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

2.7.4　臨床的安全性の概要

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

2.7.4 臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1 医薬品への暴露 5
2.7.4.1.1 概括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 5
2.7.4.1.1.2 安全性評価項目 5
2.7.4.1.1.2.1 有害事象 5
2.7.4.1.1.2.2 臨床検査 6
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 7
2.7.4.1.2.1 国内第III相試験 7
2.7.4.1.2.2 文献情報 7
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.1.3.1 国内第III相試験 8
2.7.4.1.3.2 文献情報 9
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 12
2.7.4.2.1.1.1 国内第III相試験 12
2.7.4.2.1.1.2 文献情報 15
2.7.4.2.1.2 重篤な有害事象及び死亡 17
2.7.4.2.1.2.1 国内第III相試験 17
2.7.4.2.1.2.2 文献情報 17
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 18
2.7.4.2.1.3.1 国内第III相試験 18
2.7.4.2.1.3.2 文献情報 18
2.7.4.2.1.4 その他重要な有害事象 18
2.7.4.2.1.4.1 国内第III相試験 18
2.7.4.2.1.4.2 文献情報 18
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の分析 18
2.7.4.2.1.5.1 国内第III相試験 18
2.7.4.2.1.5.2 文献情報 18
2.7.4.2.2 叙述 19
2.7.4.3 臨床検査 19
2.7.4.3.1 国内第III相試験 19
2.7.4.3.2 文献情報 19
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 20
2.7.4.4.1 国内第III相試験 20
2.7.4.4.2 文献情報 20

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 20
2.7.4.5.1 内因性要因 20
2.7.4.5.2 外因性要因 22
2.7.4.5.3 薬物相互作用 22
2.7.4.5.4 妊娠、産婦及び授乳婦等への投与 23
2.7.4.5.5 過量投与 23
2.7.4.5.6 薬物乱用 23
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 23
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 24
2.7.4.6 市販後データ 24
2.7.4.6.1 定期的安全性最新報告（PSUR）のデータ 24
2.7.4.6.2 市販後安全性試験（ORPHABASE） 25
2.7.4.6.3 安全性の理由により規制当局が講じる措置 27
2.7.4.7 付録 28

図表目次

表 2.7.4-1 被験者の人口統計及び曝露期間：コール酸を投与した全被験者 8
表 2.7.4-2 被験者背景の要約 8
表 2.7.4-3 人口統計学的プロファイル：コール酸に曝露された全被験者 9
表 2.7.4-4 患者の人口統計：人口統計学的プロファイル、コール酸を投与した全患者 10
表 2.7.4-5 コール酸の薬力学試験における投与量及び投与期間 10
表 2.7.4-6 被験者の人口統計：1 日投与量別、コール酸を投与した全被験者 11
表 2.7.4-7 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 12
表 2.7.4-8 有害事象の発現件数及び発現例数 13
表 2.7.4-9 被験者別有害事象一覧表 13
表 2.7.4-10 コール酸の安全性評価のために取り上げた全文献の一覧表 28

略語一覧

3β-HSD	3β-ヒドロキシ-Δ^5-C_{27}-ステロイドデヒドロゲナーゼ
Δ^4-3-oxoR	Δ^4-3-oxosteroid-5β-reductase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMACR	α-メチルアシル CoA ラセマーゼ
AP or ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CDCA	ケノデオキシコール酸
CTX	脳腱黄色腫症
CYP27A1	ステロール 27-ヒドロキシラーゼ
CYP7B1	オキシステロール 7α-ヒドロキシラーゼ
DBP	D-二頭酵素
DCA	デオキシコール酸
DLP	データロックポイント
GC-MS	ガスクロマトグラフィー質量分析
GGT	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GLDH	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
IEBAS	先天性胆汁酸合成異常症
N	例数
RMP	リスク管理計画
SPC	製品概要
UDCA	ウルソデオキシコール酸

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への暴露

2.7.4.1.1　概括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

本剤の安全性は、国内の先天性胆汁酸代謝異常症の患者を対象とした非盲検、非対照の第Ⅲ相試験（試験番号：RM1319-301）の成績を用い評価した。しかし対象疾患は極めて稀少であり当該試験の被験者数は 4 名と極めて少数に限られる。本剤の有効成分であるコール酸は試薬による長い治療経験を有し、加えて本剤と同一製剤の製品が欧州において既に市販されていることから、文献および外国の市販後調査による安全性情報が蓄積されている。先天性胆汁酸代謝異常症の発症機序から、日本人と外国人の病態に大きな違いはないものと考え、これらの文献及び市販後超のデータも併せて参考資料として併せて考察を行った。

安全性の評価に用いた全ての試験及び文献の一覧表を 2.7.4.7 項付録（表 2.7.4-10）に示す。

2.7.4.1.1.2　安全性評価項目

国内第Ⅲ相試験では、本剤が 1 回以上投与された全ての患者を安全性評価対象集団として評価した。安全性の評価項目は、有害事象、臨床検、診察（自覚症状、他覚所見）、生理学的検査（身長、体重、血圧、脈拍数）、心機能検査（12 誘導心電図）及び妊娠検査（妊娠加納な女性を対象）を実施した。

2.7.4.1.1.2.1　有害事象

1) 有害事象の定義

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病、症状又は徴候（臨床検査値の異常を含む）とし、治験薬との因果関係の有無は問わない。副作用とは、有害事象のうち治験薬との因果関係を否定できないものをいう。

2) 有害事象に関して考慮すべき事項

(1) 有害事象名

有害事象名は可能な限り診断名で記載した。随伴する徴候（臨床検査値の異常、心電図の異常所見を含む）及び症状は一つの有害事象として扱う。診断名がつかない有害事象の場合は、徴候や症状を有害事象とした。

(2) 臨床検査、生理学的検査及び心電図所見

臨床検査、生理学的検査及び心電図所見については、以下の基準に基づいて治験責任医師又は分担医師が判断した場合には有害事象とした。

a) 臨床検査値の異常又は異常変動が重篤な有害事象の定義に該当する場合

b) 臨床検査値の異常又は異常変動により治験薬の処置（減量，休薬，中止）が必要になった場合

c) 臨床検査値の異常又は異常変動により治療のための薬剤の使用，処置が必要になった場合
d) 臨床検査値の異常又は異常変動により外科的介入が行われた場合
e) その他、臨床検査値の異常又は異常変動が臨床的に意義のあるものと治験責任医師又は分担医師が判断した場合

(3) 合併症

合併症が治験期間中に悪化した場合は、有害事象として取り扱い、治験責任医師又は分担医師はその有害事象が合併症の悪化であることを症例報告書に記載した。

間欠的に発症するような合併症の場合で、治験薬投与期間中に発症した場合は、一連の発症期間について一件の有害事象として取り扱い（登録時の症状の有無は問わない)、治験責任医師又は分担医師はその有害事象が合併症の間欠的な発症である旨を症例報告書に記載した。

(4) あらかじめ計画されていた手術又は処置

登録時にあらかじめ計画されていた手術又は処置は、有害事象としない。ただし、その手術又は処置を緊急的に実施する必要が生じるような合併症の悪化が生じた場合には、その状態や事象を有害事象とした。

(5) 検査を目的とした入院

治療や経過観察を目的とせず、検査を目的とした入院は、有害事象としない。

3) 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、治験薬が（投与量に関わりなく）投与された際に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、次のいずれかに該当するものをいう。

(1) 死亡に至るもの
(2) 生命を脅かすもの
(3) 治療のため入院又は入院／加療期間の延長が必要なもの

なお、以下の入院又は入院期間の延長について重篤な有害事象としない。

- 治験参加前から予定されていた手術や精密検査入院
- 有害事象の治療目的でない入院・入院期間延長

(4) 永続的又は重大な障害／機能不全に陥るもの
(5) 先天異常を来すもの
(6) 1）～5）までに掲げる症例に準じて重篤であるもの

2.7.4.1.1.2.2　臨床検査

1) 血液学的検査

RBC、WBC、白血球分類、Hb、Ht、PLT、PT、APTT

2) 血液生化学的検査

AST、ALT、γ-GTP、LDH、ALP、T-Bil、D-Bil、CK、BUN、クレアチニン、尿酸、総蛋白、アルブミン、電解質（Na、K、Cl、Ca、P）、T-Cho、中性脂肪、血糖、CRP、TBA、ビタミン D

3) 尿検査

pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、尿比重

2.7.4.1.2　全般的な暴露状況

2.7.4.1.2.1　国内第Ⅲ相試験

本治験に登録された 4 例全例に治験薬が投与され、中止、脱落した症例はなく、4 例全例が治験薬評価期（74 週間）を完了した。年齢（同意取得時）・性別の内訳は[redacted]歳・[redacted]性、[redacted]歳・[redacted]性、[redacted]歳[redacted]・[redacted]性、[redacted]歳・[redacted]性の各1 例であった。病型はΔ^4-3-oxoR 欠損症 2 例、3β-HSD 欠損症 2 例であった。

用量、用法は、

被験者 1：4.2~10.8 mg/kg/day、2 回/日

被験者 2：6.0~7.6 mg/kg/day、2 回/日

被験者 3[redacted] 3.8~13.7 mg/kg/day、1 回/日、カプセルを開き食事[redacted]に混ぜて服用する方法で投与を開始し、Visit4（投与 6 週）以降、被験者の[redacted]に、[redacted]服薬補助ゼリーと一緒に服薬する方法に切り変えて服薬した（付録 16.3.2：モニタリング報告書 No.047、No.113）。投与 10 週からは 2 回/日に変更となった。

被験者 4：8.8~11.4 mg/kg/day、2 回/日

2.7.4.1.2.2　文献情報

3β-HSD 欠損症患者 62 例、Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 17 例、CYP7B1 欠損症患者 1 例、CYP27A1 欠損症患者 24 例及び AMACR 欠損症患者 1 例のコール酸による治療及び転帰に関するデータが文献で入手可能である。さらに、健常ボランティアあるいは先天性一次胆汁酸合成異常以外の肝胆道系障害の影響を受けた被験者 253 例のコール酸による短期又は中期治療に関する文献データを報告している（表 2.7.4-1）。

これらの患者の治療は青年期及び成人期まで続くため、この集団にもかなりの成人患者が設定されている。一方、乳児を対象とした小規模（12 例の被験者）の単回投与試験を除き、健常ボランティア集団はほぼ成人患者と高齢患者のみから成る。

性別の分布は患者集団でバランスがとれていた。男性健常ボランティア数がわずかに多かったため、全体的に男性集団の方が女性集団よりわずかに多かった。

人種の分布は患者集団を反映していた。人種は健常ボランティアを対象とした試験では通常報告されなかったが、これらの試験はいずれも西欧又は米国で実施された。

表 2.7.4-1 被験者の人口統計及び曝露期間：コール酸を投与した全被験者

欠損症	N	N CA 単剤投与 [a]	N CA 併用投与	N 12 m 以下投与 [b]	N 12 m 超投与 [b]	N 5 y 以上投与
健常ボランティア/その他	253	116	137	253	0	0
3β-HSD	79	72	7	14	52	28
Δ^4-3-oxoR	20	14	6	3	15	8
CYP7B1	1[c]	1	-	1	-	-
CYP27A1	24	23	1	1	20	3
AMACR	1[d]	1	-	-	-	1
合計	378	227	151	272	87	40
欠損症	N	N CA 単剤投与 [a]	N CA 併用投与	N 12 m 以下投与 [b]	N 12 m 超投与 [b]	N 5 y 以上投与
健常ボランティア／その他	253	116	137	253	0	0
3β-HSD	79	72	7	14	52	28
Δ^4-3-oxoR	20	14	6	3	15	8
CYP7B1	1[c]	1	-	1	-	-
CYP27A1	24	23	1	1	20	3
AMACR	1[d]	1	-	-	-	1
合計	378	227	151	272	87	40

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

患者は、1 日あたり 5 mg/kg 未満から 20 mg/kg を超えるコール酸の用量で治療された（2.7.3.5 項）。薬物動態試験のすべての健常ボランティアには、1 回あたり 5 mg/kg 未満の用量で 5 回未満の投与が実施された。薬力学試験の被験者は、4.7～15 mg/kg/日の用量で 1～6 カ月間治療された。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　国内第Ⅲ相試験

被験者背景の要約を表 2.7.4-2 に示す。年齢（同意取得時）・性別の内訳は[redacted]歳・[redacted]性、[redacted]歳・[redacted]性、[redacted]歳[redacted]・[redacted]性、[redacted]歳・[redacted]性の各 1 例であった。病型は Δ^4-3-oxoR 欠損症 2 例（男性[redacted]例、女性[redacted]例）、3β-HSD 欠損症 2 例（男性[redacted]例、女性[redacted]例）であった。

表 2.7.4-2 被験者背景の要約

被験者*	性	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	病型	発症時年齢（歳）	罹病期間(月)
1*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Δ^4-3-oxoR 欠損	[redacted]	[redacted]
2*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	3β-HSD 欠損	[redacted]	[redacted]
3*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	3β-HSD 欠損	[redacted]	[redacted]
4*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Δ^4-3-oxoR 欠損	[redacted]	[redacted]

2.7.4.1.3.2　文献情報

- 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症

評価した試験で検討した集団には、一次胆汁酸代謝が正常な被験者を対象とした試験（ここではわかりやすくするために、健常ボランティアとして識別する）と先天性一次胆汁酸代謝異常症を有する被験者を対象とした試験との間で明らかに差がある（表 2.7.4-3）。後者は症例の大多数で乳児期早期又は小児期の発症を特徴とするため、患者集団は主に小児である（表 2.7.4-3、表 2.7.4-4）。これらの患者の治療は青年期及び成人期まで続くため、この集団にもかなりの成人患者が設定されている（表 2.7.4-4）。一方、健常ボランティア集団はほぼ成人患者と高齢患者のみから成る。正確に分類できなかった健常ボランティアは成人又は高齢者のいずれかであったことに注意すること。

性別の分布は患者集団でバランスがとれていた（表 2.7.4-4）。男性健常ボランティア数がわずかに多かったため、全体的に男性集団の方が女性集団よりわずかに多かった（表 2.7.4-3）。

人種の分布は患者集団を反映していた（表 2.7.4-3）。人種は健常ボランティアを対象とした試験では通常報告されなかったが、これらの試験はいずれも西欧又は米国で実施された。

表 2.7.4-3 及び表 2.7.4-4 の「直近の報告発表時の年齢」の値については、文献で必ずしも個々の患者の正確な年齢が報告されているわけではないことに加え、同一の患者が複数の文献に取り上げられている場合もあり、各数値を正確に更新することができなかったため、項目を削除した。

(Gonzales, et al., 2018)によると、報告されている 15 例の直近の追跡調査時の年齢中央値及び治療を伴う追跡期間の中央値はそれぞれ 24.3 歳（範囲：15.3～37.2）及び 21.4 年（範囲：14.6～24.1)であった。

表 2.7.4-3 人口統計学的プロファイル：コール酸に曝露された全被験者

	全被験者 N = 332	健常ボランティア[a] N = 253	3β-HSD 欠損症 N = 62	Δ^4-3-oxoR 欠損症 N = 17
投与開始時の年齢				
生後 1 カ月未満	1 [<1%]	0 [0%]	0 [0%]	1 [6%]
生後 1 カ月～2 歳	22 [7%]	12 [5%]	4 [6%]	6 [35%]
2～12 歳	12 [4%]	1 [<1%]	11[18%]	0 [0%]
12～18 歳	2 [<1%]	1 [<1%]	2 [3%]	0 [0%]
18～65 歳	76 [23%]	196 [77%]	0 [0%]	0 [0%]
65 歳超	6 [2%]	7 [3%]	0 [0%]	0 [0%]
不明	119 [36%]	36 [14%]	45[de][73%]	10[e] [59%]
性別				
女性	120 [36%]	106 [42%]	11 [18%]	3 [18%]
男性	156 [47%]	142 [56%]	10 [16%]	4 [23%]
不明	56 [17%]	5 [2%]	41[e] [66%]	10[e] [59%]
人種				
白人[b]	41 [12%]	21 [8%]	14 [23%]	6 [4%]
アジア系[c]	2 [<1%]	0 [0%]	1 [1.5%]	1 [6%]
アフリカ系	2 [<1%]	0 [0%]	2 [3.5%]	-
不明	287 [86%]	232 [92%]	45[e] [73%]	10[e] [59%]

a メバロン酸尿症患者 1 例（J）、ケノデオキシコール酸による治療を受け、プールサイズ、FTR 及び合成速度の測定のためにのみコール酸に曝露された 3β-HSD 欠損症患者 1 例（K） (Koopman, et al., 1988b)、様々なタイプの高リポ蛋白血症患者 74 例 (Angelin, et al., 1978)、肝硬変患者 8 例 (Kaye, et al., 1973)、肝硬変及び／又は他の肝疾患患者 43 例 (Gilmore & Thompson, 1980)、 (Stellaard, et al., 1984)、原発性胆汁性肝硬変患者 6 例 (Güldütuna, et al., 1993)、コレステロール胆石患者 21 例 (Toouli, et al., 1975)、 (Ahlberg, et al., 1981)を含む。
b マグレブ系及び中東系を含む。
c 東アジア系及び南アジア系。
d (Subramaniam, et al., 2010)によって報告された年齢群について詳細を入手できない小児患者 6 例を含む。
e (Heubi, et al., 2017)で取り上げられている該当患者の個々の特性はデータが参照できず、総患者数のみを加算した。

表 2.7.4-4 患者の人口統計：人口統計学的プロファイル、コール酸を投与した全患者

	全患者 N = 79	3β-HSD 欠損症 N = 62	Δ^4-3-oxoR 欠損症 N = 17
投与開始時の年齢			
生後 1 カ月未満	1 [1%]	0 [0%]	1 [6%]
生後 1 カ月～2 歳	10 [13%]	4 [6%]	6 [35%]
2～12 歳	11 [14%]	11 [18%]	0 [0%]
12～18 歳	2 [3%]	2 [3%]	0 [0%]
18～29 歳	0 [0%]	0 [0%]	0 [0%]
不明	55 [70%]	45[cd] [73%]	10[d] [59%]
性別			
女性	14 [18%]	11 [18%]	3 [18%]
男性	14 [18%]	10 [16%]	4 [24%]
不明	51 [65%]	41[d] [66%]	10[d] [59%]
人種			
白人[a]	20 [25%]	14 [23%]	1 [6%]
アジア系[b]	2 [3%]	1 [2%]	6 [35%]
アフリカ系	2 [3%]	2 [3%]	–
不明	55 [70%]	45[d] [73%]	10[d] [59%]

a マグレブ系及び中東系を含む。
b 東アジア系及び南アジア系。
c (Subramaniam, et al., 2010)によって報告された年齢群について詳細を入手できない小児患者 6 例を含む。
d (Heubi, et al., 2017)で取り上げられている該当患者の個々の特性はデータが参照できず、総患者数のみを加算した。

薬物動態試験のすべての健常ボランティアに通常は単回投与としてコール酸を 5 mg/kg 未満の用量で投与した。薬力学試験において、被験者数、投与量及び投与期間は表 2.7.4-5 に示したとおりであった。

表 2.7.4-5 コール酸の薬力学試験における投与量及び投与期間

公表文献	被験者数	コール酸の投与量	投与期間
(Woollett, et al., 2004)	12	15 mg/kg/日	2 回、20 日間投与、1 カ月休薬
(Einarsson & Grundy, 1980)	9	750 mg 又は 1,000 mg/日 （4.7～11.9 mg/kg/日）	1 カ月
(Ahlberg, et al., 1981)	8	15 mg/kg/日	6 週間以上
(Güldütuna, et al., 1993)	6	10 mg/kg/日	3 カ月
(Toouli, et al., 1975)	9	750 mg/日	6 カ月
(Tauber, et al., 1996)	6	500 mg/日 （中央値 7.6 mg/kg/日）	4 週間

表 2.7.4-6 被験者の人口統計：1 日投与量別、コール酸を投与した全被験者

	全被験者 N = 332	健常ボランティア[a] N = 253	3β-HSD 欠損症 N = 62	Δ^4 -3-oxoR 欠損症 N = 17
CA 初回投与量 CA 単独療法				
5 mg/kg 以下	199	2	2	0
5 mg/kg 超～10 mg/kg	21	1	1	0
10 mg/kg 超～15 mg/kg	33	2	37	10
15 mg/kg 超～20 mg/kg	0	2	2	0
20 mg/kg 超	0	1	1	0
不明	0	4	4	-
CA 併用療法				
5 mg/kg 以下	-	1	1	0
5 mg/kg 超～10 mg/kg		10	6	4
10 mg/kg 超～15 mg/kg		7	7	0
15 mg/kg 超～20 mg/kg		2	0	2
20 mg/kg 超		1	0	1
不明		1	1	-
CA の最終報告投与量 CA 単独療法				
5 mg/kg 以下	-	6	5	1
5 mg/kg 超～10 mg/kg		9	9	0
10 mg/kg 超～15 mg/kg		0	0	0
15 mg/kg 超～20 mg/kg		0	0	0
20 mg/kg 超		0	0	0
不明		6	41	10
CA 併用療法				
5 mg/kg 以下	-	1	1	0
5 mg/kg 超～10 mg/kg		11	5	6
10 mg/kg 超～15 mg/kg		0	0	0
15 mg/kg 超～20 mg/kg		0	0	0
20 mg/kg 超		0	0	0
不明		1	1	-

CA：コール酸、N：患者数。公表文献のデータから部分的に推定したデータ。

- CYP7B1 欠損症及び AMACR 欠損症

CYP7B1 欠損症及び AMACR 欠損症については CA によって治療された患者は 1 例しか確認できず、人口統計学的データの考察は重要ではないと考えられる。

- CYP27A1 欠損症

以下に挙げる臨床試験及び症例報告でステロール 27-ヒドロキシラーゼ欠損症患者約 24 例に対するコール酸療法の効果が分析されている。

- (Mandia, et al., 2019)が報告している成人患者 12 例（フランス及びベルギーで登録）。
- (Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)が報告しているオランダの成人患者 8 例。
- (Clayton, et al., 1995), (Clayton, et al., 2002)が報告しているアジア人の小児患者 1 例。
- (von Bahr, et al., 2005)が報告しているアジア人の小児患者 1 例。
- (Pierre, et al., 2008)が報告しているアジア人の小児患者 2 例。

全患者の人口統計学的特性（入手できた場合）を表 2.7.4-7 に示した。

表 2.7.4-7 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）	出身	主な臨床症状
(Mandia, et al., 2019)	12	平均：32.9 歳	6/6	フランス及びベルギー	神経、眼、腸、黄色腫
(Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)	8	26 歳以上（20 代又は 30 代）[a]	3/5	オランダ	神経、眼、黄色腫
(Clayton, et al., 1995), (Clayton, et al., 2002)	1	11 歳 [b]	1/0	アジア系	肝臓
(von Bahr, et al., 2005)	1	3 カ月	1/0	南アジア	肝臓
(Pierre, et al., 2008)	2	8 カ月齢及び生後	1/1	アジア系	肝臓

a (Waterreus, et al., 1987)によると診断時点の最年少は 26 歳であり、 (Koopman, et al., 1988a)によると患者の診断時期が遅かった（20 代又は 30 代）。b (Clayton, et al., 2002)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

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　国内第Ⅲ相試験

有害事象の発現件数及び発現例数を表 2.7.4-8 に、被験者別有害事象一覧表を表 2.7.4-9 に示す。「感染症および寄生虫症」は 3 例（6 件）、「免疫系障害」1 例（2 件）、「代謝および栄養障害」1 例（1 件）、「神経系障害」は 2 例（2 件）、「眼障害」1 例（1 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」は 2 例（2 件）、「皮膚および皮下組織障害」2 例（2 件）、「筋骨格系および結合組織障害」は 2 例（3 件）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」は 1 例（1 件）であった。

上咽頭炎が 2 例（3 件）、季節性アレルギーが 1 例（2 件）、頭痛が 2 例（2 件）に報告された以外、全て各 1 例（1 件）であった。

表 2.7.4-8 有害事象の発現件数及び発現例数

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)	件数	例数(%)
対象例数		4
全体	20	4 (100.0)
感染症および寄生虫症	6	3 (75.0)
上咽頭炎	3	2 (50.0)
足部白癬	1	1 (25.0)
ヘルペス性皮膚炎	1	1 (25.0)
口腔ヘルペス	1	1 (25.0)
免疫系障害	2	1 (25.0)
季節性アレルギー	2	1 (25.0)
代謝および栄養障害	1	1 (25.0)
低カルシウム血症	1	1 (25.0)
神経系障害	2	2 (50.0)
頭痛	2	2 (50.0)
眼障害	1	1 (25.0)
ドライアイ	1	1 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (50.0)
アレルギー性鼻炎	1	1 (25.0)
口腔咽頭痛	1	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	2	2 (50.0)
湿疹	1	1 (25.0)
日光皮膚炎	1	1 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	2 (50.0)
関節痛	1	1 (25.0)
筋肉痛	1	1 (25.0)
四肢痛	1	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (25.0)
発熱	1	1 (25.0)

MedDRA/J version (23.1)
同一症例に同一事象が複数発現した場合、1 例としてカウント。件数ではそれぞれカウントする。

表 2.7.4-9 被験者別有害事象一覧表

被験者* 性別 同意取得年齢 病型	CRF 欄 No.	有害事象名 PT 名 /医師記載名	発現日[Day] 重症度 重篤度(区分)[1)]	転帰確認日[Day] 転帰 持続日数
1* [redacted]years Δ^4-3-oxoR Deficiency	1	低カルシウム血症 /Hypocalcemia	2020-07-18 [6] 軽度 -	2020-08-24 [43] 回復/症状消失 38 days
	2	筋肉痛 /muscle pain(both legs)	2020-10-11 [91] 中等度 -	2020-10-15 [95] 回復/症状消失 5 days
	3	上咽頭炎 /Common cold	2020-12-12 [153] 中等度 -	2021-01-22 [194] 回復/症状消失 42 days
	4	アレルギー性鼻炎 /Intermittent onset of Allergic Rhinitis	2021-03-01 [232] 中等度 -	2021-04-03 [265] 回復/症状消失 34 days
	5	頭痛 /Headache	2021-10-08 [453] 中等度 -	2021-10-09 [454] 回復/症状消失 2 days

被験者* 性別 同意取得年齢 病型	CRF 欄 No.	有害事象名 PT 名 /医師記載名	発現日[Day] 重症度 重篤度(区分)[1)]	転帰確認日[Day] 転帰 持続日数
	6	四肢痛 /Brachialgia (Left)	2021-10-08 [453] 中等度 -	2021-10-09 [454] 回復/症状消失 2 days
2* [redacted] years 3β-HSD Deficiency	1	ヘルペス性皮膚炎 /Herpes dermatitis(right middle finger)	2020-08-24 [8] 中等度 -	2020-08-28 [12] 回復/症状消失 5 days
	10	ドライアイ /Dry eye(both eyes)	2021-09-13 [393] 中等度 -	2021-09-30 [410] 回復/症状消失 18 days
	2	口腔ヘルペス /Herpes on lip	2021-01-05 [142] 中等度 -	2021-01-10 [147] 回復/症状消失 6 days
	3	季節性アレルギー /Intermittent onset of Pollinosis	2021-01-04 [141] 中等度 -	2021-06-19 [307] 回復/症状消失 167 days
	4	足部白癬 /Tinea pedis between the big toe and the second toe on the left foot.	2021-05-01 [258] 中等度 -	2021-08-06 [355] 回復/症状消失 98 days
	5	頭痛 /Headache	2021-07-26 [344] 中等度 -	2021-08-06 [355] 回復/症状消失 12 days
	6	季節性アレルギー /Intermittent onset of Pollinosis	2021-08-01 [350] 中等度 -	2021-08-06 [355] 回復/症状消失 6 days
	7	日光皮膚炎 /Solar dermatitis(both forearms)	2021-08-04 [353] 中等度 -	2021-08-06 [355] 回復/症状消失 3 days
	8	口腔咽頭痛 /Pharyngodynia	2021-08-28 [377] 中等度 -	2021-08-29 [378] 回復/症状消失 2 days
	9	関節痛 /Arthralgia(left shoulder)	2021-08-31 [380] 中等度 -	2021-08-31 [380] 回復/症状消失 1 days
3* [redacted] years 3β-HSD Deficiency	1	湿疹 /Eczema(neck)	2020-09-19 [32] 中等度 -	2020-11-24 [98] 回復/症状消失 67 days
	2	発熱 /Fever	2020-10-05 [48] 軽度 -	2020-10-07 [50] 回復/症状消失 3 days
4* [redacted] years Δ^4-3-oxoR Deficiency	1	上咽頭炎 /Cold	2020-09-26 [51] 中等度 -	2020-09-27 [52] 回復/症状消失 2 days
	2	上咽頭炎 /Cold	2021-03-10 [216] 中等度 -	2021-03-12 [218] 回復/症状消失 3 days

副作用と判定されたのは、低カルシウム血症 1 例 1 件であった。当該副作用は、軽度の低カルシウム血症が Day 6 に発現し、本剤の減量及び処置を行うことはなく 38 日後に消失した。因果関係は本剤投与との時間的相関により、「たぶん関連あり」と判断された。

2.7.4.2.1.1.2 文献情報

文献で報告されたコール酸の有害事象は非常に少ない。副作用が発現しなかったか、観察期間が定義されていなかったため、特定の副作用の発現頻度を明確に定量化することはできない。

- 患者

3β-HSD 欠損症患者（15 例）及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者（2 例）では、 (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)は 300 患者年を超える累積投与期間で重度の有害事象を認めなかった。しかし、コール酸の急性及び／又は慢性過量投与の徴候が 3β-HSD 欠損症の小児 4 例において認められた（2.7.4.5.5 項）。過量の処方に起因すると思われる慢性過量投与（MedDRA 基本語：薬物毒性）は、血清 GGT 及びトランスアミナーゼ活性の一過性の上昇に関連することが示された。

有害事象として注目されなかったが、この集団の 3β-HSD 欠損症患者 1 例が 5 年を超えるコール酸投与中に胆嚢摘出術を必要とする胆石を発症したと記述された。

この患者集団の一部（3β-HSD 欠損症患者 10 例、Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 2 例）において、(Potin, et al., 2001)は悪心及び嘔吐の症例が発生したと述べており、著者らはコール酸との関連性はないと判断した。

オキシステロール 7α-ヒドロキシラーゼ（CYP7B1）欠損症及び重度の臨床症状を有する患者 1 例は、49 日間コール酸投与を受けたが臨床的奏効が得られず、肝機能の悪化により肝移植が必要となり、その後死亡した (Setchell, et al., 1998)。

ステロール 27-ヒドロキシラーゼ（CYP27A1）欠損症及び重症新生児肝疾患を有する患者 1 例は生後 3 カ月の時点でウルソデオキシコール酸（UDCA）からコール酸に切り替えられた (von Bahr, et al., 2005)。集中治療にもかかわらず、患者は生後 4 カ月で多臓器不全により死亡した。新生児胆汁うっ滞の原因と認識されているサイトメガロウイルス感染が持続していたことが注目に値する。著者らは、ウイルス感染及び脳腱黄色腫症の代謝異常の複合的影響が、急速進行性の重度肝不全をもたらした可能性があるとの結論を下している。

ステロール 27-ヒドロキシラーゼ（CYP27A1）欠損症患者 20 例を対象としていてこのうち 8 例がコール酸の投与を受けた症例集積研究では、著者らはコール酸の方が副作用の件数がケノデオキシコール酸（CDCA）よりはるかに少なかった点を指摘しているほか(Waterreus, et al., 1987), (Koopman, et al., 1988a)、同じ患者に関するこれより前の公開文献では、当該日までコール酸による副作用は認められなかったと言及されていた (Koopman, et al., 1985)。平均期間 798 ± 377 日間コール酸が投与されたステロール 27-ヒドロキシラーゼ（CYP27A1）欠損症患者 12 例に対する解析が実施され、コール酸投与患者では副作用は報告されなかったが、CDCA では投与中に一部の患者にトランスアミナーゼの上昇が認められた (Mandia, et al., 2019)。著者は、特に CDCA 関連の副作用が発現した患者では、コール酸療法が脳腱黄色腫症に適する代替の治療法になりうるとの結論を下している。

AMACR 欠損症患者 1 例は乳児期から 7.5 歳以上の年齢までコール酸の投与を受け、コール酸投与開始後から良性の疾患経過をたどり、尿路感染症及び好中球減少症のため 1 回のみ入院した（病状はいずれも解消）と報告されている (Setchell, et al., 2003)

- 補足情報―患者

(Setchell, 2004)は、これまでに治療した患者においてコール酸の使用に関連した有害事象は認められていないと報告している。 (Setchell & Heubi, 2006)は、一次胆汁酸合成異常の治療を受けたいずれの患者にもコール酸の使用に関連した有害事象は認められず、最も長く治療を受けている患者では治療期間が 12 年を超えると報告している。しかし、いずれの公表文献においても、著者らは治療した患者数及び一次胆汁酸合成の正確な欠損情報について明言していないが、3β-HSD 欠損症患者及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者が観察に含まれていることは明らかである。

最近、同じグループが単一酵素欠損患者 21 例に発生した有害事象 44 件を報告した (Heubi, et al., 2017)。しかし、この公開文献では、この患者らの有害事象の性質及び欠損症の種類は明記されていなかった。それでも、やはり 3β-HSD 欠損症患者又は Δ^4-3-oxoR 欠損症患者がこの 21 例の患者群に属することは明らかである。

(Al-Hussaini, et al., 2017)により報告された患者群（3β-HSD 欠損症患者 11 例及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 4 例）では、忍容性はすべての患者において極めて良好であり、薬剤に関連した重大な有害事象及び軽微な有害事象は報告及び観察されなかった。

(Bossi, et al., 2017)により報告された患者は 2 年超にわたってコール酸の投与を受けており、忍容性が良好で副作用は認められなかった。有害事象を伴わないコール酸の投与は (Rinawi, et al., 2015)及び (Ahmad, et al., 2019)の公開文献でも報告されている。

- 一次胆汁酸代謝が正常な被験者

一次胆汁酸代謝が正常であり、経口コール酸の投与を受けたボランティアを対象とした試験において、 (Ahlberg, et al., 1981)は選択的胆嚢摘出術を受けたボランティアの試験ではコール酸 15 mg/kg/日を 6～8 週間投与したボランティア 12 例のうち有害事象を発現した被験者は 1 例もいなかったと報告している。

(Einarsson & Grundy, 1980)は、心血管疾患を有する正常及び肥満被験者 9 例にコール酸 750～1,000 mg/日（4.7～11.9 mg/kg/日）を 1 カ月間投与した試験において、下痢は発生せず、トランスアミナーゼ値は上昇しなかったと報告している。

(Woollett, et al., 2004)は、正常被験者 12 例にコール酸 15 mg/kg/日を 2 週間投与した試験において、被験者は下痢又は痙攣を経験しなかったと報告しており、他の有害事象も報告されていない。

(Toouli, et al., 1975)は、胆石患者 9 例にコール酸 750 mg/日を 6 カ月間投与し、すべての患者に良好な忍容性が認められ、胃の刺激又は下痢を示すエビデンスは得られなかったと報告している。臨床検査値はすべて正常を維持した。胆嚢結石患者 3 例では、疼痛（詳細不明）及び悪心の頻度並びに重症度が上昇し（比較は明記なし）、2 例は 3 カ月間投与後に胆嚢摘出術を受け、他の 1 例は 6 カ月間投与後に胆嚢摘出術を受けた。後者の観察結果は、症状がコール酸ではなく主に胆石に関係していたことを示している。

(Güldütuna, et al., 1993)は、コール酸 10 mg/kg/日を 3 カ月間投与した原発性胆汁性肝硬変患者 6 例から安全性データを収集した。これらの患者は有害な影響を受けず、下痢又は便秘を経験せず、黄疸にならなかった。病状の一部として初期に上昇した肝機能検査値について、すべての患者がモニターされた。初期改善後、肝機能検査（AST、ALT、GGT、AP、GLDH）の結果はコー

ル酸投与の 6～8 週間後に悪化し、その変化は血清中の α-ジヒドロキシ胆汁酸（CD コール酸及びデオキシコール酸（DCA））の増加と相関した（r = 0.92）。

(Tauber, et al., 1996)は、DCA、コール酸及び CDCA500 mg/日の経口投与が良好な忍容性を示したと報告している。少数のボランティアが軟便を数日間経験し、DCA 群の 6 例中 3 例で ALT の軽微な増加（28 U/L 未満）が発現したが速やかに回復した。唯一一貫して認められた血清パラメータの変化は、DCA 群での血清コレステロール値の 4.91 mmol/L から 4.30 mmol/L への低下であった（$p<0.05$）。

- 比較安全性 - その他の胆汁酸

査読を受けていない文献 (Setchell, K. D. R., et al., 1991)で、CDCA が衰弱性下痢につながったという Δ^4-3-oxoR 欠損症の双子を報告している。患者は下痢の発生時にコール酸（100 mg/日）及び CDCA（100 mg/日）の投与を受けていた。CDCA を UDCA に変更したところ下痢が解消したことから、有害事象の原因が CDCA にあるか CDCA とコール酸の併用にあることが示された。

CDCA の製品概要 (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)では、副作用として下痢、血清トランスアミナーゼ値の上昇、肝組織像の軽度の変化、血清コレステロール値の上昇が挙げられている。すべての副作用が可逆的である。治療開始から 3 カ月間は毎月、その後は 3 カ月に 1 回肝酵素をコントロールすべきである。妊婦への投与は禁忌である。

UDCA の製品概要 (Dr. Falk Pharma UK Ltd, 2005)では、軟便及び/又は下痢が一般的な副作用として、重度の右上側腹部痛、胆石の石灰化、肝硬変代償不全及び蕁麻疹が原発性胆汁性肝硬変の治療における非常にまれな副作用として挙げられている。肝硬変代償不全は部分的に可逆的であった。さらに、UDCA を含有する他の医薬品の製品概要には、悪心、嘔吐及びそう痒症が挙げられている。

2.7.4.2.1.2 重篤な有害事象及び死亡

2.7.4.2.1.2.1 国内第Ⅲ相試験

重篤な有害事象は報告されなかった、

2.7.4.2.1.2.2 文献情報

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

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

(Al-Hussaini, et al., 2017)により解析された患者群では、3 例の死亡が報告され、うち 1 例は 3β-HSD 欠損症患者（20（C1））であり、2 例は Δ^4-3-oxoR 欠損症患者（H1 及び H2）であった。

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

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国内第Ⅲ相試験

その他の重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3.2 文献情報

文献では、コール酸治療下の 3β-HSD 欠損症患者又は Δ^4-3-oxoR 欠損症患者に発生したその他の重篤な有害事象及び死亡は報告されていない。

2.7.4.2.1.4 その他重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験では、その他の重要な有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4.2 文献情報

健常ボランティア及び 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症患者において、15 mg/kg/日までの用量のコール酸投与はいかなる有害事象とも系統的に関連していない。胆嚢摘出術を必要とした 3β-HSD 欠損症における胆石症例 1 例が報告された。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の分析

2.7.4.2.1.5.1 国内第Ⅲ相試験

被験者が 4 例と少なく、有害事象の発現件数も少ないため評価は困難であるが、肝胆道系障害、肝機能パラメータ等、本剤による影響に留意すべき有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2 文献情報

- 肝胆道系障害

コール酸投与中に胆石を発症した 3β-HSD 欠損症患者の症例 1 例が報告された。この事象は治験責任医師により投与と因果関係なしと判定された。しかし、コール酸を高コレステロール飼料と併用すると、げっ歯類において胆石形成を誘発することが示されている (Tepperman, et al., 1964), (Besançon, et al., 1970), (Wang, et al., 1999)。一方、欠損に起因して産生される非生理的胆汁酸も結石形成において役割を果たした可能性があり、これは 3β-HSD 欠損症患者 14 例中 2 例が

診断時に胆石を呈したという事実によって裏付けられる (Gonzales, et al., 2009)。患者の食事及びコレステロールパラメータ並びにこの疾患の発症に関する情報がない場合、因果関係を否定することはできない。

コール酸又は他の胆汁酸の投与開始時に、元々高値であった AST 及び ALT の一過性の上昇が認められている（2.7.3.2.4 項 3β-HSD 欠損症を参照）。トランスアミナーゼ値はその後数カ月間で正常化する。

2.7.4.2.2 叙述

該当せず。

2.7.4.3 臨床検査

2.7.4.3.1 国内第Ⅲ相試験

治験期間を通じて、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査に関して、臨床的に問題となる検査値は認められなかった。

個々の被験者について、生理的要因あるいは先天性胆汁酸代謝異常症によると考えられる基準値からの逸脱は認められたが、被験者 1*の低カルシウム血症の他には有害事象と判断される異常変動は認められなかった。当該被験者の低カルシウム血症は投与開始時に 2.23 mmol/L と、基準値下限 2.175 mmol/L に近い低値を示し、投与 Visit2 から Visit3 にかけて基準値下限を若干下回る変動（Visit2：2.08 mmol/L、Visit3：2.05 mmol/L）を示したが、本剤の減量及び処置を行うことはなく、投与 6 週以降、投与 74 週まで基準値内で推移した。被験者 2* では、ビタミン D が投与開始時から投与4 週にかけて基準範囲の下限に近い値で推移していたが、投与 6 週後に基準範囲よりも低値となりその後も投与 26 週まで低値を推移した。この推移は、「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」と治験責任医師により判断された。被験者 3* では、ビタミン D 低値は登録時に異常低値（10.0 nmol/L）であり原疾患に付随する症状とされた。本剤投与開始 8 週以降改善が認められ 50 週後まで正常な範囲（49.9 nmol/L 以上）を推移したが、その後低下傾向が見られ、投与 62 週後に基準値を下回り 74 週後は 17.0 nmol/L であった。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治験責任医師により判断された。

2.7.4.3.2 文献情報

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

3β-HSD 欠損症患者又は Δ^4-3-oxoR 欠損症患者は、初期に典型的な一連の臨床検査値異常（トランスアミナーゼ値及びビリルビン値の上昇、主に血清中及び尿中胆汁酸値の異常に代表される総尿中胆汁酸の大幅な増加）を呈し、数日間（胆汁酸）から数カ月間（肝臓パラメータ）にわた

るコール酸投与で消失することに注意すべきである。コール酸又は他の胆汁酸の投与開始時に、AST 及び ALT の一過性の上昇が認められている（2.7.6.2.1 項）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 国内第Ⅲ相試験

国内第Ⅲ相試験では、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に特記すべき異常所見は認められなかった。

2.7.4.4.2 文献情報

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関するデータは得られていない。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

コール酸を用いた 3β-HSD 欠損症患者又は Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の治療は、患者の治療への反応に基づいて投与量の観点から個別化される。コール酸の 1 日投与量は肝臓パラメータ及び尿中胆汁酸（GC-MS により分析）を正常範囲に低下させるレベルに設定される。

患者の反応は 3β-ヒドロキシ-Δ^5-C_{27}-ステロイドデヒドロゲナーゼ又は Δ^4-3-オキソステロイド-5β-レダクターゼ酵素の正確な欠損状態に依存すると予測される。酵素活性が残存している患者、又は肝臓が代替の一次胆汁酸合成経路を活性化している可能性がある患者では、より低用量による治療が必要であると考えられる。入手可能なデータが限られているため、特定の遺伝的欠損と特定の用量範囲との相関は認められない。

- 肝機能障害

コール酸を投与した患者の大多数が診断時にある程度の肝機能障害を呈していたが（2.7.3 項）、治療下で消失した。コール酸の安全性の評価には、この代謝障害を有する患者が含まれる。治療用量は慎重に調整すべきである。

β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症とは無関係な肝機能障害を伴う 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の患者におけるコール酸療法に関するデータは得られていない。理論的には、肝機能障害を有する一般患者集団と同様に（2.5.3.1 項）、胆汁酸の肝クリアランスの低下及び/又は胆汁うっ滞が現れ、コール酸を含む胆汁酸の血清中濃度が上昇するおそれがある。このことから、コール酸投与量を減らす必要があることが示唆される。しかし、コール酸用量の減少は、一次胆汁酸合成の脱抑制、ひいては肝毒性及び胆汁うっ滞性胆汁酸代謝物（3β-HSD 欠損症では 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 及び 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acids、Δ^4-3-oxoR 欠損症では 3-oxo-7α-hydroxy-4-cholenoic acid 及び 3-oxo-7α,l2α-dihydroxy-4-cholenoic acid）の生合成のリスクを伴う。これらの代謝物は間違いなく肝機能障害を悪化させる。注意点として、以上の内容は理論的考察であり、文献では 3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症以外の原因による肝機能障害が認

められている患者は存在しない。したがって、臨床経験がない状態で用量調整に関する推奨事項を定めることはできない。

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

一般的な注意として、3β-HSD 欠損症又は Δ^4-3-oxoR 欠損症の患者では、健康的な食事及び低アルコール摂取、肝炎に対するワクチン接種、医薬品を含む肝毒性のある生体異物の回避等、肝機能障害を防止するための適切な措置も講じるべきである。

- 腎機能障害

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

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

- 遺伝病：IV 型家族性高リポ蛋白血症

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

(Angelin, et al., 1978)による検討では、IV 型高リポ蛋白血症患者の一部にコール酸の腸管内取り込み障害があることを示すエビデンスが初めて認められた。IV 型高リポ蛋白血症被験者（n＝32）は正常範囲内の血清胆汁酸値を示した。対照被験者及び IV 型高リポ蛋白血症患者の定常状態下で胆汁酸動態が評価された。コール酸の血清中濃度は対照被験者ではコール酸プールサイズと有意に相関があったが、IV 型高リポ蛋白血症患者では相関がみられなかった。CDCA の血清レベルは、対照被験者でも IV 型高リポ蛋白血症患者でも CDCA プールサイズとは相関がなかった。しかし、コール酸プールサイズと血清濃度との間に正常な関係を示す患者のサブグループと、血清レベルが低～正常でコール酸プールが大きい患者のサブグループの 2 種が存在するように思われた。著者らは、後者のサブグループではコール酸の肝クリアランスが高値の可能性が低いことから、このサブグループの患者ではコール酸の腸管への取り込みに障害があると推測している。

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

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

2.7.4.5.2 外因性要因

文献から外因性要因の役割に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

コール酸について、薬物相互作用に関する臨床試験は実施されていない。

コール酸は、薬物相互作用の観点から他の市販の胆汁酸（CDCA (sigma-tau Arzneimittel GmbH, 2008)、UDCA (Dr. Falk Pharma UK Ltd, 2005)）と本質的に同様の挙動を示すと予測される。

霊長類及びヒトのデータから、フェノバルビタールの投与によりコール酸のプールサイズ及び代謝回転が増加することが示されている（2.7.2.2.2.4.1 項）。フェノバルビタール 90 mg/日又は 180 mg/日を 6 カ月間投与すると、コレステロール 7α ヒドロキシラーゼの活性が 20%上昇することがわかった (Coyne, et al., 1976)。これは、患者へのコール酸の望ましい作用に対する拮抗作用であり、確立された代謝コントロールを危険にさらすであろう。フェノバルビタールの代替治療薬が利用可能であるため、コール酸の投与を受けている患者へのフェノバルビタールの使用は禁忌（相対禁忌）とすべきである。

高コレステロール血症の治療に用いられるコレスチラミン、コレセベラム、コレスチポール塩酸塩等の胆汁酸吸着剤は、その作用機序からコール酸による治療を中和すると予測される。併用投与により、コール酸の治療ベネフィットが失われ、胆汁酸吸着剤による治療のベネフィットが低下すると予測される。同様に、水酸化アルミニウム及び酸化アルミニウム系制酸薬はコール酸と結合する可能性がある。胆汁酸吸着剤とコール酸との相互作用を避けるために、これらの医薬品の投与は 4～6 時間の間隔をあけて行うべきである。

シクロスポリンは胆汁酸塩の肝臓への取り込み及び肝胆道系での分泌を阻害する (Hulzebos, et al., 2004)。シクロスポリンは一次胆汁酸合成も阻害することが実証されている。ラット及びヒト培養肝細胞並びに肝細胞癌細胞（HepG2 肝細胞株）において、シクロスポリンは *in vitro* で胆汁酸塩合成の律速酵素であると考えられるコレステロール 7α-ヒドロキシラーゼ及びミトコンドリアステロール-27-ヒドロキシラーゼ（Cyp27）の阻害により胆汁酸塩合成を阻害し、コール酸及び特に CDCA の合成速度を低下させる。動物実験により、シクロスポリンは *in vivo* で胆汁酸塩合成を抑制することが確認されている。臨床経験がない場合、特にコレステロール 7α ヒドロキシラーゼの薬力学的に重要な合成速度に対するこれらの阻害的相互作用の正味の影響を予測することは不可能である。シクロスポリンは代替薬が存在しない場合にのみ使用すべきであり、3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症に特徴的な非定型胆汁酸代謝産物について血清中及び尿中胆

汁酸値を厳重にモニターし、必要に応じてコール酸投与量を調整する。この相互作用は UDCA の製品情報にも含まれている (Dr. Falk Pharma UK Ltd, 2005)。

2.7.4.5.4 妊娠、産婦及び授乳婦等への投与

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

コール酸を含む胆汁酸塩はヒト母乳の正常な成分である (Forsyth, et al., 1983)。コール酸の乳汁中濃度低い（1 µmol/L 未満）ため、内因的に産生される一次胆汁酸に乳汁から摂取するコール酸の量を加えても十二指腸内濃度に大きく寄与する可能性は低い。

2.7.4.5.5 過量投与

コール酸の過量投与の徴候が 3β-HSD 欠損症の小児 4 例で認められた (Jacquemin, et al., 2000), (Potin, et al., 2001), (Gonzales, et al., 2009)。これら 3 件の公表文献は、同じ患者集団に関するものであるため、明らかに同じ事象を報告していることに注意すること。患者 1 例に 2 回の症候性過量投与が認められ、そのうち 1 回は偶発的（56 mg/kg 体重を単回投与）であった。毒性の臨床的特徴は、血清 GGT 及びトランスアミナーゼ活性の上昇並びに総血清胆汁酸濃度の上昇（50 µmol/L、正常範囲：10 µmol/L 未満）を伴うそう痒症及び下痢であった。他の患者 3 例には血清胆汁酸値の異常と関連した血清 GGT 及びトランスアミナーゼ活性の一過性の上昇が認められ、ここでもコール酸の過量が示唆された。コール酸投与量の減量後、すべての肝臓パラメータが正常に回復した。

2.7.4.5.6 薬物乱用

コール酸の薬物乱用又は依存の可能性を示すエビデンスは得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 1 例 (Palermo, et al., 2008)を例外として、報告されたすべての患者が治療継続中であったか肝移植を受けたため、現時点で反跳現象の可能性を評価することはできない。治療を中止した患者 1 例について、離脱症状又は反跳症状は報告されていない。しかし、患者は生涯にわたってコール酸の投与を受け続けると予測されるため、離脱症状の可能性はあまり重要でないと考えられる。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

生理的用量のコール酸が自動車運転及び機械操作の能力に及ぼす影響は予想されない。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 定期的安全性最新報告（PSUR）のデータ

- 製造販売承認状況及び安全性データ

Orphacol ®硬カプセル 50 mg 及び 250 mg の安全性情報は、2013 年 9 月 12 日から 2021 年 11 月 17 日までの 8 年間にわたる定期的安全性最新報告（PSUR）11 報に収載されている。

Orphacol ®は 2021 年 9 月 12 日のデータロックポイント時点で、欧州連合加盟国 11 カ国及び EU 以外の 5 カ国で販売されている（2.5.5.11 項）。

その他に Orphacol ®は、EAP/NPP（拡大アクセスプログラム/指定患者プログラム）により様々な国で利用可能である（2.5.5.11 項）

また、3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症以外の適応症（Zellweger スペクトラム障害（ZSD）、脳腱黄色腫症（CTX）及び詳細不明のその他の適応症）に Orphacol ®が投与されている。

この集団全体が、現時点では全ての国で Orphacol ®の投与を受けた安全性集団全体に該当する。

- 曝露の程度

国際誕生日（IBD）（2013 年 9 月 12 日）以降の曝露量：

- 承認後の推定累積患者曝露量（EAP/NPP での曝露を含める）は 375.60 患者・年及び[redacted]例である。
- EAP/NPP での推定累積曝露量は 206.30 患者年及び[redacted]例である。

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

- 医薬品副作用(ADR)

IBD から 2021 年 9 月 12 日までの期間に自発的な市販後情報源及び依頼に基づく非自発的な市販後情報源から入手した副作用（ADR）について、蓄積情報の要約表を最新の PSUR（PSUR N° 10）に示す。

IBD からこの PSUR の DLP までの期間では、ADR が計 40 件（重篤 10 件、非重篤 30 件）報告された。

報告された ADR の件数が多い器官別大分類（SOC）は以下のとおりであった。

- 傷害、中毒及び処置合併症（ADR n = 19）
  妊娠時曝露（ADR n =4）及び適応外使用（ADR n =14）

- 臨床検査（ADR n = 6）
  ALT 増加（ADR 1 件）、AST 増加（ADR 1 件）、血中ビリルビン増加（ADR 1 件）、総胆汁酸増加（ADR 1 件）、トランスアミナーゼ上昇（ADR 2 件）
- 皮膚及び皮下組織障害（ADR n = 2）
  そう痒症（ADR n = 2）

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

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

2.7.4.6.2　市販後安全性試験（ORPHABASE）

- 試験目的

CTRS は、当初例外的状況下において欧州で販売承認を受けた Orphacol ®に対する要求事項に従い、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、市販後安全性試験である ORPHABASE を立ち上げた。ORPHABASE では、Orphacol ®による療法を受けた 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 RMP に記録している。

本データベースには 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。

- ORPHABASE 患者集団の人口統計学的特性及び臨床的特徴

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。そのうち[redacted]例を解析対象とした。

[redacted]例が 3β-HSD 欠損症患者、[redacted]例が Δ^4-3-oxoR 欠損症患者である。

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。

組み入れた 3β-HSD 欠損症患者及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者の詳細を 2.7.3.2.3 項に示している。

- 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。

4) 無治療（通常は診断前）

5) UDCA（初期/緊急治療）
6) コール酸と UDCA の併用（1990 年代初頭～半ばの標準療法）
7) コール酸（1990 年代半ば以降の標準療法）

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

- 有害事象

2021 年 9 月 14 日時点で、11 件の有害事象が ORPHABASE に収集された。
このうち、

- 3 件の ADR（そう痒症及び下痢）が 1997 年から 1999 年にかけて発生し、ORPHACOL®との関係はなかった（3 件とも同一患者に関するもので、この時期には ORPHACOL®ではない別のコール酸が投与されていた）。
- 2 件の非重篤な ADR（上眼瞼腫脹）が同一患者に関するものであった。1 件目（2016 年）は当初 CTRS に報告があり、2 件目（2018 年）は当初データベースに報告があった。報告を受け、PV サービス提供業者によってこの ADR を注視した。治療担当医がレトロスペクティブに両 ADR をデータベースに入力した。

-

2020 年第 7 回年次再評価について、

- 患者 2 例に 3 件の非重篤な ADR（1 例のそう痒症及び体温上昇、もう 1 例のそう痒症）がレトロスペクティブにデータベースに記録された。しかし、この 3 件は別のコール酸に関するもので、該当する 2 例が治療を受けた国では ORPHACOL®が市販前であった。
- 1 件の非重篤な ADR（2017 年の GGT 上昇）がレトロスペクティブに明らかになり、レトロスペクティブにデータベースに入力された。
- この期間で 1 件の非重篤な副作用（朝に発生した軽微な悪心）の報告及び発生があった。
- 前年の報告以降、ORPHACOL®に関連しない 1 件の非重篤な有害事象（喉の感染症）が報告された。

- 死亡

データベースに収集された期間中、患者の死亡は発生していない。

- バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

妊娠時曝露を含め、安全性に関するバイタルサインをはじめとデータがデータベースに収集されている。

しかし、文献でもその一部が報告されており、既に考察されている (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009), (Gonzales, et al., 2018)。

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

2.7.4.6.3 安全性の理由により規制当局が講じる措置

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

- 胆石（2015 年 10 月 16 日 - シグナル終了）
- 発がん性（2015 年 10 月 16 日 - シグナル終了）
- 眼瞼腫脹（2016 年 12 月 4 日 - シグナル終了）［新しい報告が発生しなかったため終了］。
- コール酸及びスタチンの薬物間相互作用（2016 年 3 月 17 日/2016 年 7 月 29 日 - 2016 年 3 月 30 日にシグナルを終了したが、2016 年 7 月 29 日に受領した PRAC ラポータ PSUR 予備評価報告書（EMA/517048/2016）に基づきシグナルを再開し、その後再び終了）。
- マウスの胆汁酸及び受胎能（2016 年 3 月 17 日シグナル終了）。
- プリミドン併用禁忌
- UDCA との併用

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

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

2.7.4.7　付録

表 2.7.4-10 コール酸の安全性評価のために取り上げた全文献の一覧表

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
健常被験者（一次胆汁酸代謝が正常な被験者）									
薬物相互作用	(Miller & Nestel, 1973)	5.3.2.2-1 参考資料	CA のプールサイズ及び代謝回転に対するフェノバルビタールの作用	単回投与	［カルボキシル-^{14}C］CA, 5-23μCi	4	健常被験者	最長 8 日	査読済み論文
ヒト生体材料を用いた PK	(Angelin, et al., 1978)	5.3.2.3-1 参考資料	末梢血清中の CA 濃度及び CA のプールサイズの測定	健常被験者及び患者の検体採取	(1)［2,2,3,4,4-^{2}H$_5$］-CA 及び［11,11,12-^{2}H$_3$］-デオキシ CA（試験用標準物質） (2)［24-^{13}C］ケノデオキシ CA＋［24-^{13}C］CA, 経口液剤	98	健常被験者 24 例 様々なタイプの高リポ蛋白血症を有する患者 74 例	(1) 1 日から 3 カ月まで (2) 6～11 日	査読済み論文
薬物動態	(Stellaard, et al., 1984)	5.3.3.1-1 参考資料	ケノデオキシ CA 及び CA のプールサイズ及び代謝回転分率(FTR: fractional turnover rate) の測定	単回投与	［24-^{13}C］CA50 mg＋［24-^{13}C］ケノデオキシ CA, 50 mg, 経口	5	健常被験者/肝胆道系障害患者 (1 例が胆嚢切除＋括約筋切開, 1 例が括約筋切開, 3 例が肝硬変, 軽度～中等度の胆汁うっ滞)	最長 9 日	査読済み論文
薬物動態	(Everson, 1987)	5.3.3.1-2 参考資料	CA 及び CDCA の定常状態における反応速度、並びに DCA のプールサイズの測定	単回投与	(1)［24-^{13}C］CDCA＋［24-^{13}C］CA 各 50 mg, iv (2)［11,12-^{2}H］CDCA35 mg, ［24-^{13}C］CDCA35 mg, iv	(1) 5 (2) 10	健常被験者	最長 6 日	査読済み論文
薬物動態	(Koopman, et al., 1988b)	5.3.3.1-3 参考資料	CA 及び CDCA の定常状態での反応速度の測定	単回投与（一部は反復投与）	［11,12-^{2}H］CDCA, ［2,2,4,4-^{2}H］CA, 投与量不明；経口液剤／経口カプセル剤	9	健常被験者 7 例、先天性コレステロール合成不全 1 例 (メバロン酸尿症), 未確認の 2β-HSD 1 例	4 日	査読済み論文
薬物動態	(Hulzebos, et al., 2001)	5.3.3.1-4 参考資料	CA のプールサイズ, FTR, 及び合成速度の測定	単回投与	［2,2,4,4-^{2}H$_4$］CA50 mg, 液剤, 経口	4	健常被験者	4 日	査読済み論文
薬物動態	(Heubi, et al., 1982)	5.3.3.1-5 参考資料	CA のプールサイズ, FTR, 及び合成速度の測定	単回投与	［カルボキシル-^{14}C］CA, 5 μCi (40～60 mCi/mM)	12	健常乳児被験者 (7 週～10 カ月)	4 日	査読済み論文

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
薬物動態	(Kaye, et al., 1973)	5.3.3.1-6 参考資料	健常人及び肝硬変患者における CA クリアランスの測定	単回投与	［24-カルボキシル-^{14}C］CA	6/8	健常被験者/肝硬変患者	1 日	査読済み論文
薬物動態	(Gilmore & Thompson, 1980)	5.3.3.1-7 参考資料	CA の血漿クリアランス測定	単回投与	［24-^{14}C］CA, iv ［2,4-^{3}H］CA, 経口	14/20	健常被験者，黄疸性/無黄疸性の慢性肝疾患	1 日	査読済み論文
薬力学	(Woollett, et al., 2004)	5.3.4.1-1 参考資料	CA 経口投与下での胆汁組成の決定	2 期クロスオーバー非盲検無治療対照	CA, 15 mg/kg/day (1 日 2 回投与), 300 mg の経口錠剤	12	健常被験者	2 回, 20 日間投与, 1 カ月休薬	査読済み論文
薬力学	(Einarsson & Grundy, 1980)	5.3.4.1-2 参考資料	CA 及び CDCA の経口投与が胆汁組成及び胆汁のコレステロール飽和度に及ぼす作用の検討	2 期クロスオーバー，非盲検	CA, 750 mg/day 又は 1,000 mg/day (4.7～11.9 mg/kg/day) CDCA, 750 mg/day 又は 1000 mg/day (4.7～11.9 mg/kg/day)	9 (評価済み 8)	健常被験者，肥満及び非肥満	2 カ月 (1 期あたり 1 カ月)	査読済み論文
薬力学	(Ahlberg, et al., 1981)	5.3.4.1-3 参考資料	肝臓の HMG-CoA 還元酵素，肝コレステロール濃度，及び胆汁脂質組成の関連性の検討	4 群，並行群間、非盲検，無治療対照	患者 12 例: CA, 15 mg/kg/day ； 患者 12 例：CDCA, 15 mg/kg/day	55	患者: 胆嚢壁の腺筋腫 10 例，コレステロール胆石 45 例	≧6 週	査読済み論文
薬力学	(Toouli, et al., 1975)	5.3.4.1-4 参考資料	レシチンと結合した CA が胆汁組成及び胆石に及ぼす作用の検討	非盲検，無対照試験	CA750 mg/day 及びレシチン 2250 mg/day，経口	9	放射線透過性の胆石を有する患者	6 カ月	査読済み論文
薬力学	(Güldütuna, et al., 1993)	5.3.4.1-5 参考資料	原発性胆汁性肝硬変の患者 6 例において、CA 及び UDCA が胆汁酸組成及び肝臓パラメータに及ぼす影響の検討	非盲検，シングルクロスオーバー試験，無治療対照	(1) CA10 mg/kg/day, 3 カ月，その後 UDCA10 mg/kg/day, 3 カ月，経口（？） (2) 無治療	12	Stage II の原発性胆汁性肝硬変	6 カ月 3 カ月	査読済み論文
薬力学	(Tauber, et al., 1996)	5.3.4.1-6 参考資料	CA、DCA、及び CDCA の投与がこれらの胆汁酸のプールサイズ、FTR、及び合成速度に及ぼす作用の検討	非盲検，無対照試験	(1) ベースライン: ［24-^{14}C］CA, ［24-^{14}C］CDCA, ［2,2,4,4-^{2}H$_4$］DCA を各 50 mg，液剤，経口 (2) CA500 mg/day, 4 週，	17	健常被験者	4 週間	査読済み論文

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
					あるいは CDCA 又は DCA (3) 第 4 週終了時は(1)と同様				
対象患者：先天性胆汁酸代謝異常症									
有効性、安全性	RM1319-301-	5.3.5.2-1 評価資料	RM1319 の有効性及び安全性の確認、治験薬投与中の尿中及び血清中コール酸濃度の検討	非盲検、非無作為化、非対照、多施設共同試験	CA 5-15 mg/kg/day 経口	4	先天性胆汁酸代謝異常症又は先天性胆汁酸代謝異常症が強く疑われる患者	74 週間(中間)	-
対象患者：先天性胆汁酸代謝異常症（3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症）									
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、並びに IEBAS が確認された患者でみられる CA 投与の効果を評価すること	CA 10～15 mg/kg/day 経口	11	3β-HSD 欠損症，Δ^4-3-oxoR 欠損症	N/S	査読済み論文
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	[2]3β -HSD 欠損症: 7 Δ^4-3-oxoR 欠損症: 3	Δ^4-3-oxoR 欠損症	7 年(2)，4 年(1)	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] 3β -HSD 欠損症: 7 Δ^4-3-	Δ^4-3-oxoR 欠損症	10 年(2)，7 年(1)	書籍の章

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
						oxoR 欠損症: 3			
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 の用量及び経路は明記なし (経口？)	[2]明記なし	3β-HSD 欠損症, Δ^4-3-oxoR 欠損症	明記なし	査読済み論文
有効性、薬力学	(Gonzales, 2006)	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)＋CA 2.5～18.9 mg/kg/day (平均 6 mg/kg/day), 全て経口	[2]3β -HSD 欠損症: 13 Δ^4-3-oxoR 欠損症: 2	Δ^4-3-oxoR 欠損症	＞5 年	学位論文、医学博士号
有効性	(Gonzales, et al., 2009)	5.3.5.2-11 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	3/4 期逐次: (1) 治療なし, vs. (2) UDCA, vs. (3) UDCA＋CA, vs. (4) CA (3β-HSD 欠損症 13 例, Δ^4-3-oxoR 欠損症 1 例)	3β-HSD 欠損症: (1) UDCA 600 mg/m²/day (2) UDCA（15 mg/kg/day） ＋CA (平均 13 mg/kg/day) (3) CA（平均 6 mg/kg/day） Δ^4-3-oxoR 欠損症: (1) UDCA 600 mg/m²/day (2) CA 10 mg/kg＋UDCA 15 mg/kg, CA 6.25 mg＋UDCA 4 mg/kg/day に減量 (3) CA 5 mg/kg/day 全て経口	[3]3β-HSD 欠損症: 13 Δ^4-3-oxoR 欠損症: 2	3β-HSD 欠損症, Δ^4-3-oxoR 欠損症	(1) 1 カ月～2 年 (2) 6 カ月 (3) 5.6～15 年 (平均 12.4 年)	査読済み論文

[2] 同一患者 (Setchell, et al., 1988), (Balistreri, 1991), (Setchell, K. D. R., et al., 1991), (Daugherty, et al., 1993), (Balistreri, 1995), (Balistreri, 1999), (Bove, et al., 2004)

[3] 同一患者 (Potin, 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	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
有効性	(Gonzales, et al., 2018)	5.3.5.2-12 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療，長期追跡	CA 単剤療法を対象とする観察，非盲検，単群，非無作為化，非比較，長期追跡研究	3β-HSD 欠損症 CA 6.3 mg/kg/day (1 日投与量の平均値) Δ4-3-oxoR 欠損症 CA 5.3 mg/kg 患者 14 は，CA とは別に UDCA 4 mg/kg (200 mg) の投与を継続して毎日受けていた。 経口	[4]3β-HSD 欠損症: 13 Δ4-3-oxoR 欠損症: 2	3β-HSD 欠損症，Δ4-3-oxoR 欠損症	21.4 年 (範囲: 14.6～24.1)	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	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 を毎日	3β-HSD 欠損症: 35 Δ4-3-oxoR 欠損症: 10	3β-HSD 欠損症，Δ4-3-oxoR 欠損症及び他の単一酵素欠損症	145 週 (範囲: 0～545 週)	査読済み論文
有効性	(Potin, et al., 2001)	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. 治療(3)	(1) UDCA (18～30 mg/kg/day) (2) UDCA (5～15 mg/kg/day) ＋CA (5～15 mg/kg/day) (3) CA (5～15 mg/kg/day) 経路は明記なし (経口)	[2]3β -HSD 欠損症: 10 Δ4-3-oxoR 欠損症: 2	3β-HSD 欠損症，Δ4-3-oxoR 欠損症	(1) 1 カ月～3.5 年 (2) 明記なし (3) 14 カ月～6 年 (平均 4.2 年)	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	3β-HSD 欠損症: 逐次 (治療なし vs.治療あり) Δ4-3-oxoR 欠損症 3 期逐次 (治療なし vs. 治療(1)vs.	3β-HSD 欠損症: CDCA, 250 mg/day 経口 Δ4-3-oxoR 欠損症: (1) CA 100 mg/day＋CDCA, 100 mg/day	[3]3β -HSD 欠損症: 1 Δ4-3-oxoR 欠損症: 2	3β-HSD 欠損症，Δ4-3-oxoR 欠損症	3β-HSD 欠損症 ＞2 カ月 Δ4-3-oxoR 欠損症 ≦2 年	書籍の章（シンポジウムの発表）

[4] 同一患者 (Potin, 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	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
				治療(2))	(2) CA 100 mg/day＋UDCA, 100 mg/day 経口				
対象患者：先天性胆汁酸代謝異常症（3β-HSD 欠損症）									
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	3β-HSD 欠損症	(1) 32 カ月 (2) 2 年，継続	査読済み論文
有効性、ファーマコゲノミクス	(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	明記なし	CDCA、UDCA、CA 用量は明記なし，全て経口	[5]14	3β-HSD 欠損症	明記なし	査読済み論文
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 (FF 及び MU2: 治療なし vs. 治療あり又は AB: 治療なし vs. 治療(1)vs.治療(2))	FF: CDCA 12 mg/kg/day, AB: (1) CDCA 15 mg/kg/day, (2) CDCA＋CA 7 mg/kg/day MU2: CDCA (用量は明記なし) 全て経口	3	3β-HSD 欠損症	FF: 4 カ月 AB: 1 年 MU: 明記なし [6]	総説
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	明記なし	UDCA UDCA＋CA 用量及び経路は明記なし 全て経口	明記なし	3β-HSD 欠損症	明記なし	査読済み論文（総説）
有効性	(Jacquemin, 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.	(1) UDCA 1830 mg/kg/day (2) UDCA＋CA、各 5～15 mg/kg/day (3) CA、5～15 mg/kg/day	10	3β-HSD 欠損症	(1) 1 カ月～3.5 年 (2) 6～14 カ月 (3) 14 カ月～6	書籍の章（シンポジウムの発表）

[5] 一部の患者は (Jacquemin, et al., 1994), (Potin, et al., 2001), (Gonzales, 2006), (Gonzales, et al., 2009)にも記載され、その投与経路は経口である。本刊行物のみに記載された 4 例の投与経路は明記されていない。

[6] 患者 MU2 の詳細ついては (Cheng, et al., 2003)に記載されている

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
				治療(3), 又は 治療なし vs. 治療(1)vs. 治療(3)	全て経口			年 (平均 4.2 年)	
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 (3) CA, 120 mg/day (4) CDCA＋CA (400 mg/day＋120 mg/day) 全て経口	1	3β-HSD 欠損症	11 年	査読済み論文
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	3β-HSD 欠損症	(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	明記なし	CDCA CDCA＋CA UDCA＋CA CA 用量は明記なし 全て経口	25	3β-HSD 欠損症	＞15 年	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	明記なし	CA（用量は明記なし） 経口	明記なし	3β-HSD 欠損症	＞12 年	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, 診断	逐次 (治療なし vs.治療あり)	患者 1 例: CA（当初は 4 mg/kg/day、1 カ月後に 8 mg/kg/day に増量） 患者 5 例: CA (7 mg/kg/day)＋CDCA (7 mg/kg/day) 患者 7 例: CDCA(7～18 mg/kg/day)	6	3β-HSD 欠損症	中央値 3.5 年 (範囲 1～17 年)	査読済み論文

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
					明記なし，恐らく経口				
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 用量及び経路は明記なし (経口？)	1	3β-HSD 欠損症	明記なし [7]	査読済み論文
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) の後(2)	(1) UDCA (2) CA 用量及び経路は明記なし	1	3β-HSD 欠損症	(1) 不明 (2) 0.65 年 (3) 10 年 (4) NS	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) 経路は明記なし	4	3β-HSD 欠損症	患者 1 及び 2: (1) 15 カ月 (2) 継続	査読済み論文
対象患者：先天性胆汁酸代謝異常症（Δ^4-3-oxoR 欠損症）									
有効性、ファーマコゲノミクス	(Gonzales, et al., 2004)	5.3.5.2-9 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 期逐次: 治療なし vs.治療あり	CA，明記なし	2[2]	Δ^4-3-oxoR 欠損症	5 年	査読済み論文
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 [4]	Δ^4-3-oxoR 欠損症	明記なし	総説

[7] この患者はのちに (Bove, et al., 2004)でも取り上げられている。

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
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[8]	Δ^4-3-oxoR 欠損症	0.1 年 (1)、0.4 年 (2)、0.7 年 (3)	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/2) 又は無対照 (3)	2a/2b: 生後 0～29 日目:治療なし 4 日間: UDCA 16 日間: CA＋CDCA (各 100 mg[9]) 49 日目から: CA＋UDCA(各 100 mg[3]) 3: 第 1 週から: CA＋UDCA(各 100 mg[3]) 全ての治療が経口	3	Δ^4-3-oxoR 欠損症	＞15 カ月（明記なし）	査読済み論文
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, 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？) (2) CDCA 30 mg/day (経口？), 肝移植	3[6]	Δ^4-3-oxoR 欠損症	MS: (1) 9 年 BH: (1) 6 週, (2) 不明 RM: (1) 4 週, (2) 9 週	査読済み論文
有効性	(Palermo, et al., 2008)	5.3.5.2-31 Δ^4-3-oxoR 欠	患者の治療	2 期逐次 (治療あり vs.治療なし)	CA 8 mg/kg＋CDCA 8 mg/kg/day, 経口	1[6]	Δ^4-3-oxoR 欠損症	13 年 (治療は 10 年)	査読済み論文

[8] 同一患者（MS） (Clayton, et al., 1996), (Lemonde, et al., 2003), (Palermo, et al., 2008)

[9] 相互参照された刊行物に明記された用量： (Setchell, K. D. R., et al., 1990)

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
		損症参考資料							
対象患者：先天性胆汁酸代謝異常症（CTX）									
有効性	(Koopman, et al., 1988a) (Waterreus, et al., 1987),	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 例をはじめとする CTX 患者 20 例の症例集積報告	CA 単独: 2 例 CA＋CDCA: 4 例 CA＋UDCA: 1 例 CA＋CDCA＋UDCA: 1 例 用量及び経路は明記なし	8	CTX	N/S	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	CTX	N/S	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 のちCA 患者 2: CA 単独療法	患者 1: (1) UDCA、用量及び経路は明記なし (2) CA 15 mg/kg、経路は明記なし	2	CTX	患者 1: (1) 9 カ月 (2) 7 年 患者 2: 6.5 年	査読済み論文

研究の種類	試験番号又は参考文献	添付資料資料区分	研究目的	研究デザイン及び対照の種類	被験製品；投与計画；投与経路	被験者数	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類
					患者 2: CA，用量及び経路は明記なし				
対象患者：先天性胆汁酸代謝異常症（AMACR）									
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/day)	1	AMACR	6.5 年	査読済み論文

CA：コール酸（cholic acid）、CDCA：ケノデオキシコール酸（chenodeoxycholic acid）、UDCA：ウルソデオキシコール酸（ursodeoxycholic acid）、DCA：デオキシコール酸（deoxycholic acid）