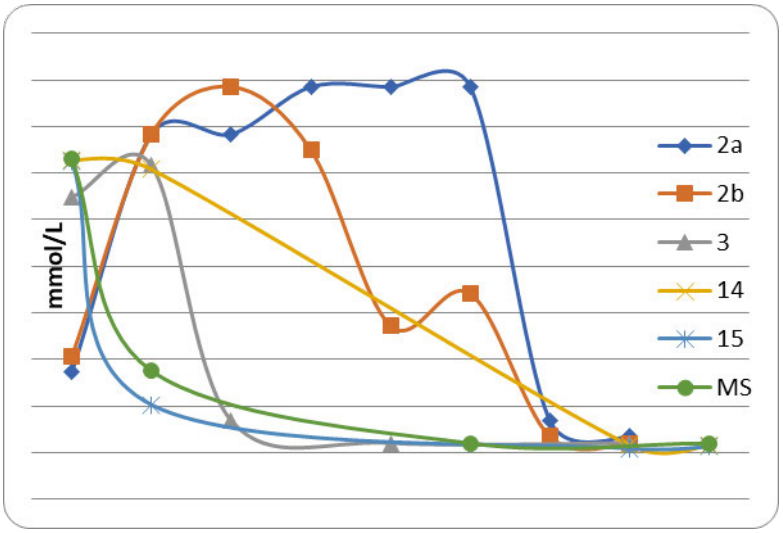


表 2.7.3.3-18 より得られたデータ CA：コール酸、ttt：投与、総ビリルビンの正常範囲：5-17 μmol/L
コール酸治療開始時、患者 3 を除く全例がウルソデオキシコール酸単独療法下にあった。

患者 2a 及び 2b は、コール酸＋UDCA 併用療法の最初の 1 年間に総ビリルビン値が上昇し、同時にトランスアミナーゼが低下したという点で、治療に対して異色の反応を示した（図 2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-6）このパターンは他の患者では報告されていないが、それらの患者（MS を除く）は報告されたサンプリング間隔も長いため、一過性の上昇が未検出又は未報告となった可能性が考えられる。

Bicêtre のグループによる患者 2 名を対象とした長期投与試験では、投与期間 20 年の時点で肝トランスアミナーゼに対するコール酸の効果が持続しており、値はいずれも正常であった (Gonzales, et al., 2018)。

一方、Setchell 氏のグループの患者 10 例でも、コール酸投与によるトランスアミナーゼ値の改善が同程度にみられた。また、平均投与期間 145 週の SED 患者 43 名（Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 10 名を含む）では、コール酸の投与によって AST、ALT ともに有意に改善し（$p<0.0001$）、正常値に回復した (Heubi, et al., 2017)。

- 肝組織像

胆汁酸治療を受けたすべての患者について治療開始前の肝組織検査データがあるが、追跡データは患者 14（J1）、15（J2）、2a、2b 及び 3 に限られた。その全例で肝病理所見の改善がみられている（表 2.7.3.3-19）。生後 1 週から治療を受けた患者 3 を除くすべての患者において、初期の肝障害に起因する軽度の線維化が残存した。

表 2.7.3.3-19 コール酸治療下での肝組織学的検査 — 主な観察所見

患者	治療前	CA 治療下での最初の評価	長期評価
14 (J)	毛細胆管性胆汁うっ滞	消退 [a]	なし [b]
	巨大肝細胞	n.r.	n.r.
	門脈域炎症	消退	なし
	線維性隔壁形成	進行	減少
15 (J)	毛細胆管性胆汁うっ滞	消退 [a]	なし [b]
	巨大肝細胞	n.r.	n.r.
	門脈域炎症	n.r.	なし
	線維性隔壁形成	安定	減少
2a/SG	肝細胞性及び毛細胆管性胆汁うっ滞	消退 [c]	n.a.
	巨大肝細胞	消退	
	髄外造血	消退	
	炎症	軽度の線維化	
2b/JG	肝細胞性及び毛細胆管性胆汁うっ滞	消退 [c]	n.a.
	巨大肝細胞	消退	
	髄外造血	消退	
	炎症	軽度の線維化	
3	肝細胞性及び毛細胆管性胆汁うっ滞	正常化 [c]	n.a.
	巨大肝細胞	正常化	
	髄外造血	正常化	

a 14 カ月後、b 5 年後、c 8～9 カ月後、n.a.：入手不可能、n.r.：報告されず

コール酸を長期間単独投与した患者 14（J）と 15（J）に対し、肝臓の組織像を個別に詳しく検討した報告によると (Gonzales, et al., 2018)、肝臓の超音波所見として、患者 14 には肝臓の異栄養性変化がみられたものの、患者 15 は正常であった。治療を 16 年間実施した患者 14、15 の生検 2 例では、胆汁うっ滞及び炎症活性の徴候がみられなかった。門脈圧の亢進が生じた例はなかった。

肝生検又はエラストグラフィーで評価した肝臓の線維化スコアによると、いずれの Δ^4–3-oxo-R 欠損症患者でも 20 年以上のコール酸投与後に顕著な改善がみられた。

- 血清中及び尿中の胆汁酸

胆汁酸治療を受けたすべての患者について治療開始前の尿中及び／又は血清中胆汁酸のデータがあるが、追跡データは患者 14（J1）、15（J2）、2a 及び 2b に限られた。残念ながら、報告形式が異なる（パーセント値 vs. 絶対値）ため、データを比較可能な形で提示することはできない。これらの患者では、尿中 Δ^4-3-oxo 胆汁酸が当初高値を示し、コール酸療法下で大きく減少したものの完全には消失しなかった。尿中総胆汁酸値は当初極めて高かった。コール酸と UDCA の併用療法下で、尿中総胆汁酸はさらに増加した。（図 2.7.3.2-24、表 2.7.3.2-12）。患者

2a 及び 2b では血清胆汁酸のデータが提示されており、Δ^4-3-oxo 胆汁酸が当初高水準に認められたが、コール酸＋UDCA 併用療法下で完全に消失した。患者 14（J1）／15（J2）では、血清総胆汁酸濃度がコール酸治療下で正常（< 10 µmol/L）に維持され、その成分は基本的にコール酸（40%）とその代謝物 DCA（35%）から成り、患者 14（J1）では UDCA が含まれた。

- ビタミン吸収不良

患者 14（J1）、15（J2）、2a、2b、MS、BH 及び RM ではベースライン時に、脂溶性ビタミンの欠乏が生化学検査結果又は血液凝固障害（ビタミン K）、深部腱反射の欠如（ビタミン E）若しくはくる病（ビタミン D）として、様々な形で報告されている。各欠乏症はビタミンの非経口投与又は経口補給によって治療されていた。患者 14（J1）及び 15（J2）は、コール酸療法（患者 14 では UDCA を追加）下でビタミン E 補給を必要としなくなったと報告されている。

2.7.3.3.2.3　オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症

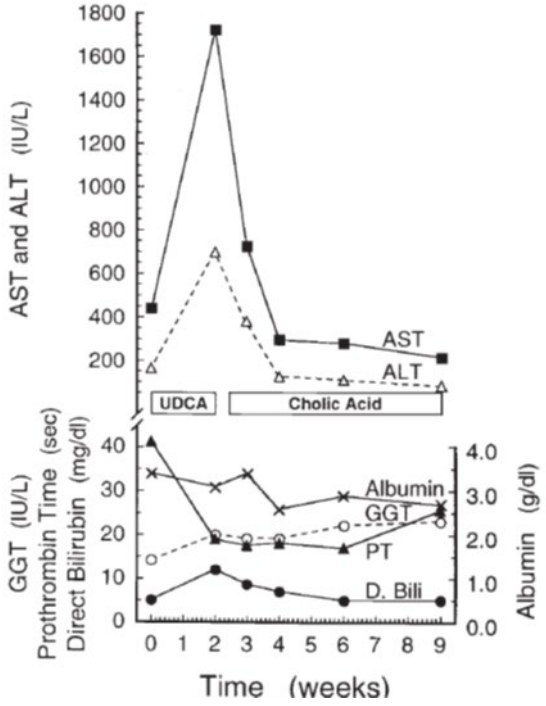
本病型で確認されている有効性の情報は以下の研究報告 1 報のみであった。

- (Setchell, et al., 1998) が報告した臨床試験

患者に対する当初の治療は、中鎖トリグリセリドを含む調製粉乳の投与、脂溶性ビタミンの補給投与、UDCA（15 mg/kg/日）の投与とした。UDCA の投与は、血清ビリルビンとアミノトランスフェラーゼの著しい増加がみられたため 10 日後に終了した。

オキシステロール 7α-ヒドロキシラーゼ欠損症による IEBAS の診断を下した後に、コール酸の経口投与（15 mg/kg/日）による治療を開始した。治療中の患者の血清臨床検査値を図 2.7.3.3-7 に示す。ALT と AST はベースラインと比較してわずかに低下したものの、コール酸治療 49 日時点では臨床効果はなく、肝機能の悪化が続いた。

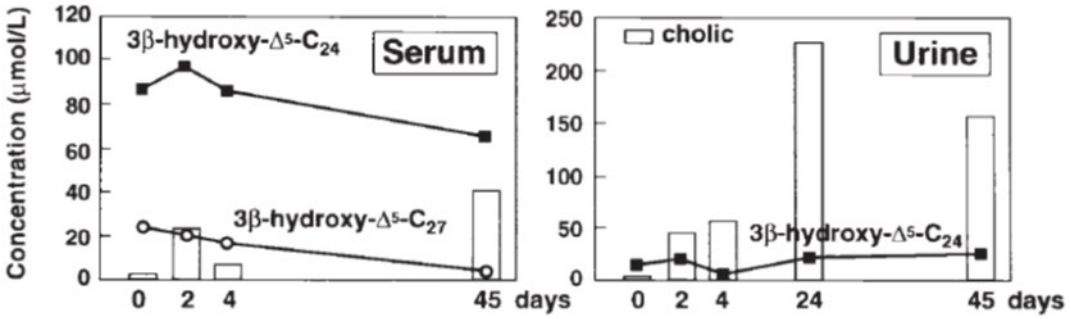
図 2.7.3.3-7 AST, ALT、直接ビリルビン、アルブミン、プロトロンビン時間の血清中濃度推移



(Setchell, et al., 1998)による UDCA 投与（15 mg/kg/日）、CA 投与（15 mg/kg/日）を経て受診 9 週間後の肝移植時に至るまでの臨床検査データを示す。初期にプロトロンビン時間が長くなっているが、これは非経口のビタミン K 注射の効果による。脂溶性ビタミンの補給は治療期間を通して続けた。

投与 2、4、24、45 日目の尿と血清中の胆汁酸プロファイルはベースライン時と同様のものに加えて、外因性のコール酸がみられた（図 2.7.3.3-8）。3β-hydroxy-5-cholenoic acid と 3β-hydroxy-5-cholestenoic acid の濃度はわずかに変化した。体重の増加不良、進行性の肝脾腫、低アルブミン血症、凝固障害が報告された。本症例は、生後 4.5 カ月時に死体肝移植を受けたものの、移植後 9 日目に急性同種移植片拒絶反応を起こし、20 日後に脳浮腫で死亡した。結論としては、内因性胆汁酸合成をフィードバック阻害によってダウンレギュレーションする効果はコール酸にないということであった。しかし、他の IEBAS で用いた経験から考えると、コール酸の投与開始が遅すぎて、患者の肝不全が回復不可能であった可能性がある。

図 2.7.3.3-8 β-hydroxy-5-cholenoic acid, 3β-hydroxy 5 cholestenoic acid, コール酸の尿中及び血清中濃度に対するコール酸投与の効果



(Setchell, et al., 1998)による

2.7.3.3.2.4 脳腱黄色腫症（CTX）

CTX／ステロール 27-ヒドロキシラーゼ欠損症と診断され、コール酸投与により治療された文献中の患者 24 例では、治療効果は全体的に肯定的であった。成人患者 20 例が臨床試験 (Mandia, et al., 2019)、症例集積報告 (Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)として取り上げられた。彼らには、CTX の古典的症状として主に神経症状がみられたが、重度の肝病変はみられなかった。そして、ほとんどの症例でコール酸の投与が奏効した。

Mandia et al.が報告した臨床試験では、12 例中 10 例で状態の安定又は改善が得られ、コール酸の投与は、CTX の治療として、特に CDCA による副作用が生じた患者に対して適応可能とされた (Mandia, et al., 2019)。症例集積報告によると、治療としての CDCA 投与とコール酸投与の間に差はみられなかった。いずれの投与によっても脳波と生化学所見の異常が正常へと回復したが、臨床症状の改善は認められなかった (Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)。臨床的な有用性が得られなかったことについては、患者の診断が 30 代～40 代と遅れたことによるものであるものというのが著者らの見解であった。

CTX による新生児胆汁うっ滞がみられ、コール酸投与による治療を行った小児患者 3 例のうち 2 例でコール酸投与後に肝機能が正常に回復し、小児期後半になっても肝機能が正常であった (Clayton, et al., 1995), (Clayton, et al., 2002), (Pierre, et al., 2008)。その他に、当初 UDCA 投与で治療した後コール酸に切り替えたものの生後 4 カ月で肝不全のため死亡した例が 1 例みられた (von Bahr, et al., 2005)。

全体としてコール酸投与時に、血漿コレスタノール値の減少や胆汁アルコールの尿中排泄の減少といった状態の改善がみられた。よって、内因性コレステロールや胆汁酸合成に対する正常なフィードバック阻害がコール酸投与によって回復し、この結果、コレスタノールの産生が低下することが確認された。これは、組織へのコレスタノールの沈着や蓄積の減少や、その結果生じる毒性の低下につながると考えられる。

2.7.3.3.2.5 α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症

本病型で確認されている有効性の情報は以下の研究報告 1 報のみであった。

Setchell et al.が報告した AMACR 欠損症患者 1 例 (Setchell, et al., 2003)は、2 週齢の受診時点で AST（114 IU/L）、ALT（59 IU/L）、GGT（273 IU/L）の各血清中濃度が高値であった。血清総ビリルビン値は 3.5 mg/dL であり、直接分画は 2.0 mg/dL であった。

10 週齢時の肝臨床検査値は血清 AST が 83 IU/L、ALT が 106 IU/L、ALP が 326 IU/L,であった。血清総ビリルビン値は 0.3 mg/dL であり、直接分画は 0.2 mg/dL であった。診断後にコール酸の経口療法（15 mg/kg/日）及び脂溶性ビタミンの補給療法が開始された。

コール酸経口療法に対する生化学的反応は 7 年超にわたって維持された。コール酸療法を 7.5 歳時点で一時的に中止している間に尿中の胆汁酸（コレスタン酸を含む）を再度分析したところ、総胆汁酸濃度が同じく低値であり、胆汁酸の種類の大半がコレスタン酸であった。

10 週齢時の肝組織学的検査の結果、巨細胞性形質転換、壊死性好酸性肝細胞の散在、中等度の胆汁うっ滞が明らかになった。コール酸療法開始から約 8 カ月後（10 カ月齢時）の追跡調査肝生検の結果、軽微な肝細胞性胆汁うっ滞及び巨細胞性形質転換の著明な減少が明らかになった。線維症は認められなかった。

これらの反応に伴い、血清肝機能検査所見が正常化していて複数回の検査時点で正常状態が維持されていたほか、脂溶性ビタミンの状態が新たな補給療法を行わずに正常に維持されていた。以後の経過は良性であり、投与された薬剤はコール酸のみであった。臨床検査の結果は血清 AST が 68 IU/L、ALT が 7 IU/L、ALP が 329 IU/L、GGT が 23 IU/L、総血清ビリルビン 0.5 が mg/dL（直接分画が 0 mg/dL）であった。

2.7.3.4 部分集団における結果の比較

被験者数が少ないため、部分集団解析の意義に乏しいため対象外とする。

2.7.3.5　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.5.1　3β-HSD 欠損症

1) 国内第 III 相試験

投与 74 週までの用量は 1 例（[redacted] 歳、[redacted]性）では 6.0~7.6 mg/kg/day、1 例（■歳、[redacted]性）では 3.8~13.7 mg/kg/day であった。上記の用量において投与 74 週まで良好に経過していることから、本投与量が指摘であったと考える。

用法に関して、[redacted]では、服薬開始時から投与3 週までカプセルを開き食事に混ぜて服用していたが、治験薬の飲み残し（食事に混ぜて服用中）が頻回発生しており、[redacted]は可能な限り全量を服薬するために工夫（服薬時間をずらす、食事の量を変える等）を行っていたが、被験者の[redacted]によって残してしまう場合があるとのことであった。被験者は[redacted]とのことから、投与 6 週以降、[redacted]服薬補助ゼリーを用いることで全量に近い量を服薬できるようになった。コール酸による IEBAS の治療では、用量が不足すると症状の悪化をきたすリスクがあるため、服薬コンプライアンスの低い患者に対しては、規程の用法の中で
個々の患者に応じた方法を選定する必要がある。[redacted] 歳の[redacted]性患者では、治験期間を通して 2 回/日、カプセルのまま服薬した。

2) 外国人を含む研究報告

FAB-MS、エレクトロスプレータンデム-MS（LC-MS/MS）及び／又は GC-MS の測定により尿と血清中の胆汁酸の値が正常に回復するように患者個々の用量が定められた。具体的には、3β-HSD 欠損患者に対して、3β,7α-dihydroxy--5-cholenoic acids、3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acids 並びに全胆汁酸の値をモニタリングした。コール酸の維持用量としては、上記代謝産物が尿から消失する用量の最低値を選択する必要がある。

これに関しては例えば、長期生存が可能であった 3β-HSD 欠損症患者 13 名に対する投与についての報告がある(Gonzales , et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)。6 名については治療プロトコールに従って UDCA との併用でコール酸が 6 カ月投与され、7 名では UDCA の代替としてコール酸が単独で投与された。最新の時点では 13 名全例をコール酸の単独投与としている。

また、患者 1 名（Su）にコール酸の単独投与を実施したが、その治療期間は不明である(Subramaniam, et al., 2010)。

患者 Wi にはコール酸単独、CDCA 単独、コール酸、CDCA 及び UDCA の併用の順で投与が実施されているが、投与スケジュール及び投与量に関するデータは提示されていない。患者 MU2 及び AB は最終的にコール酸による治療が実施されているが、用量及び期間に関する情報は提示されていない。

報告によると、コール酸 120 mg/日と CDCA 400 mg/日による併用投与を患者 Kob に行っており、また、コール酸と CDCA をそれぞれ 7 mg/kg/日とした併用投与を 5 名に実施している(Kobayashi, et al., 2000), (Subramaniam, et al., 2010)。

一方、患者 AB に対しては、コール酸と CDCA を等量で併用投与している。患者 AB に関する入手可能な最新のデータによると、最新の時点ではコール酸投与が実施中であるとされるが、用量に関してこれ以上の詳細は提示されていない。 (Gonzales , et al., 2009)で記載されている患者については、UDCA の体重あたり用量が提示されておらず、コール酸用量との比較は困難である。

体重に基づくコール酸単独投与の平均 1 日用量は、治療開始時に 12.9 mg/kg（範囲:2.3～18.9 mg/kg）であり、長期にわたる維持投与を経ると 6.5 mg/kg（範囲:2.5～9.6 mg/kg）となった（表 2.7.3.5-1）。このとき患者は、治療期間を通じて年齢を重ね、体重を増やすことができた。

表 2.7.3.5-1 3β-HSD 欠損症患者に対するコール酸投与—単独投与の 1 日用量

患者	CA 投与開始時年齢（歳）	算定体重*（kg）	絶対値の 1 日用量（mg）	体重あたりの 1 日用量（mg/kg）	直近報告時の年齢（歳）	算定体重*（kg）	絶対値の 1 日用量（mg）	体重あたりの 1 日用量（mg/kg）
A	3.9	18[a]	250	13.8	28.0	82[a]	500	6.1
B	4.3	17[a]	250	14.7	28.4	65.2[a]	450	6.9
C	7.8	17[a]	250	15	31.8	60.3[a]	350	5.8
D1	4.3	18[a]	250	14	28.3	53.3[a]	400	7.5
D2	0.7	8[a]	50	6.4	15.3	46.1[a]	300	6.5
E1	5.3	17[a]	250	15	29.3	78.1[a]	500	6.4
E2	13.1	44[a]	625	14.2	37.2	60.2[a]	500	8.3
F	2.3	15[a]	250	17	24.3	47.6[a]	400	8.4
G1	2.3	13[a]	250	18.9	23.8	54.2[a]	450	8.3
G2	11.7	42[a]	500	11.9	33.1	52.1[a]	500	9.6
H	0.3	5[a]	80	14.7	20.9	54.5[a]	300	5.5
I1	5.2	20[a]	250	12.5	21.3	72.9[a]	350	4.8
I2	0.3	5[a]	50	10	15.8	88.2[a]	300	3.4
Kob	23	52[a]	120	2.3	23	52[a]	120	2.3
Su	11	36[a]	144	4	11	36[a]	288	8
平均			255	12.3			380.5	6.5

CA：コール酸、a:入手可能なデータから求めた推定値である。*絶対値の 1 日用量と体重あたりの 1 日用量に関して得られたデータより算出

最適な治療効果を得られるよう、6 名で 1 回、1 名で 2 回、1 名で複数回それぞれコール酸を増量する必要があった（ (Gonzales , et al., 2009), (Subramaniam, et al., 2010)に記載）。尿中の非定型代謝産物の濃度が増加し、cholesterol 7α-hydroxylase に対するフィードバック阻害が不十分であるとこが示された場合には、コール酸の 1 日量が増量された。一方、投与に対する反応を著明かつ迅速に改善させるため、過量投与の徴候（血清 GGT と ALT の上昇、並びに 1 名でみられたそう痒、下痢、血清総胆汁酸の上昇）がみられた 4 名でコール酸を減量した。用量の調整をせずとも治療に対する反応が良好な患者は 2 名であった。

長期の追跡研究 (Gonzales, et al., 2018)による報告では、コール酸投与を 21.24 年（範囲：14.6～24.1 年）実施した際のコール酸の 1 日平均投与量は 6.79 mg/kg（範囲：3.4～9.6 mg/kg）であった。健康成人における一次胆汁酸の生理的な 1 日合成量に相当する 500 mg/日が 1 日の最高用量と考えられた。

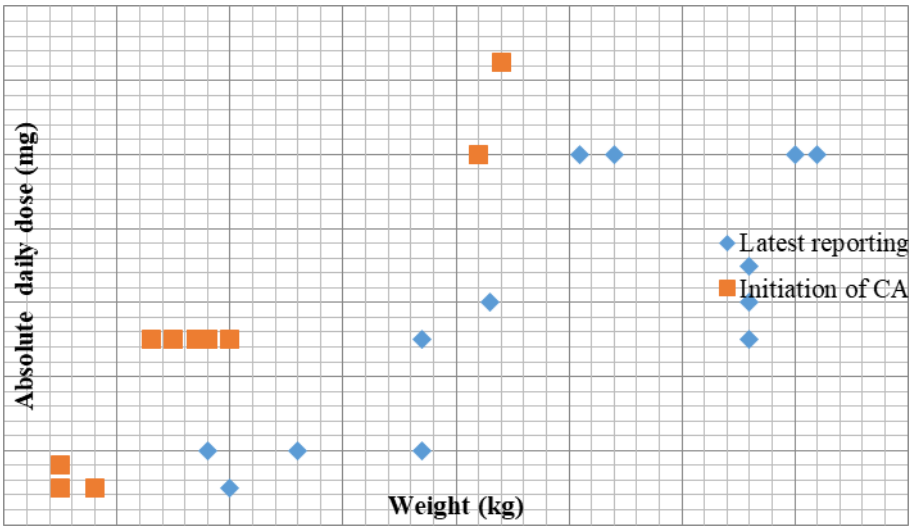
年齢が低く体重の軽い患者の方が、年齢の高い患者よりも体重あたりの用量を増やす必要があって忍容性が高いように思われる（図 2.7.3.5-1 及び図 2.7.3.5-2）。

このことは、乳児及び小児の体表面積（m2）あたりコール酸プールサイズは成人に比べて約40%大きく、コール酸の代謝回転率は小児で幼児に比べて、また成人で小児に比べてそれぞれ約40%低下するという観察結果と一致している（ (Heubi, et al., 1982), 2.7.2.2.2.1.5 項）。生後 7～10 カ月の乳児 12 名の平均コール酸プールサイズは 938 ± 89 mg/m^2（± S.E.）、コール酸の合成速度は 478 ± 52 mg/m^2/日であった。なお、CDCA の推定プールサイズは 607 ± 103 mg/m^2 であった。成人と同様にコール酸が胆汁酸プールの約 35%を占めると仮定すると、総胆汁酸プールの大きさは 2600 mg/m^2 と推定でき、その約半分が 1 日で入れ替わる。推奨による最大開始用量を投与すると 5～15 mg/kg で投与を開始することになる。新生児あるいは小さな幼児の体重 3.5 kg で身長 50 cm とするとこのとき 50 mg のコール酸を投与すると 1 日用量は 14.3 mg/kg 又は 200 mg/m^2 となる。体重 18 kg、身長 108 cm（50 パーセンタイル）の 5 歳児に対しては、250 mg 又は 300 mg（13.9 又は 16.7 mg/kg 若しくは 214 又は 257 mg/m^2 にあたる）を投与することができる。用量値は、各年齢の小児でみられる合成速度の範囲内（図 2.7.3.5-3B を参照）に収まっていればいずれも安全であり、必要であればそれより多い値で調整することもできる。

小児期における胆汁酸プールサイズと合成速度の挙動とバラツキを考慮すると、小児に対して最大用量の制限を設けることは有用ではないと考えられる。これよりは、小児患者を定期的にモニタリングし、そこでみられる代謝反応に応じてコール酸用量を連続的に調節することの方が重要である。

図 2.7.3.5-1 体重の関数のかたちで表した絶対 1 日用量（A）及び体重あたりの 1 日用量（B）のコール酸療法開始時と最新の報告時との比較

A



B

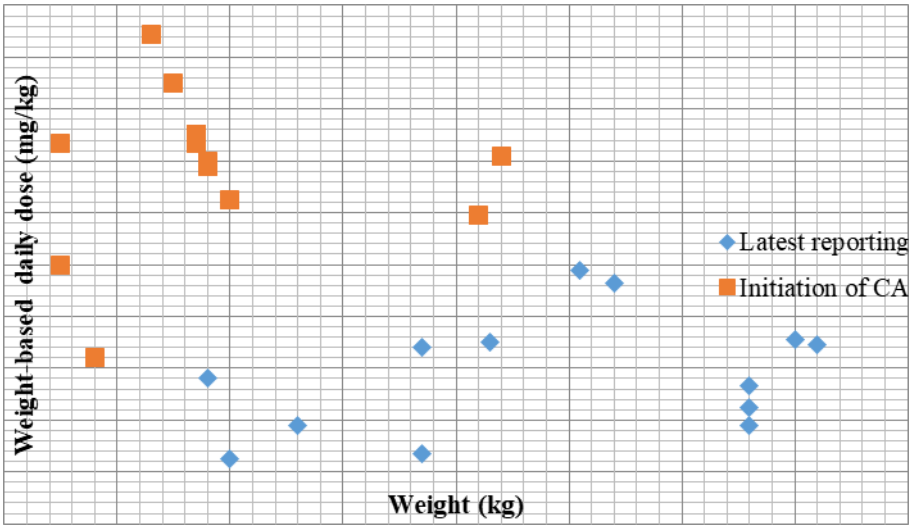
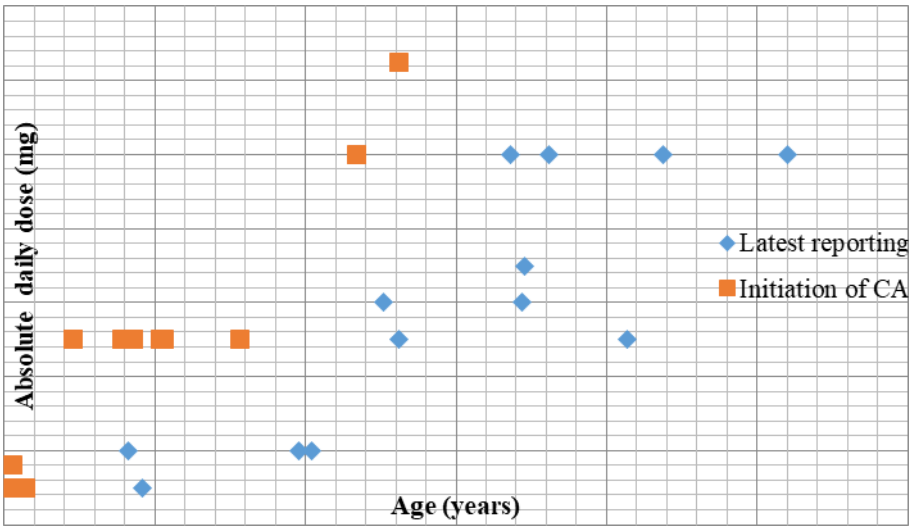


表 2.7.3.5-1 の全患者のデータ。ただし、投与量が治療用量未満であった患者 Kob (Kobayashi, et al., 2000)を除く。

図 2.7.3.5-2 年齢の関数のかたちで表した絶対 1 日用量（A）及び体重あたりの 1 日用量（B）のコール酸療法開始時と最新の報告時との比較

A



B

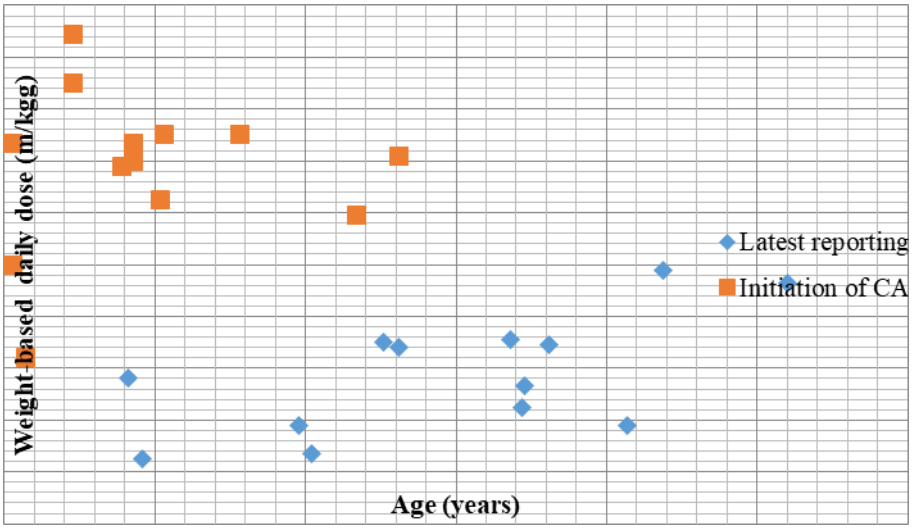


表 2.7.3.5-1 の全患者のデータ。ただし、投与量が治療用量未満であった患者 Kob (Kobayashi, et al., 2000)を除く。

図 2.7.3.5-3 乳児、小児、成人におけるコール酸プールサイズ（A）及び合成速度の比較（B）

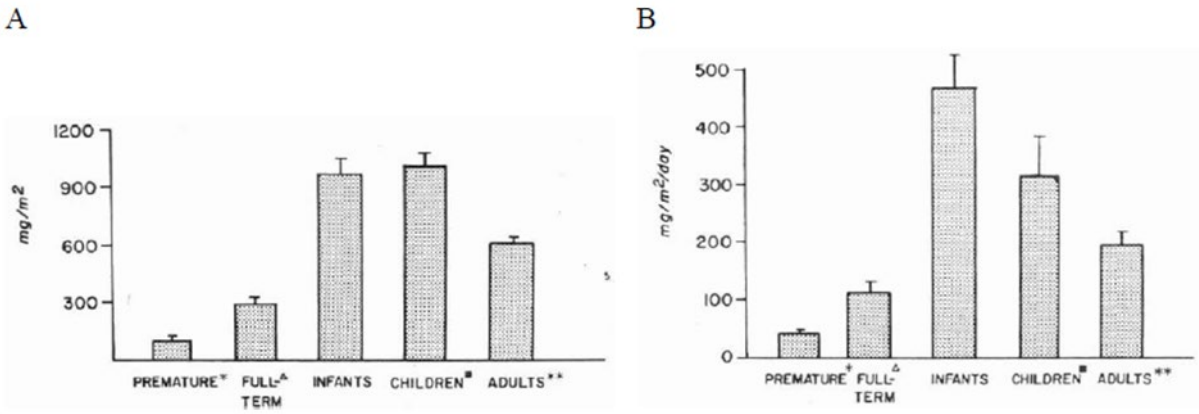


表 2.7.3.5-2 Δ4-3-oxoR 欠損症患者のコール酸治療 ― 単独療法及び併用療法の 1 日用量

患者	報告時の年齢 (歳)	推定体重* (kg)	報告された胆汁酸の種類/1 日用量	絶対値の 1 日用量**	体重ベースの 1 日用量**
14 (J1)	0.8	7 [a]	CA 70 mg UDCA 15 mg/kg	70 mg 105 mg [a]	10 mg/kg 15 mg/kg
	12	40 [a]	CA 250 mg UDCA 4 mg/kg	250 mg 160 mg [a]	6.25 mg/kg [a] 4 mg/kg
15 (J2)	0.8	7 [a]	CA 70 mg UDCA 15 mg/kg	70 mg 105 mg [a]	10 mg/kg 15 mg/kg
	12	40 [a]	CA 200 mg	200 mg	5 mg/kg [a]
MS	0.7–10	8.5–35 [a]	CA 8 mg/kg CDCA 8 mg/kg	68–280 mg [a] 68–280 mg [a]	8 mg/kg 8 mg/kg
BH	0.5	8 [a]	CA 8 mg/kg CDCA 8 mg/kg	64 mg [a] 64 mg [a]	8 mg/kg 8 mg/kg
2a/SG	0.1–1.5	5–12 [a]	CA 100 mg/ UDCA 100 mg	100 mg 100 mg	20–8.3 mg/kg [a] 20–8.3 mg/kg [a]
2b/JG	0.1–1.5	5–12 [a]	CA 100 mg/ UDCA 100 mg	100 mg 100 mg	20–8.3 mg/kg [a] 20–8.3 mg/kg [a]
3	0–1.5	3.5–12 [a]	CA 100 mg/ UDCA 100 mg	100 mg 100 mg	28.6–8.3 mg/kg [a] 28.6–8.3 mg/kg [a]

CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸。体重ベースの用量は標準成長曲線の表に基づいて推定した。a:入手可能なデータから求めた推定値である。*推定体重は標準成長曲線の表に従った。**絶対値又は体重ベースの 1 日用量に関するイタリック体のデータは、得られたデータと推定体重により算出したものである。

2.7.3.5.2　Δ4-3-oxoR 欠損症

1) 国内第 III 相試験

投与 74 週までの用量は 1 例（[redacted] 歳、[redacted]性）では 4.2 ~10.8 mg/kg/day、1 例（[redacted] 歳、[redacted]性）では 8.8~11.4 mg/kg/day であった。用法に関しては 2 名ともに治験期間を通して 2 回/日、カプセルのまま服薬した。

上記の用法・用量において投与 74 週まで良好に経過していることから、本投与量が指摘であったと考える。

2) 外国人を含む研究報告

胆汁酸療法の用法・用量は、患者ごとに代謝反応に基づいて経験的に決定されている。Δ^4-3-oxoR 欠損症の長期生存患者 6 名について投与情報を確認することができる（表 2.7.3.5-2）。6 名のうち 4 名がコール酸＋UDCA、1 名がコール酸＋CDCA、1 名がコール酸による治療を受けていた。併用療法は通常、各胆汁酸を同じ用量で用いて行われた［患者 14（J1）の UDCA の絶対用量は未確認］。最終報告時点の体重あたりのコール酸の用量は 5～8.3 mg/kg であった。UDCA の用量は 4～8.3 mg/kg、CDCA の用量は 8 mg/kg であった。

年齢が低い患者は、年齢の高い患者より体重あたりの用量を増やす必要があり、その用量に忍容性があるように思われる（表 2.7.3.5-2）。

2.7.3.5.3　オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症

患者数が少ないことから、推奨用量に関連する臨床情報の分析は実施できない。

2.7.3.5.4　脳腱黄色腫症（CTX）

文献中で CTX 患者に対して投与したコール酸の用量は以下の通りである。

- 成人患者 12 例に対してコール酸 750 mg/日（ただし 3 例は例外で、それぞれ 550 mg/日、600 mg/日、500 mg/日を投与） (Mandia, et al., 2019)
- 成人患者 8 例に対してコール酸を投与したが用量は不明である（コール酸単独投与が 2 例、コール酸と UDCA 及び／又は CDCA との併用投与が 6 例） (Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)
- 小児患者 1 例に対して以下の順で投与 (Clayton, et al., 1995), (Clayton, et al., 2002)
  - CDCA（5 mg/kg/日）とコール酸（5 mg/kg/日）の併用
  - コール酸を 8 mg/kg 日に増量
  - コール酸 40 mg を毎日 2 回投与
- 小児患者 1 例に対してコール酸を投与したが用量は不明である (von Bahr, et al., 2005)
- 小児患者 2 例に対してコール酸を 15 mg/kg で投与した (Pierre, et al., 2008)。

研究全体を通して、CTX 患者に対するコール酸の投与量として正確な推奨用量を決めることはできない。前述の研究では、用法、用量をまず経験的に決め、その後、患者の代謝反応に応じて調整していたものと考えられる。

2.7.3.5.5　α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症

コール酸投与で治療された AMACR 欠損症患者は 1 例のみであるため、推奨用量に関連する臨床情報の分析は実施できない。

2.7.3.6　効果の持続性及び／又は薬物耐性

1) 国内第 III 相試験

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

2) 外国人を含む研究報告

- 3β-HSD 欠損症患者 13 例の長期有効性データが得られている。最長 24 年（中央値：21.2 年、範囲：14.6～24.1 年）にわたり患者に行ったコール酸投与の状況を詳細に記載したものである (Gonzales , et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)。

  十分に代謝を制御するために必要な用量として一旦決定した用量から増量する必要があった（このような増量がみられた場合、血漿や尿中の胆汁酸濃度やトランスアミナーゼ値の制御が不十分であることが考えられる）など、有効性の消失がみられたとする報告は文献にない（検討期間は 3.4～13 年、表 2.7.3.5-1 を参照）。また、コール酸治療が終了した患者の報告はない。

- Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 6 名の長期有効性データが提供されている。患者 2a、2b 及び 3 では 15 カ月間以上、患者 MS では 9～10 年間、患者 14（J1）及び 15（J1）では 10.7 年間にわたり、治療の詳細な記録が示されている。文献内に有効性の消失に関する報告はない。患者 MS を除いて、患者が CA 治療を中止したことは報告されておらず、患者 14（J1）及び 15（J1）は治療を継続中であることの裏付けがある。患者 MS の治療中止の判断は、同患者が治療なしに健康に生存していると報告されたことからして、有効性の消失とは関係ないように思われる。また、必要な CA の用量が経時的に増加することは文献で報告されておらず、むしろ、患者の年齢に関係するものと思われるが、代謝コントロールに必要な用量は経時的に減少していることが認められる（2.7.3.5.2 項）。

  追加研究 (Gonzales, et al., 2018)によって、Δ^4-3-oxoR 欠損症の患者 14（J）と 15（J）の 2 例に対して効果が長期間持続することが初めて示された。投与を 20 年間実施した時点で、いずれの例も生存していたのに加え、肝トランスアミナーゼ値が正常であり、線維化が認められなかった。

- CYP7B1 欠損症患者における、CTX 患者、及び AMACR 欠損症患者におけるコール酸療法の長期有効性データは得られていない。

2.7.3.7　付録　コール酸の有効性評価に関連する全研究一覧

表 2.7.3.7-1 3β-HSD 欠損症患者及びΔ4-3-oxoR 欠損症患者

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	治療期間	治験又は刊行物の種類
CA 単独投与又は他の胆汁酸との併用投与を行った研究								
有効性	RM1319-301	5.3.5.2-1 評価資料	本剤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	CA 5-15 mg/kg/day 経口	4	74 週間 （中間）	第 III 相試験
有効性 疫学	(Al-Hussaini, et al., 2017)	5.3.5.2 -2 3β-HSD 欠損症 参考資料	大規模スクリーニング研究、患者の治療	10 年間の長期前向き研究 胆汁うっ滞又は原因不明の肝疾患を呈するサウジアラビアの乳児及び小児を対象とする IEBAS のスクリーニングと、IEBAS が確認された患者でみられる CA 投与効果の評価	CA 10～15 mg/kg/day 経口	11	NS	査読済み論文
有効性	(Bossi, et al., 2017)	5.3.5.2 -5 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	3 期逐次: 治療なし vs. 治療（1） vs. 治療（2）	（1）UDCA 5 mg/kg/b.i.d. （2）CA 15 mg/kg	1	（1）32 カ月 （2）2 年、継続	査読済み論文
有効性	(Bove, et al., 2004)	5.3.5.2 -6 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次: 治療なし vs. 治療あり	CDCA 用量、経路の明記なし CA 投与経路の明記なし（経口と思われる）	NS	NS	査読済み論文
有効性、ファーマコゲノミク	(Cheng, et al., 2003)	5.3.5.2 -7 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療、分子欠損の特性評価	NS	CDCA、UDCA、CA（用量明記なし）。	14	NS	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	治療期間	治験又は刊行物の種類
ス					全て経口[1]			
有効性	(Clayton, 1991)	5.3.5.2 -8 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	2/3 期逐次: 患者 FF と MU2: 治療なし vs.治療あり AB: 治療なし vs. 治療（1） vs. 治療（2）	FF[2]: CDCA 12 mg/kg/day, 経口 AB： （1）CDCA 15 mg/kg/day （2）CDCA＋CA 7 mg/kg/day MU2：CDCA（用量明記なし） 全て経口	3	FF[3]：4 カ月 AB：1 年 MU2：NS[4]	総説
有効性、薬力学	(Gonzales, 2006)[5]	5.3.5.2 -10 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	3／4 期逐次: 治療なし vs. 治療（1） vs. 治療（2） vs. 治療（3） 又は 治療なし vs. 治療（1） vs. 治療（3）	（1）UDCA 600 mg/m²/day （2）UDCA（15 mg/kg/day）と CA（平均 13 mg/kg/day）の併用 （3）CA（平均 6 mg/kg/day） 全て経口	14 / 2	5 年超	学位論文、医学博士号
有効性	(Gonzales , et al., 2009)[6]	5.3.5.2 -11 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	3／4 期逐次: 治療なし vs. 治療（1） vs. 治療（2） vs. 治療（3） 又は 治療なし vs. 治療（1） vs. 治療（3）	（1）UDCA 600 mg/m²/day （2）UDCA（15 mg/kg/day）と CA（平均 13 mg/kg/day）の併用 （3）CA（平均 6 mg/kg/day） 全て経口	13	（1）1 カ月～2 年間 （2）6 カ月間 （3）5.6 年～15 年間 （平均：12.4 年）	査読済み論文
有効性	(Gonzales, et al., 2018)[7]	5.3.5.2 -12 3β-HSD 欠損症	患者の治療、長期追跡	CA 単独投与治療を対象とする観察、非盲検、単群、非無作為化、非比較、長期追跡研	CA 6.3 mg/kg/day（1 日投与量の平均値）	13	21.4 年（範囲：14.6～24.1 年） 継続	査読済み論文

[1] 一部の患者は別文献でも取り上げられている (Jacquemin, et al., 1994), (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009)。投与経路は経口投与である。本公表文献のみに記載された 4 例の投与経路は明記されていない。

[2]同一患者 (Horslen, et al., 1992)

[3] (Clayton, 1991)と同一の患者

[4]患者 MU2 については後の文献でも取り上げられている (Cheng, et al., 2003)

[5]同一患者 (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)

[6]同一患者 (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)

[7]同一患者 (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)

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	治療期間	治験又は刊行物の種類
		参考資料		究	経口			
有効性	(Heubi, et al., 2007)	5.3.5.2 -13 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	NS	（1）UDCA （2）UDCA＋CA 用量、経路の明記なし	NS	NS	査読済み論文（総説）
有効性	(Heubi, et al., 2017)	5.3.5.2 -14 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	第 III 相、非盲検、単群、非無作為化、非比較試験	CA 10～15 mg/kg/day 全て経口	3β-HSD 欠損症: 35 Δ^4-3-oxoR 欠損症: 10	平均 145 週（範囲: 0～545 週）	査読済み論文
有効性	(Heubi & Setchell, 2020)	5.3.5.2 -15 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	CA 単独療法 第 III 相、非盲検、単群、非無作為化、非比較試験	CA 単独療法 10～15 mg/kg/day	35	145 週 （範囲：0～545 週）	査読済み論文
有効性	(Jacquemin, E., et al., 2000)	5.3.5.2-16 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	3/4 期逐次: 治療なし vs.治療(1) vs.治療(2) vs.治療(3) 又は 治療なし vs.治療(1) vs.治療(3)	(1) UDCA 18～30 mg/kg/daily (2) UDCA＋CA、各 5～15 mg/kg/daily (3) CA, 5～15 mg/kg/daily 全て経口	10	(1) 1 か月～3.5 年 (2) 6～14 か月 (3) 14 か月～6 年 (平均 4.2 年)	書籍の章（シンポジウムの発表）
有効性	(Kobayashi, et al., 2000)	5.3.5.2 -17 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	5 期逐次: 治療なし vs. 治療（1） vs. 治療（2） vs. 治療（3） vs. 治療（4）(中断あり)	（1）UDCA 150 mg/day （2）CDCA 400 mg/day CA 120 mg/day （3）CDCA＋CA (400 mg/day＋120 mg/day) 全て経口	1	11 年	査読済み論文
有効性	(Potin, S., et al., 2001)[8]	5.3.5.2 -18 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	3／4 期逐次: 治療なし vs. 治療（1） vs. 治療（2） vs. 治療（3） 又は 治療なし vs. 治療（1） vs.	（1）UDCA 1830 mg/kg/day （2）UDCA＋CA 各 5～15 mg/kg/day （3）CA 5～15 mg/kg/day 全て経口	10	（1）1 カ月～3.5 年間 （2）6 カ月～14 カ月間 （3）14 カ月～6 年間（平均 4.2 年）	査読済み論文

[8]同一患者 (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)

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	治療期間	治験又は刊行物の種類
				治療（3）				
有効性	(Rinawi, et al., 2015)	5.3.5.2 -20 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	3 期逐次: 治療なし vs. 治療（1） vs. 治療（2）	（1）CDCA 15 mg/kg/day を 2 カ月間投与後、10 mg/kg/day を維持 （2）CA 15 mg/kg	1	（1）1 年 （2）1 年、継続	査読済み論文
有効性	(Setchell, 2004)	5.3.5.2 -22 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	NS	（1）CDCA （2）CDCA＋CA （3）UDCA＋CA （4）CA 用量明記なし 全て経口	25	15 年超	書籍の章（シンポジウムの発表）
有効性	(Setchell & Heubi, 2006)	5.3.5.2 -23 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	NS	CA（用量は明記なし、経口）	NS	12 年超	総説
有効性	(Subramaniam, et al., 2010)	5.3.5.2 -24 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	2 期逐次: 治療なし、vs. 治療	（1）CA を 4 mg/kg の後、8 mg/kg （2）CA 7 mg/kg と CDCA 7 mg/kg の併用 （3）CDCA 7 mg/kg	(1) 1 (2) 5 (3) 7	1～17 年（中央値 3.5 年）	査読済み論文
有効性	(Witzleben, et al., 1992)	5.3.5.2 -25 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療、診断	4 期逐次: 治療なし vs .治療（1） vs.治療（2） vs. 治療（3）	（1）CA （2）CDCA （3）CA＋CDCA＋UDCA 用量、経路の明記なし（経口と思われる）	1	NS[3]	査読済み論文
有効性	(Ahmad, et al., 2019)	5.3.5.2 -40 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	患者 1 及び 2: 3 期逐次: 治療なし vs. 治療（1） vs. 治療（2） 患者 3 及び 4： CA 単独療法	患者 1 及び 2： （1）UDCA 15 mg/kg/day （2）CA 10 mg/kg 患者 3 及び 4： CA（用量は明記なし） 投与経路は明記なし	4	患者 1 及び 2： （1）15 カ月 （2）継続	査読済み論文
症例報	(Clayton, et al.,	5.3.5.4-2	疾患表現型	治療なし	N/A	3	N/A	査読済

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	治療期間	治験又は刊行物の種類
告	1987)	3β-HSD 欠損症 参考資料	の特性評価					み論文
有効性	(Jacquemin, et al., 1994)	5.3.5.4 -7 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	3／4 期逐次: 治療なし vs. 治療（1）vs. 治療（2） vs. 治療（3） 又は 治療なし、vs. 治療（1） vs. 治療（3）	（1）UDCA 1830 mg/kg/day （2）UDCA＋CA 各 5～15 mg/kg/day （3）CA 5～15 mg/kg/day 全て経口	10	（1）1 カ月～3.5 年間 （2）6 カ月～14 カ月間 （3）14 カ月～6 年間（平均 4.2 年）	書籍の章（シンポジウムの発表）
安全性、有効性	ORPHABASE（Orphacol Patient Surveillance Database 8th Annual Report）	5.3.6.1-19 参考資料	本剤の治療を受けている患者の安全性及び有効性モニター	非盲検、非無作為化、非対照、多施設共同、観察試験	患者ごとに下記の各治療法の実施時期を調査 （1）無治療 （2）UDCA 単独 （3）UDCA＋CA （4）CA 単独 全て経口	■	（1）0.2 年～16.3 年 （2）なし～10.9 年 （3）なし～22.9 年 （4）0.9 年～27.4 年（中間）	市販後安全性試験
先天性胆汁酸代謝異常症（3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症）を有し CA 以外の胆汁酸を投与された患者								
有効性	(Akobeng, et al., 1999)	5.3.5.4 -1 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次 (治療なし vs.治療あり)	患者 1: CDCA 12 mg/kg/day、経口 患者 2: CDCA 9 mg/kg/day, 経口	2	N/S	査読済み論文
有効性	(Fischler, et al., 2007)	5.3.5.4 -3 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療、診断	逐次 (治療なし vs.治療あり)	UDCA (用量は明記なし) 経口	1	N/S	査読済み論文
有効性	(Horslen, et al., 1992)	5.3.5.4 -4 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次 (治療なし vs.治療あり)	FF[9]：CDCA 12 mg/kg/day, 経口	1	1 年、4 か月	査読済み論文
有効性	(Ichimiya, et al., 1990)	5.3.5.4 -5 3β-HSD	患者の治療	2 期逐次: 治療なし vs.治療(1) vs.治療(2)	(1) CDCA 125 mg/ twice day (2) CDCA 125 mg/day	1	(1) 2 か月 (2) 2 年	査読済み論文

[9] (Clayton, 1991)と同一の患者

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	治療期間	治験又は刊行物の種類
		欠損症 参考資料	[10]		経口			
有効性、薬力学	(Ichimiya, et al., 1991)	5.3.5.4 6-3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療[11]	2 期逐次: 治療(1) 治療(2): 治療(1)の後治療(2)	(1) CDCA 125 mg/twice day (2) CDCA 125 mg/day 経口	1	(1) 2 か月 (2) 2 年	査読済み論文
有効性	(Jacquemin, et al., 1994)	5.3.5.4 -7 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次 (治療なし vs.治療あり)	UDCA 600 mg/m^2, 経口	5	2 か月	査読済み論文
有効性	(Riello, et al., 2010)	5.3.5.4 -8 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次 (治療なし vs.治療あり)	(1) UDCA 20 mg/kg/day, その後 UDCA＋CDCA 5 mg/kg/day (2) UDCA＋CDCA 5～10 mg/kg/day, 全て経口	(1) 1 (2) 4	(1) 9 年 (2) 5. 2, 3 及び 3 年	査読済み論文
有効性	(Setchell, K. D. R., et al., 1990)	5.3.5.4 -9 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次（治療なし vs.治療あり）	CDCA 250 mg/day 経口	1	＞2 か月	抄録
有効性	(Vanderpas, et al., 1987)	5.3.5.4 -10 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次（治療なし vs.治療あり）	CDCA 250 mg/3 times day, 経口	1	N/S	査読済み論文
有効性	(Yamato, et al., 2001)	5.3.5.4 -11 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	2 期逐次: 治療なし vs.治療(1) vs. 治療(2)	(1) UDCA (50 mg/day) (2) CDCA (8.3 mg/kg/day) 経口	1	(1) 10 か月 (2) N/S	査読済み論文
有効性、ファーマコゲノミク	(Ueki, et al., 2008b)	5.3.5.4 -13 Δ^4-3-oxoR 欠損症 参考資料	患者の治療、 分子欠損の特性評価	2 期又は 3 期の逐次 (治療なし vs.治療あり)	患者 5: (1) UDCA 5 mg/kg/day, (2) 10 mg/kg/day, (3) 治療なし 患者 6: CDCA 12 mg/kg/day 全て経口	2	N/S	査読済み論文

[10] (Ichimiya, et al., 1991)と同一の患者
[11] (Ichimiya, et al., 1990)と同一の患者

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	治療期間	治験又は刊行物の種類
ス								

表 2.7.3.7-2 Δ⁴-3-oxoR 欠損症患者に対するコール酸の有効性評価に関連する全研究一覧

研究の種類	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	投与期間	刊行物の種類
CA 単独投与又は他の胆汁酸との併用投与を行った研究								
有効性	(Balistreri, 1995)	5.3.5.2 -3 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次: 治療なし vs. 治療あり	CA＋UDCA、経口、用量は明記なし	3	7 年間（2 例）、4 年間（1 例）	書籍の章（シンポジウムの発表）
有効性	(Balistreri, 1999)	5.3.5.2 -4 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次: 治療なし vs. 治療あり	CA＋UDCA、経口、用量は明記なし	3	10 年間（2 例）、7 年間（1 例）	書籍の章
有効性	(Bove, et al., 2004)	5.3.5.2 -6 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次 治療なし vs. 治療あり	CA、CDCA 用量、経路の明記なし	NS	NS	総説／査読済み論文
有効性、ファーマコゲノミクス	(Gonzales, et al., 2004)[12]	5.3.5.2 -9 Δ⁴-3-oxoR 欠損症 参考資料	患者の治療、分子欠損の特性評価	2 期逐次: 治療なし vs.治療あり	CA、用量及び経路は明記なし	2	5 年	査読済み論文
有効性、薬力学	(Gonzales, 2006)[13]	5.3.5.2 -10 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	2 又は 3 期逐次	（1）CDCA（用量の記載は不完全） （2）CA（用量は下記に記載）＋UDCA（用量の記載は不完全） （3）CA 2.5～18.9 mg/kg/日（平均 6 mg/kg/day）、経口	2	5 年超	学位論文、医学博士号
有効性	(Gonzales , et al., 2009)[14]	5.3.5.2 -11 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	3／4 期逐次: 治療なし、vs. （1）UDCA vs. （2）UDCA＋CA （3）UDCA＋CA	（1）UDCA 600 mg/m²/day （2）CA 10 mg/kg＋UDCA 15 mg/kg （3）CA 6.25 mg/kg/day＋UDCA 4 mg/kg/day に減量 （4）CA 5 mg/kg/day を毎日	2	10.7 年	査読済み論文

[12]同一患者 (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)
[13]同一患者 (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)
[14]同一患者 (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)

研究の種類	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	投与期間	刊行物の種類
				（4）CA（1 名）	全て経口			
有効性	(Gonzales, et al., 2018)[15]	5.3.5.2 -12 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	長期追跡研究	CA 6.9 mg/kg（1 日投与量の平均値）	2	20 年	査読済み論文
有効性	(Heubi, et al., 2017)	5.3.5.2 -14 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	第 III 相、非盲検、単群、非無作為化、非比較試験	CA 10～15 mg/kg/day 全て経口	10	平均 145 週（範囲：0～545 週）	査読済み論文
有効性	(Potin, S., et al., 2001)[16]	5.3.5.2 -18 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	2 期逐次: 治療（1） vs. 治療（2）	（1）UDCA 18～30 mg/kg/day （2）CA 5～15 mg/kg/day＋UDCA 5～15 mg/kg/day 全て経口	2	（1）4 カ月～6 年間（平均 4.2 年） （2）対象患者に対する明記なし	査読済み論文
有効性	(Setchell, K. D. R., et al., 1991)	5.3.5.2 -21 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	3 期逐次: 治療なし vs. 治療（1）vs. 治療（2）	（1）CA 100 mg/日＋CDCA、100 mg/日 （2）CA 100 mg/日＋UDCA、100 mg/日 経口	2	2 年以下	書籍の章（シンポジウムの発表）
有効性	(Balistreri, 1991)	5.3.5.2 -26 Δ^4-3-oxoR 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次 治療なし vs. 治療あり	CA 100 mg＋UDCA 100 mg 経口	2	NS	総説
有効性	(Clayton, et al., 1996)	5.3.5.2 -27 Δ^4-3-oxoR 欠損症 参考資料	患者の治療	3 期逐次:	（1）UDCA 12 mg/kg/day （2）UDCA 20 mg/kg/day （3）CA 8 mg/kg/day＋CDCA 8 mg/kg/day 全て経口	1	（1）0.1 年 （2）0.4 年 （3）0.7 年	査読済み論文
有効性	(Daugherty, et al., 1993)	5.3.5.2 -28 Δ^4-3-oxoR 欠損症 参考資料	患者の治療	4 期逐次（2a／2b）又は無対照（3）	2a/2b： 生後 0～29 日：治療なし 4 日：UDCA 16 日：CA＋CDCA（各 100 mg[17]）	3	15 カ月超（明記なし）	査読済み論文

[15]同一患者 (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)
[16]同一患者 (Potin, S., et al., 2001), (Gonzales, et al., 2004), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)
[17]相互参照した公表文献に明記された用量： (Setchell, K. D. R., et al., 1990)

研究の種類	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	投与期間	刊行物の種類
					49 日目から：CA＋UDCA （各 100 mg[3]） 3： 第 1 週から：CA＋UDCA（各 100 mg[3]） 全て経口投与			
有効性	(Lemonde, et al., 2003)	5.3.5.2 -30 Δ^4-3-oxoR 欠損症 参考資料	患者の治療	複合的	MS[18]、BH： （1）CA＋CDCA 各 8 mg/kg/day BH： （2）CA 8 mg/kg/day 経口；肝移植 RM： （1）UDCA 60 mg/day（経口と思われる） （2）CDCA 30 mg/day（経口？）肝移植	3	MS： （1）9 年 BH： （1）6 週間 （2）不明 RM： （1）4 週間、 （2）9 週間	査読済み論文
有効性	(Palermo, et al., 2008)	5.3.5.2 -31 Δ^4-3-oxoR 欠損症 参考資料	患者の治療 [19]	2 期逐次: 治療あり vs.治療なし	CA 8 mg/kg＋CDCA 8 mg/kg を毎日、経口	1	13 年間 （10 年間投与継続）	査読済み論文
CA 以外の胆汁酸を投与した治療について報告している研究								
有効性、ファーマコゲノミクス	(Ueki, et al., 2008b)	5.3.5.4 -13 Δ^4-3-oxoR 欠損症 参考資料	患者の治療、分子欠損の特性評価	2 又は 3 期逐次: 治療なし vs. 治療あり	患者 5： （1）UDCA 5 mg/kg/day （2）UDCA 10 mg/kg/day （3）治療なし 患者 6： CDCA 12 mg/kg/day 全て経口	2	NS	査読済み論文
未治療患者について報告している研究								
症例報告	(Setchell, et al., 1988)	5.3.5.4 -12 Δ^4-3-oxoR 欠損症	疾患表現型の特性評価	治療なし	該当せず。	2	該当せず	査読済み論文

[18]同一患者（MS） (Clayton, et al., 1996), (Palermo, et al., 2008), (Lemonde, et al., 2003)
[19]同一患者（MS） (Clayton, et al., 1996), (Palermo, et al., 2008), (Lemonde, et al., 2003)

研究の種類	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	投与期間	刊行物の種類
		参考資料						

表 2.7.3.7-3 オキシステロール 7α 水酸化酵素（CYP7B1）欠損症患者

研究の種類	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	投与期間	刊行物の種類
CA 単独投与又は他の胆汁酸との併用投与を行った研究								
有効性	(Setchell, et al., 1998)	5.3.5.4 -14 CYP7B1 欠損症 参考資料	患者の治療	2 期逐次	（1）UDCA 15 mg/kg/day （2）CA 15 mg/kg/day 全て経口	1	（1）10 日間 （2）49 日間	査読済み論文

表 2.7.3.7-4 脳腱黄色腫症患者に対するコール酸の有効性評価に関連する全研究一覧

研究の種類	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	投与期間	刊行物の種類
CA 単独投与又は他の胆汁酸との併用投与を行った研究								
有効性	(Clayton, et al., 1995), (Clayton, et al., 2002)	5.3.5.2-32 5.3.5.2-33 CTX 参考資料	患者の治療	逐次治療 (1)、(2)、(3)、(4) の順	CDCA 10 mg/kg CDCA（5 mg/kg/day）と CA（5 mg/kg/day）の併用 CA 8 mg/kg/day CA 40 mg/b.i.d.	1	(1) 不明 (2) 0.65 年 (3) 10 年 (4) NS	査読済み論文
有効性	(Koopman, et al., 1988a) (Waterreus, et al., 1987)and	5.3.5.2-34 5.3.5.2-38 CTX 参考資料	患者の治療	CA の投与を受けた 8 例を含む CTX 患者 20 例の症例集積報告	CA 単独：2 名 CA＋CDCA：4 名 CA＋UDCA：1 名 CA＋CDCA＋UDCA：1 名 用量、経路の明記なし	8	NS	査読済み論文
有効性	(Mandia, et al., 2019)	5.3.5.2 –35 CTX 参考資料	患者の治療	CA 単独療法	全被験者が CA 750 mg/day, 例外として患者 5 が 550 mg/day, 患者 6 が 600 mg/day, 患者 7 が 500mg/day 全て経口 治療未経験者群 (n = 7): CDCA の投与を受けていない 5 例と CDCA から CA への切り替えに伴う空白期間が 100 日以上ある 2 例 治療経験者群 (n = 5): CA の投与前に CDCA を受けており、切り替えに伴う空白期間が 10 日以内の者	12	NS[20]	査読済み論文
有効性	(Pierre, et al., 2008)	5.3.5.2 –36 CTX 参考資料	患者の治療	患者 1 逐次治療、UDCA ののち CA 患者 2 CA 単独療法	患者 1 UDCA、用量及び経路は明記なし CA 15 mg/kg、経路は明記なし 患者 2 CA、用量及び経路は明記なし	2	患者 1 (1) 9 カ月 (2) 7 年 患者 2 6.5 年	査読済み論文
有効性	(von Bahr, et al., 2005)	5.3.5.2 –37 CTX 参考資料	患者の治療	逐次治療 (1) ののち (2)	UDCA CA	1	(1) 3 カ月 (2) 1 カ月	査読済み論文

[20]図 2.7.6-21 によると、CA 単独投与の期間は約 3 年（1200 日）であった。

研究の種類	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	投与期間	刊行物の種類
CA 単独投与又は他の胆汁酸との併用投与を行った研究								
					用量、経路の明記なし			

表 2.7.3.7-5 AMACR 欠損症患者に対するコール酸の有効性評価に関連する全研究一覧

研究の種類	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	投与期間	刊行物の種類
CA 単独投与又は他の胆汁酸との併用投与を行った研究								
有効性	(Setchell, et al., 2003)	5.3.5.2-39 AMACR 参考資料	患者の治療	CA 単独療法	CA、経口（15 mg/kg/日）	1	6.5 年	査読済み論文

2.7.3.8 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gonzales , E. 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., 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., 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.

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

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

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

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.

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., 2000. *Long-term effects of bile acid therapy in children with defects of primary bile acid synthesis: 3 beta-hydroxy-C27-steroid-dehydrogenase/isomerase and delta-4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiencies.,* : Biology of Bile Acids in Health and Disease. G. P. van Berge Henegouwen, D. Keppler, U. Leuschner, G. Paumgartner and A. Stiehl. Dordrecht, Boston, London, Kluwer Academic Publishers: 278-82.

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

Kobayashi, M. et al., 2000. *3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman.,* : Pediatr Int 42(6): 685-8.

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

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

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.

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

Nittono, H. et al., 2010. *3β-hydroxy-Δ⁵-C₂₇-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a patient who underwent oral bile acid therapy for 10 years and delivered two healthy infants,* : Pediatr Int 52(4): e192-5.

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

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

Potin, S., 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Shneider, B. L. et al., 1994. *Delta 4-3-oxosteroid 5 beta-reductase deficiency causing neonatal liver failure and hemochromatosis.,* : J Pediatr 124(2): 234-8.

Subramaniam, P. et al., 2010. *Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism-3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency.,* : J Pediatr Gastroenterol Nutr 50(1): 61-6.

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

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.

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

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

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

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