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

2.7.6　個々の試験のまとめ

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

2.7.6　個々の試験のまとめ....6
2.7.6.1　日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者（小児を含む）を対象とした第III相試験及び製造販売後臨床試験 [評価資料：5.3.5.2]....25
2.7.6.1.1　被験者の内訳....30
2.7.6.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性....30
2.7.6.1.3　用量....31
2.7.6.1.4　有効性....32
2.7.6.1.4.1　有効性主要評価項目....32
2.7.6.1.4.2　有効性副次評価項目....32
2.7.6.1.4.2.1　尿中及び血清中異常代謝産物量の推移....32
2.7.6.1.4.2.2　血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移....38
2.7.6.1.4.2.3　肝臓の超音波画像所見及び肝硬度（フィブロスキャン等のエラストグラフィ）....43
2.7.6.1.5　有効性の結論....43
2.7.6.1.6　安全性....44
2.7.6.1.6.1　有害事象....44
2.7.6.1.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象....47
2.7.6.1.6.3　臨床検査....47
2.7.6.1.6.4　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....48
2.7.6.1.6.4.1　生理学的検査....48
2.7.6.1.6.4.2　12 誘導心電図....48
2.7.6.1.6.4.3　妊娠検査....48
2.7.6.1.7　安全性の結論....48
2.7.6.1.8　薬物動態....49
2.7.6.1.8.1　用量、投与からの経過時間、並びに尿中及び血清中濃度との関係....49
2.7.6.1.8.2　前治療薬から治験薬への切換え後の推移....49
2.7.6.1.8.3　用量及び血清中濃度の関係....52
2.7.6.2　外国人を含む 3β-HSD 欠損症及び Δ^4-3-oxoR 欠損症患者を対象とした研究報告....56
2.7.6.2.1　(Gonzales , et al., 2009) - Cholic acid defects of primary bile acid synthesis : a safe and efficient long-term therapy....56
2.7.6.2.2　(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....62
2.7.6.2.3　(Bove, et al., 2004) - Bile acid synthetic defects and liver disease : a comprehensive review....63
2.7.6.2.4　(Gonzales, 2006) - Hereditary defects in primary bile acid synthesis :Long-term effects of cholic acid treatment....65

2.7.6.2.5 (Gonzales, et al., 2018) - Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood 71
2.7.6.2.6 (Heubi & Setchell, 2020) - Open-label Phase 3 Continuation Study of Cholic Acid in Patients With Inborn Errors of Bile Acid Synthesis 74
2.7.6.2.7 (Al-Hussaini, et al., 2017) - Bile Acid Synthesis Disorders in Arabs: A 10-year Screening Study 77
2.7.6.3 外国人を含む 3β-HSD 欠損症患者を対象とした研究報告 79
2.7.6.3.1 (Subramaniam, et al., 2010) - Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism - 3β-hydroxy-Δ^5-C_{27}-steroid dehydrogenase deficiency 79
2.7.6.3.2 (Setchell & Heubi, 2006) - Defects in bile acid biosynthesis -- diagnosis and treatment 83
2.7.6.3.3 (Ahmad, et al., 2019) - Bile Acid Synthesis Disorder Masquerading as Intractable Vitamin D-Deficiency Rickets 85
2.7.6.4 外国人を含む Δ^4-3-oxoR 欠損症患者を対象とした研究報告 88
2.7.6.4.1 (Gonzales, et al., 2004) - SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect 88
2.7.6.4.2 (Clayton, et al., 1996) - Δ^4-3-Oxosteroid 5β-reductase deficiency: failure of ursodeoxycholic acid treatment and response to chenodeoxycholic acid plus cholic acid 88
2.7.6.4.3 (Lemonde, et al., 2003) - Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy 90
2.7.6.5 外国人を含む CTX を対象とした研究報告 95
2.7.6.5.1 (Waterreus, et al., 1987) 及び (Koopman, et al., 1988a) 95
2.7.6.5.2 (Mandia, et al., 2019) - Cholic acid as a treatment for cerebrotendinous xanthomatosis 96
2.7.6.5.3 (Clayton, et al., 1995)及び (Clayton, et al., 2002) 101

図表目次

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 7
表 2.7.6-2 治験の概要 25
表 2.7.6-3 治験スケジュール 29
表 2.7.6-4 被験者背景の要約 30
表 2.7.6-5 症例別の尿中異常代謝産物量（病型：Δ^4-3-oxoR 欠損症） 32
表 2.7.6-6 症例別の尿中異常代謝産物量（病型：3β-HSD 欠損症） 32
表 2.7.6-7 症例別・時期別の尿中及び血清中異常代謝産物量（病型：Δ^4-3-oxoR 欠損症） 33
表 2.7.6-8 症例別・時期別の尿中及び血清中異常代謝産物量（病型：3β-HSD 欠損症） 36
表 2.7.6-9 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D 被験者別基準値一覧 42
表 2.7.6-10 有害事象の要約 44
表 2.7.6-11 器官別大分類(SOC)／基本語(PT)の有害事象発現率 45
表 2.7.6-12 有害事象一覧表 45
表 2.7.6-13 副作用一覧 47

表 2.7.6-14 3β-HSD 欠損症患者 13 名の人口統計学的特性、遺伝的特徴及び初発症状 57
表 2.7.6-15 3β-HSD 欠損症患者 13 名のコール酸治療開始前及びコール酸治療中にみられた臨床的特徴及び放射線学的特徴 58
表 2.7.6-16 3β-HSD 欠損症患者 13 名を対象にコール酸治療開始前及び治療中に GC-MS で分析した尿中胆汁酸 60
表 2.7.6-17 血漿に関する項目の変化（平均値±標準偏差） 63
表 2.7.6-18 患者の年齢及び肝疾患の進行速度の関数としての組織病理学的所見 65
表 2.7.6-19 最初の専門的な医学的評価時の患者特性 68
表 2.7.6-20 コール酸療法開始前（UDCA 服用中）の患者特性 69
表 2.7.6-21 コール酸療法開始から 5 年後の患者特性 70
表 2.7.6-22 治療下の 3β-HSD 欠損症患者の論文作成時点の評価 70
表 2.7.6-23 3β-HSD 欠損症患者の管理 71
表 2.7.6-24 3β-HSD 欠損症と診断された 13 名の特徴 72
表 2.7.6-25 患者の人口動態と特性 (Heubi & Setchell, 2020) 75
表 2.7.6-26 有効性所見：尿中胆汁酸 75
表 2.7.6-27 有効性所見：身長、体重 76
表 2.7.6-28 有効性所見：血清ビリルビン、GGT、アルカリフォスファターゼ、プロトロンビン時間 76
表 2.7.6-29 臨床、生化学、分子からみた胆汁酸合成障害患児 15 名の特徴 78
表 2.7.6-30 3β-HSD 欠損症患者における治療前及び治療中の生化学的パラメータ 81
表 2.7.6-31 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 1 名（MS）の肝機能検査値 90
表 2.7.6-32 SRD5B1 遺伝子に Δ^4-3-oxoR 欠損症の原因変異を有する小児におけるコール酸及びケノデオキシコール酸並びにそれらの 3-oxo-Δ^4 類似体の血漿中濃度（μmol/L） 91
表 2.7.6-33 患者 BH の肝機能検査値 92
表 2.7.6-34 オランダにおける CTX 患者の臨床所見 95
表 2.7.6-35 CTX 患者の個別データ (Mandia, et al., 2019) 97
表 2.7.6-36 コール酸投与例の臨床経過 (Mandia, et al., 2019) 99

図 2.7.6-1 被験者の内訳 30
図 2.7.6-2 異常代謝産物の濃度（尿中）の症例別推移（病型：Δ^4-3-oxoR 欠損症） 34
図 2.7.6-3 異常代謝産物の濃度（血清中）の症例別推移 （病型：Δ^4-3-oxoR 欠損症） 35
図 2.7.6-4 異常代謝産物の濃度（尿中）の症例別推移 （病型：3β-HSD 欠損症） 37
図 2.7.6-5 異常代謝産物の濃度（血清中）の症例別推移（病型：3β-HSD 欠損症） 38
図 2.7.6-6 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移 39
図 2.7.6-7 RM1319、前治療薬及び代謝産物濃度（血清中） 50
図 2.7.6-8 薬物濃度-投与量推移図（血清中） 52
図 2.7.6-9 薬物濃度-経過時間推移図（血清中） 54
図 2.7.6-10 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コール酸療法の効果 59

図 2.7.6-11 コール酸療法が 3β-HSD 欠損症 13 名の総尿中胆汁酸及び 3βOH-Δ^5 胆汁酸に及ぼした作用 60
図 2.7.6-12 3β-HSD 欠損症の患者 4 に実施された初回肝組織生検及び認められた経口コール酸の効果 61
図 2.7.6-13 3β-ヒドロキシ-Δ^5-ステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症（n＝13）又は Δ^4-3-オキソステロイド 5β-レダクターゼ欠損症（n = 2）の小児 15 名に長期的にコール酸を経口投与した場合の肝臓線維化に対する効果 73
図 2.7.6-14 3β-ヒドロキシ-Δ^5-ステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症患者 10 の初回肝生検標本とコール酸の長期経口投与の効果 73
図 2.7.6-15 患者と治療法の内訳 80
図 2.7.6-16 一次胆汁酸療法の実施前及び実施後の経皮的肝生検 82
図 2.7.6-17 一次胆汁酸療法の実施前及び実施後の経皮的肝生検 83
図 2.7.6-18 健常な乳児及び一次胆汁酸合成が損なわれていない胆汁うっ滞性肝疾患患者の尿から得られた典型的な陰イオン化 FAB-MS スペクトル 84
図 2.7.6-19 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 1 名のウルソデオキシコール酸治療及びコール酸＋ケノデオキシコール酸併用療法に対する反応 90
図 2.7.6-20 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 93
図 2.7.6-21 治療未経験者群(患者 1～7)におけるコール酸投与時の血漿コレスタノール濃度経時変化 100
図 2.7.6-22 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 102

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の臨床試験の一覧表を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

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	規準等の遵守
人生体材料を用いた PK	(Burke, et al., 1971)	5.3.2.1-1 参考資料	血漿及びヒトのアルブミンに結合した CA の測定	in vitro（ゲル濾過）	CA: N/A, タウロコール酸:N/A	該当せず	該当せず	該当せず	査読済み論文	N/A
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, 5-23 µCi	4	健常被験者	最長 8 日	査読済み論文	IC
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$_3$］-デオキシコール酸（試験用標準物質） (2)［24-^{13}C］CDCA＋［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 か月まで (2) 6～11 日	査読済み論文	IC（全被験者）
ヒト生体材料を用いた PK	(Angelin, et al., 1982)	5.3.2.3-2 参考資料	末梢及び肝門の血清中 CA 濃度の測定	健常被験者の検体採取	該当せず	5	胆嚢切除 5 例	N/A	査読済み論文	患者の IC、かつ LEC が承認した研究
ヒト生体材料を用いた PK	(Perwaiz, et al., 2001)	5.3.2.3-3 参考資料	胆嚢胆汁中の CA 濃度の測定	健常被験者の検体採取	該当せず	6	健常ボランティア 6 例	N/A	査読済み論文	LEC が承認
ヒト生体材料を用いた PK	(Barth, et al., 2005)	5.3.2.3-4 参考資料	妊娠女性の血清の CA 測定	健常被験者の検体採取	該当せず	28	健常、妊娠、及び産褥期の女性	該当せず	査読済み論文	IC（非介入研究）
ヒト生体材料を用いた PK	(Nakagawa & Setchell, 1990)	5.3.2.3-5 参考資料	羊水中の CA 濃度測定	健常被験者の検体採取	該当せず	28	健常被験者	該当せず	査読済み論文	N/S

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	規準等の遵守
ヒト生体材料を用いた PK	(Courillon, et al., 1998)	5.3.2.3-6 参考資料	胎児血中の CA 濃度測定	健常被験者の検体採取	該当せず	22	健常被験者	該当せず	査読済み論文	IC（非介入研究）
ヒト生体材料を用いた PK	(Almé, et al., 1977)	5.3.2.3-7 参考資料	CA の尿中排泄の測定	健常被験者及び患者の検体採取	該当せず	10	健常被験者 5 例、妊娠 1 例、肝疾患 1 例、原発性胆汁性肝硬変 1 例、胆汁うっ滞 2 例	該当せず	査読済み論文	N/S
ヒト生体材料を用いた PK	(Forsyth, et al., 1983)	5.3.2.3-8 参考資料	授乳中女性の母乳中及び血清中における CA 塩測定	健常被験者の検体採取	該当せず	28	健常被験者	該当せず	査読済み論文	N/S
薬物動態	(Stellaard, et al., 1984)	5.3.3.1-1 参考資料	CDCA 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］CDCA, 50 mg, 経口	5	健常被験者／肝胆道系障害患者（1 例が胆嚢切除＋括約筋切開、1 例が括約筋切開、3 例が肝硬変、軽度～中等度の胆汁うっ滞）	最長 9 日	査読済み論文	IC
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、ならびにデオキシコール酸のプールサイズの測定	単回投与	(1)［24-^{13}C］CDCA＋［24- ^{13}C］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	IC、LEC による承認 被験者に支払いあり

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	規準等の遵守
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	IC
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	6	健常被験者	4 日	査読済み論文	IC LEC が承認
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 か月）	4 日	査読済み論文	IC LEC による承認、ヘルシンキ宣言の遵守
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	IC
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	LEC が承認
薬物動態	(Murai, et al., 2013)	5.3.3.2-1 参考資料	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析による胆汁うっ滞患者の体液中の 3β-hydroxy-Δ^{5}-bile acids および関連化合物の測定	健常被験者及び患者の検体採取	該当せず	2/8	HSD3B7 欠損症/健常被験者	該当せず	査読済み論文	IC
薬物動態	(Muto, et al., 2012)	5.3.3.2-2 参考資料	尿中胆汁酸の LC-ESI-MS/MS 測定による Δ^{4}-3-oxo-steroid 5β-reductase 欠損症の検出	患者の検体採取	該当せず	2/1	Δ^{4}-3-oxo-steroid 5β-reductase 欠損症/抱合型・非抱合型 Δ^{4}-3-oxo-bile acids. 濃度上昇患者	該当せず	査読済み論文	N/S

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	規準等の遵守
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 回を 20 日、1 か月休薬	査読済み論文	IC LEC による承認
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 又は 1000 mg/day（4.7～11.9 mg/kg/day） CDCA, 750 mg 又は 1000 mg/day（4.7～11.9 mg/kg/day）	9（評価済み 8）	健常被験者、肥満及び非肥満	2 か月（1 期あたり 1 か月）	査読済み論文	IC
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	IC LEC による承認
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 及びレシチン 2250 mg/day, 経口	9	放射線透過性の胆石を有する患者	6 か月	査読済み論文	治療が実験的なものであることを患者に説明
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) CA, 10 mg/kg/day, 3 か月, その後 UDCA, 10 mg/kg/day, 3 か月, 経口（？） (2) 治療なし	12	Stage II の原発性胆汁性肝硬変	(1) 6 か月、 (2) 3 か月	査読済み論文	IC
薬力学	(Tauber, et al., 1996)	5.3.4.1-6 参考資料	CA、デオキシコール酸、及び CDCA の投与がこれらの胆汁酸のプールサイズ、FTR、及び合成速度に及ぼす作用の検討	非盲検、無対照試験	(1) ベースライン: ［24-^{14}C］CA、［24-^{14}C］CDCA、［2,2,4,4-$^{2}H_4$］デオキシコール酸を各 50 mg, 液剤, 経口 (2) CA500 mg/day, 4 週間, あるいは CDCA 又はデオキシコール酸 (3) 第 4 週終了時は(1)と同様	17	健常被験者	4 週	査読済み論文	IC、 ヘルシンキ宣言に準拠

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	規準等の遵守
薬力学	(Stiehl, et al., 1990)	5.3.4.1-7 参考文献	胆汁酸の小腸吸収に対するウルソデオキシコール酸およびケノデオキシコール酸の急性効果	単回投与	(1) CDCA 500 mg 1w 後 UDCA 500 mg 経口 (2) UDCA 500 mg 1w 後 CDCA 500 mg 経口 更に 1w 後 UDCA 1000 mg 経口	8	回腸瘻を有する患者	-	査読済み論文	IC 施設の倫理委員会により承認
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）	第 III 相試験	GCP に遵守
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/daily 経口	11	3β-HSD 欠損症, Δ^4-3-oxoR 欠損症	N/S	査読済み論文	N/S
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	3β-HSD 欠損症 [1]: 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）	N/S

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	規準等の遵守
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	3β-HSD 欠損症 [1]: 7 Δ4-3-oxoR 欠損症: 3	Δ4-3-oxoR 欠損症	10 年(2), 7 年(1)	書籍の章	N/S
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？)	明記なし [1]	3β-HSD 欠損症, Δ4-3-oxoR 欠損症	明記なし	査読済み論文	N/S
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/daily） (2) UDCA（15 mg/kg/daily）＋CA 2.5～18.9 mg/kg/daily (平均 6 mg/kg/daily), 全て経口	3β-HSD 欠損症 [2]: 13 Δ4-3-oxoR 欠損症: 2	Δ4-3-oxoR 欠損症	＞5 年	学位論文、医学博士号	N/S、ただし (Gonzales, et al., 2009)を参照

[1] 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)）

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	規準等の遵守
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）UCDA、vs. 3）UCDA＋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/daily 投与 (2) UDCA（15 mg/kg/daily）＋CA（平均 13 mg/kg/daily） (3) CA（平均 6 mg/kg/daily） Δ^4-3-oxoR 欠損症： (1) UDCA 600 mg/m²/daily (2) CA 10 mg/kg＋UDCA 15 mg/kg；CA 6.25 mg＋UDCA 4 mg/kg/daily に減量 (3) 5 mg/kg/daily 全て経口	3β-HSD 欠損症[2]: 13 Δ^4-3-oxoR 欠損症: 2	3β-HSD 欠損症, Δ^4-3-oxoR 欠損症	(1) 1 か月～2 年 (2) 6 か月 (3) 5.6～15 年（平均 12.4 年）	査読済み論文	家族の IC 及び病院 EC の承認
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	長期追跡研究	3β-HSD 欠損症: CA 6.3 mg/kg(1 日投与量の平均値) Δ^4-3-oxoR 欠損症: CA 5.3 mg/kg(1 日投与量の平均値)	3β-HSD 欠損症: 13[3] Δ^4-3-oxoR 欠損症: 2	3β-HSD 欠損症, Δ^4-3-oxoR 欠損症	中央値：21.4 歳（範囲：14.6～24.1 歳）	査読済み論文	N/S

[2] 同一患者（ (Potin, et al., 2001)、 (Gonzales, et al., 2004)、 (Gonzales, 2006)、 (Gonzales, et al., 2009)）
[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	規準等の遵守
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/daily 全て経口	3β-HSD 欠損症: 35 Δ^4-3-oxoR 欠損症: 10	3β-HSD 欠損症, Δ^4-3-oxoR 欠損症	平均 145 週（範囲: 0～545 週）	査読済み論文	N/S
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/daily	41[4]	3β-HSD 欠損症, Δ^4-3-oxoR 欠損症	145 週（範囲: 0～545 週）	査読済み論文	米国 FDA が認可した IND に準拠
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 を毎日） (2) UDCA (5～15 mg/kg/daily)＋CA (5～15 mg/kg/daily) (3) CA (5～15 mg/k/daily) 経路は明記なし (経口)	3β-HSD 欠損症 [1]: 10 Δ^4-3-oxoR 欠損症: 2	3β-HSD 欠損症, Δ^4-3-oxoR 欠損症	(1) 1 か月～3.5 年 (2) 明記なし (3) 14 か月～6 年(平均 4.2 年)	査読済み論文	N/S、ただし (Gonzales, et al., 2009)を参照
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) Δ^4-3-oxoR 欠損症 3 期逐次(治療なし vs.治療(1)vs.治療(2))	3β-HSD 欠損症 CDCA 250 mg/daily 経口 Δ^4-3-oxoR 欠損症 (1) CA 100 mg/day＋CDCA、100 mg/day (2) CA 100 mg/day＋UDCA、100 mg/day 経口	3β-HSD 欠損症 [4]: 1 Δ^4-3-oxoR 欠損症: 2	3β-HSD 欠損症, Δ^4-3-oxoR 欠損症	3β-HSD 欠損症 ＞2 か月 Δ^4-3-oxoR 欠損症 ≦2 年	書籍の章（シンポジウムの発表）	N/S
対象患者：先天性胆汁酸代謝異常症（3β-HSD 欠損症）										

[4] 3β-HSD 及び Δ^4-3-oxoR 欠損症をはじめとする単一酵素欠損症を有する患者 41 例。ただし、各欠損症の正確な患者数は不明。

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	規準等の遵守
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 を 1 日 2 回 (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	N/S
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	14[5]	3β-HSD 欠損症	明記なし	査読済み論文	N/S、ただし (Jacquemin, et al., 1994)、(Potin, et al., 2001)、(Gonzales, 2006)、(Gonzales, et al., 2009)を参照
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, 経口 AB: CDCA 15 mg/kg/day, 経口 （1）CDCA＋CA 7 mg/kg/day （2）MU2: CDCA (用量は明記なし) 全て経口	3	3β-HSD 欠損症	FF: 4 か月 AB: 1 年 MU2: 明記なし [6]	総説	N/S
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)	N/S、ただし米国 FDA が認可した IND に準拠

[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	規準等の遵守
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.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	3β-HSD 欠損症	(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）	家族の IC 及び LEC の承認
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/daily (2) CDCA、400 mg/daily (3) CA、120 mg/daily (4) CDCA＋CA(400 mg/daily＋120 mg/daily) 全て経口	1	3β-HSD 欠損症	11 年	査読済み論文	N/S
有効性	(Riello, et al., 2010)	5.3.5.2-19 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療	逐次治療 (治療なし vs. 治療)	(1) UDCA 20 mg/kg daily, 投与後 UDCA+CDCA 5 mg/kg daily (2) UDCA+CDCA 5-10 mg/kg daily	(1) 1 (2) 4	3β-HSD 欠損症	(1) 9 年 (2) 5, 2, 3 , 3 年	査読済み論文	N/S
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	N/S
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)	N/S、ただし米国 FDA が認可した IND に準拠
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	N/S、ただし米国 FDA が認可した IND に準拠

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	規準等の遵守
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, 4 mg/kg/day、1 か月後に 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) 明記なし，恐らく経口	13	3β-HSD 欠損症	中央値 3.5 年(範囲 1～17 年)	査読済み論文	N/S
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	N/S
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	N/S
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: 単回投与	患者 1 及び 2: (1) UDCA 15 mg/kg/daily (2) CA 10 mg/kg 患者 3 及び 4: CA(用量は明記なし)	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	N/S
対象患者：先天性胆汁酸代謝異常症（Δ^4-3-oxoR 欠損症）										

[7] 本患者は (Bove, et al., 2004)において、比較的後の時点で記載されている。

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	規準等の遵守
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	12	Δ^4-3-oxoR 欠損症	5 年	査読済み論文	N/S、ただし (Gonzales, 2006)、(Gonzales, et al., 2009)を参照
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	N/S	総説	N/S
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/daily (2) UDCA 20 mg/kg/daily (3) CA 8 mg/kg/daily＋CDCA 8 mg/kg/daily 全て経口	16	Δ^4-3-oxoR 欠損症	(1) 0.1 年、(2) 0.4 年、(3) 0.7 年	査読済み論文	N/S
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)	患者 2a/2b: 生後 0～29 日目: 治療なし 4 日: UDCA 16 日: CA＋CDCA（各 100 mg[8]) 49 日目から: CA＋UDCA (各 100 mg[3]) 患者 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 か月 (N/S)	査読済み論文	N/S

[8] 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	規準等の遵守
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/daily BH: (2) CA、8 mg/kg/daily, 経口, 肝移植 RM: (1) UDCA, 60 mg/daily (経口？) (2) CDCA 30 mg/daily, (経口？), 肝移植	3[9]	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	病院 EC の承認
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	2 期逐次, (治療あり vs.治療なし)	CA 8 mg/kg＋CDCA 8 mg/kg/daily, 経口	1[7]	Δ^4-3-oxoR 欠損症	13 年（治療は 10 年）	査読済み論文	家族からの IC 及び LEC の承認

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

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	規準等の遵守
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/daily、経口 患者 2: CDCA 9 mg/kg/daily, 経口	2	3β-HSD 欠損症	N/S	査読済み論文	N/S
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	3β-HSD 欠損症	N/S	査読済み論文	IC 及び LEC の承認
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[10]：CDCA 12 mg/kg/daily, 経口	1	3β-HSD 欠損症	1 年、4 か月	査読済み論文	N/S
有効性	(Ichimiya, et al., 1990)	5.3.5.4-5 3β-HSD 欠損症 参考資料	患者の治療 [11]	2 期逐次: 治療なし vs.治療(1) vs.治療(2)	(1) CDCA 125 mg/ twice daily (2) CDCA 125 mg/daily 経口	1	3β-HSD 欠損症	(1) 2 か月 (2) 2 年	査読済み論文	N/S、ただし (Cheng, et al., 2003)を参照
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 [12]	2 期逐次: 治療(1) 治療(2): 治療(1)の後治療(2)	(1) CDCA 125 mg/twice daily (2) CDCA 125 mg/daily 経口	1	3β-HSD 欠損症	(1) 2 か月 (2) 2 年	査読済み論文	N/S、ただし (Cheng, et al., 2003)を参照
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	3β-HSD 欠損症	2 か月	査読済み論文	N/S、ただし (Gonzales, 2006)、(Gonzales, et al., 2009)を参照

[10] (Clayton, 1991)と同一の患者
[11] (Ichimiya, et al., 1991)と同一の患者
[12] (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	対象	治療期間	治験又は刊行物の種類	規準等の遵守
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/daily, その後 UDCA＋CDCA 5 mg/kg/daily (2) UDCA＋CDCA 5～10 mg/kg/daily, 全て経口	(1) 1 (2) 4	3β-HSD 欠損症	(1) 9 年 (2) 5. 2, 3 及び 3 年	査読済み論文	N/S
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/daily 経口	1	3β-HSD 欠損症	＞2 か月	抄録	N/S
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 daily, 経口	1	3β-HSD 欠損症	N/S	査読済み論文	N/S
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/daily) (2) CDCA (8.3 mg/kg/daily) 経口	1	3β-HSD 欠損症	(1) 10 か月 (2) N/S	査読済み論文	N/S
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 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/daily, (2) 10 mg/kg/daily, (3) 治療なし 患者 6: CDCA 12 mg/kg/daily 全て経口	2	Δ^4-3-oxoR 欠損症	N/S	査読済み論文	IC（生物学的検体の採取に対してのみ）
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）を有する未治療患者										
症例報告	(Clayton, et al., 1987)	5.3.5.4-2 3β-HSD 欠損症 参考資料	疾患表現型の特性評価	治療なし	N/A	3	3β-HSD 欠損症	N/A	査読済み論文	N/S、ただし (Cheng, et al., 2003)を参照

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	規準等の遵守
症例報告	(Setchell, et al., 1988)	5.3.5.4-12 Δ^4-3-oxoR 欠損症 参考資料	疾患表現型の特性評価	治療なし	N/A	2	Δ^4-3-oxoR 欠損症	N/A	査読済み論文	N/S
対象疾患：先天性胆汁酸代謝異常症（7α—ヒドロキシらーゼ CYP7B1）欠損症）										
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 daily, (2) CA 15 mg/kg/daily 全て経口	1	CYP7B1	(1) 10 日 (2) 49 日	査読済み論文	N/S
対象患者：先天性胆汁酸代謝異常症(脳腱黄色腫症（CTX）)										
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	Sequential treatment (1) then (2) then (3) then (4)	(1) CDCA 10 mg/kg (2) CDCA 5 mg/kg/day + CA 5 mg/kg/day (3) CA 8 mg/kg/day (4) CA 40 mg twice daily	1	CTX	(1) 不明 (2) 0.65 年 (3) 10 年 (4) NS	査読済み論文	N/S
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	N/S

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	規準等の遵守
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 500 mg/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	N/S
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 の後 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 患者 2 CA, 用量及び経路は明記なし	2	CTX	患者 1: (1) 9 カ月 (2) 7 年 患者 2: 6.5 年	査読済み論文	N/S
有効性	(von Bahr, et al., 2005)	5.3.5.2–37 CTX 参考資料	患者の治療	Sequential treatment (1) then (2)	(1) UDCA (2) CA 用量及び投与経路は明記なし	1	CTX	(1) 3 カ月 (2) 1 カ月	査読済み論文	N/S
対象患者：先天性胆汁酸代謝異常症（α-メチルアシル CoA ラセマーゼ（AMACR）欠損症										

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	規準等の遵守
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	N/S

N/A：該当せず（not applicable）、N/S：明記なし（not specified）、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）、IC：インフォームド・コンセント（Informed Consent）、EC：倫理委員会（Ethics Committee）、LEC：地域の倫理委員会（local Ethics Committee）、IND：治験薬（Investigational New Drug）、FDA：米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）

2.7.6.1　日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者（小児を含む）を対象とした第Ⅲ相試験及び製造販売後臨床試験 [評価資料：5.3.5.2-1]

日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者（小児を含む）を対象とした RM1319 の第Ⅲ相試験及び製造販売後臨床試験の概要を表 2.7.6-2 に示す。治験スケジュールを表 2.7.6-3 に示す。

表 2.7.6-2 治験の概要

項目	内容
治験の標題	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
治験実施計画書番号	RM1319-301
治験責任医師	[redacted]　他
実施医療機関	埼玉医科大学病院　他
治験期間	2020 年 7 月 13 日～継続中
治験の目的	日本人の先天性胆汁酸代謝異常症患者を対象に、RM1319 の有効性及び安全性を確認する。また、治験薬投与中の尿中及び血清中コール酸濃度の検討を行う。
治験の方法	本治験は、先天性胆汁酸代謝異常症患者を対象とした非盲検、非無作為化、非対照、多施設共同試験である。 治験は治験薬評価期及び継続投与期から構成される。 なお、製造販売承認取得後は治験を製造販売後臨床試験に読み替え、治験薬の継続投与を行い、医療機関で処方可能となった時点で試験終了とする。
対象	小児及び成人の先天性胆汁酸代謝異常症
症例数	目標症例数：5 例 投与 74 週後（中間評価時）の例数：4 例 有効性解析対象例数：4 例 薬物動態解析対象例数：4 例 安全性解析対象例数：4 例
診断及び選択基準	以下の 1)又は 2)に該当する患者 1)　先天性胆汁酸代謝異常症 2)　先天性胆汁酸代謝異常症の急性期症状がみられ、胆汁酸分析等の特殊生化学検査により先天性胆汁酸代謝異常症が強く疑われる患者
治験薬	RM1319（1 カプセル中にコール酸を 50 mg 含有）
用法・用量	[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、用時カプセルを開き、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] RM1319 はカプセル剤であることから、開始用量の設定、増量又は減量の際にはカプセルの用量（50 mg）に合わせ 50 mg 単位で調整を行うようにする。 1)　開始用量 通常、5 mg/kg/day～15 mg/kg/day とし、血清又は尿中の胆汁酸の中間代謝産物（以下、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又は分担医師が決定する。なお、登録時にケノデオキシコール酸による治療を継続している患者に関しては、RM1319 への切替え前のケノデオキシコール酸の用量も考慮して決定する。 1 日 50 mg を下回らず 500 mg を超えないこととする。 2)　投与開始後の用量の増減 血清中又は尿中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）の値をモニターし、患者のコンディション等を総合的に確認しながら用量の調整を行う。 γ-GTP、ALT の上昇及び/又は基準値を超える TBA がみられる場合は用量過剰のため、減量を検討すること。投与開始時に AST、ALT の一過性の上昇がみられることがあるが、γ-GTP の上昇がみられず血清中 TBA が下降又は正常範囲であれば、減量の必要はない。 増量又は減量の際にはカプセルの用量（50 mg）に合わせ 50 mg 単位で調整を行うようにする。 増量により RM1319 の副作用と思われる兆候が認められた場合には速やかに用量を下げるなどして用量の調整を行いながら治療を継続する。 なお、1 日 50 mg を下回らず 500 mg を超えないこととする。 3)　高トリグリセリド血症患者又はその家族歴を有する患者における用量設定 当該患者においては、1 日用量の上限を 600 mg まで設定可能とする。以下の点に留意することとする。 (1) 通常の 1 日用量の上限である 500 mg においても効果が期待できない場合には、血清又は尿中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により患者の状態を少なくとも 1 ヵ月に 1 回以上の頻度で確認しながら増量を行う。 (2) 上限の 600 mg/day に到達後 3 ヵ月を経過しても、血清又は尿中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）により治療効果の兆候が確認できない場合には、漫然と投与継続することなく、RM1319 の投与中止を検討すること。
投与期間	投与開始から投与 26 週後（中間評価時）までを治験薬評価期として 26 週間継続投与を行い、その後、被験者の状態が良好であることが確認され、かつ被験者による継続の希望がある場合には、継続投与期として治験を継続し、投与 74 週時の評価を行う。更に治験を継続し、製造販売承認され医療機関で処方可能となる日まで継続投与を行うこととした。
評価項目	[有効性] 異常代謝物の濃度、臨床検査値、肝臓の超音波画像所見、肝硬度測定（フィブロスキャン等のエラストグラフィ） [薬物動態] 尿中及び血清中の下記項目 1)　コール酸（RM1319 の体内濃度として） 2)　デオキシコール酸（RM1319 の二次代謝産物として） 3)　ケノデオキシコール酸（前治療薬の体内濃度として） 4)　リトコール酸（前治療薬の二次代謝産物として） [安全性] 診察（自覚症状、他覚所見）、生理学的検査、臨床検査、12 誘導心電図、妊娠検査、
評価基準	[有効性主要評価項目] 投与 26 週後（中間評価時）における各病型に特徴的にみられる尿(随時尿)中の

	異常代謝産物の量(濃度) [有効性副次評価項目] 1) 治験薬評価期及び継続投与期の各 Visit（来院 Visit のみ）における各病型に特徴的にみられる尿中及び血清中異常代謝産物の量(濃度) 2) 治験薬評価期及び継続投与期の各 Visit（来院 Visit のみ）における臨床検査値（血清）：AST、ALT、D-Bil、PT、ビタミン D 3) 投与開始時（Visit1）、投与 26 週後、継続投与期の 6 ヵ月ごと、終了時（中止又は中断時）における肝臓の超音波画像所見及び肝硬度（フィブロスキャン等のエラストグラフィ） [薬物動態評価項目] 治験薬評価期及び継続投与期（来院 Visit のみ）の各 Visit における尿中及び血清中の下記項目 1) コール酸（RM1319 の体内濃度として） 2) デオキシコール酸（RM1319 の二次代謝産物として） 3) ケノデオキシコール酸（前治療薬の体内濃度として） 4) リトコール酸（前治療薬の二次代謝産物として） [安全性評価項目] 1) 診察（自覚症状、他覚所見） 2) 生理学的検査 身長、体重、血圧(座位)、脈拍数(座位) ※座位の姿勢が取れない場合には臥位で実施する。 3) 一般臨床検査（血液学的検査、生化学検査、尿検査） ※定量、定性の両方測定可能な場合は定量を優先 4) 心機能検査：12 誘導心電図 5) 妊娠検査 6) 有害事象
統計解析法	[被験者背景] 人口統計学的データに関し、連続量（年齢（発症時、診断時、罹患期間、同意取得時）、身長、体重、登録時（投与開始前）の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出し、離散値（性別、外来・入院、原疾患の診断分類名、既往歴、合併症、前治療、併用薬及び併用療法）は例数・割合を算出した。 なお、年齢（同意取得時）は生年月日より算出した。 [有効性解析] 登録時（投与開始前）及び治験薬評価期の有効性評価項目の要約統計量を算出した。要約統計量を含めた一覧表を作成し、図を作成した。 [薬物動態解析] 尿中及び血清中の下記の項目の要約統計量を算出した。要約統計量を含めた一覧表を作成し、図を作成した。 1) コール酸（RM1319 の体内濃度として） 2) デオキシコール酸（RM1319 の二次代謝産物として） 3) ケノデオキシコール酸（前治療薬の体内濃度として） 4) リトコール酸（前治療薬の二次代謝産物として） [安全性解析] 有害事象は MedDRA/J の SOC 及び PT 別に要約した。生理学的検査及び臨床検査

	は、評価時期別に要約統計量を算出した。12 誘導心電図は、評価時期別に臨床的な問題の有無を要約した。
中間評価	1)　評価時期 登録された全ての症例が、治験薬評価期を終了した時点（投与 26 週）及び継続投与期の投与 74 週を終了した時点、並びに各評価時点までの途中で中止した時点で、有効性の評価及び安全性の中間評価を行うこととした。 2)　中間評価のための固定データ 中間評価の実施に際し、投与 26 週終了時及び投与 74 週終了時、並びに各評価時点までの途中で中止した時点でデータの固定を行うこととした。

表 2.7.6-3 治験スケジュール

評価時点	同意取得時	治験												PMCT※6)	中止中断
		登録時	治験薬評価期								継続投与期※4)				
			投与開始時	投与1週	投与3週	投与6週	投与10週	投与14週	投与20週	投与26週（中間評価）	クール1			終了時	
来院	○	○		○	○	○	○	○	○	○	電話	電話	○	○	(○)
Visit番号	-	V1		V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	(V9)	(V10)	V11	※7)	
週	-	0		1	3	6	10	14	20	26	30	34	38	XX	-
許容範囲(日)	-28～0	0	0～+1	±3	±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±14	ー	ー
同意取得	●														
継続投与の希望確認										●					
被験者背景		●													
診察		●		●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●	●	(●)
生理学的検査（血圧・脈拍数）		●		●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●	●※8)	(●)
生理学的検査（身長）		●								●			●※2)		
生理学的検査（体重）		●			●			●		●	△※5)	△※5)	●		
12誘導心電図		●		●						●				●※8)	(●)
臨床検査（安全性・有効性）		●		●	●	●	●	●	●	●			●	●※8)	(●)
妊娠検査※1)		▲						▲		▲			▲	▲※8)	(▲)
登録		●													
異常代謝産物の検体採取			●	●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●	●※8)	(●)
肝機能検査（画像、硬度）			●							●			●※2)	●※9)	(●)
増量・維持・減量の判定				●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●		
治験薬の処方			●	●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●		
治験薬の服用			←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
治験薬服薬状況の記録			←	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	→
治験薬服用状況の確認				●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●	●	(●)
コール酸濃度の検体採取 ※3)			●	●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●	●※8)	(●)
デオキシコール酸濃度の検体採取 ※3)			●	●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●	●※8)	(●)
ｹﾉﾃﾞｵｷｼｺｰﾙ酸濃度の検体採取 ※3)			●	●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●	●※8)	(●)
リトコール酸濃度の検体採取 ※3)			●	●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●	●※8)	(●)
有害事象の確認			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	(●)
前治療薬・療法の調査							●								
併用薬・療法の調査			●	●	●	●	●	●	●	●	△※5)	△※5)	●	●	(●)

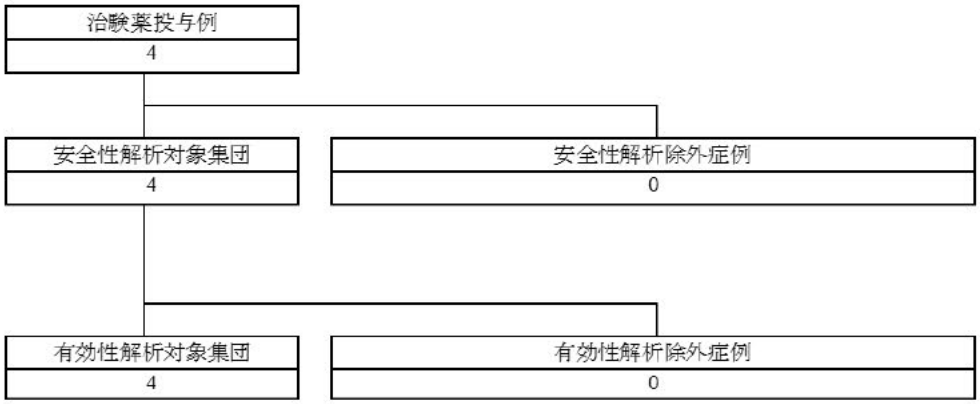
※1) 妊娠の可能性がある患者のみ実施　　※2) 6カ月に1回実施(奇数クール)
※3) 尿中及び血清中胆汁酸分析の結果を用いる　　※4)患者の状態が良好、かつ患者による継続の希望がある場合に実施する
※5) 高トリグリセリド血症またはその家族歴を有する患者で、投与量の上限500mg/kg/dayを超えて投与中の患者に関しては、継続投与期においては4週間に1回の来院とし、規程の項目を実施する。
※6) PMCT:製造販売後臨床試験
※7) 各実施医療機関で処方可能となる日が確定後、可能な限り速やかに実施する。
※8) 来院日前14日以内に当該検査を実施している場合、終了時検査として使用することが可能。
※9) 来院日前60日以内に当該検査を実施している場合、終了時検査として使用することが可能。

2.7.6.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-1 に示す。

4 例が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（投与 26 週）及び継続投与 74 週を完了した。4 例全例が安全性及び有効性の解析対象となった。薬物動態の解析対象も 4 例全例であった。

図 2.7.6-1 被験者の内訳



Source:CTD 5.3.5.2-1 Figure10-1

2.7.6.1.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者背景の要約を表 27.6-4 に、被験者背景を CTD 5.3.5.2 Table 14-2 及び Listing 16.2-4（被験者別）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、3β-HSD 欠損症 2 例であった。全例で肝移植歴及び高トリグリセリド血症の合併及び家族歴はなかった。先天性胆汁酸代謝異常症の発症及び診断年齢は、1 例（被験者[redacted]）では[redacted]歳で発症及び診断、3 例では[redacted]歳で発症及び診断であった。

既往歴及び合併症をそれぞれ CTD 5.3.5.2 Table 14-3 及び Table 14-4 に、先天性胆汁酸代謝異常症に対する前治療薬を CTD 5.3.5.2 Table 14-6 及び Table 14-7、Listing 16.2-6（被験者別）に示す。前治療薬はケノデオキシコール酸が 4 例、ウルソデオキシコール酸が 4 例、コール酸が 1 例であった。前治療法は行われていなかった（CTD 5.3.5.2 Table 14-8）。

表 2.7.6-4 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]

Source:CTD 5.3.5.2 Table11-1

2.7.6.1.3　用量

治験薬の処方及び服薬状況を CTD 5.3.5.2 Table14-5 に、被験者別の治験薬の処方及び服薬状況を CTD 5.3.5.2 Listing 16.2-10 に示す。

用量は、1 日投与量（最小~最大）は被験者 1* では 4.2 ~10.8 mg/kg/day、被験者 2* では 6.0~7.6 mg/kg/day、被験者 3* では 3.8~13.7 mg/kg/day、被験者 4* では 8.8~11.4 mg/kg/day であった。用法は、[redacted] 1 例（被験者 3*）では、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（CTD 5.3.5.2 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。他の 3 例は、治験期間を通して 2 回/日、カプセルのまま服薬した。

服薬状況に関して、被験者 1* では服薬忘れによる投与回数 2 回/日から 1 回/日への変更が投与 74 週までに 12 回確認された。そのうち 6 回は、指示された 1 日投与量は変わらず用法（投与回数）の変更のみであった（朝の服用忘れ分を夕方に夕方分と一緒に服用）。残りの 6 回は指示された用量のうち半分の投与量となった（未服薬による逸脱として報告）。被験者 3* では治験開始時から Visit3 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]に状況を確認したところ。[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。その後、被験者[redacted]とのことから、服薬補助ゼリー等に混ぜて服用することを[redacted]に提案し、治験薬を全量服用するための工夫を検討するように依頼した。Visit 5 直後のモニタリングにおいて Visit 4（投与 6 週以降）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ていることを確認した（CTD 5.3.5.2 付録 16.3.2 モニタリング報告書 No.047、No.113）。その後、服薬状況は改善し、投与 14 週（Visit6）以降、投与 42 週で服薬時にくしゃみによりカプセル半量分をこぼしてしまったため全量服用できなかったが、それ以外に飲み残しは発生せず全量服用となった。他の 2 例では服薬不遵守はなかった。

服薬率は、投与期別に投与開始時～投与 1 週では 95.7%～100%、投与 2 週～投与 3 週では 97.9%～100%、投与 4 週～投与 6 週では 93.8%～100%、投与 7 週～投与 10 週では 98.9%～100%、投与 11 週～投与 14 週では 98.4%～100%、投与 15 週～投与 20 週では 99.0%～100%、投与 21 週～投与 26 週では 100.0%、投与 27 週～投与 30 週では 100%、投与 31 週～投与 34 週では 100%、投与 35 週～投与 38 週では 98.3%～100%、投与 39 週～投与 42 週では 98.3%～100%、投与 43 週～投与 46 週では 99.1%～100%、投与 47 週～投与 50 週では 100%、投与 51週～投与 54 週では 98.9%～100%、投与 55 週～投与 58 週では 100%、投与 59 週～投与 62 週では 98.3%～100%、投与 63 週～投与 66 週では 100%、投与 67 週～投与 70 週では 100%、投与71 週～投与 74 週では 97.6%～100%であった。治験薬の全投与期間を通しての服薬率の最小値は 93.8%、最大値は 100.0%であった。

使用された併用薬の一覧及び併用理由をそれぞれ CTD 5.3.5.2 Table14-9 及び Table14-10 に示す。併用禁止薬及び/又は併用注意薬の使用はなかった。併用療法は行われなかった。（CTD 5.3.5.2 Table14-11、Table14-12）。

2.7.6.1.4　有効性

2.7.6.1.4.1　有効性主要評価項目

Δ4-3-oxoR 欠損症 2 例の結果を表 27.6-5 に被験者別に示す。Δ4-3-oxoR 欠損症の異常代謝産物（Δ4-3-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 2.7.6-5 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)
1*	V1 (Week 0)	1	3.33
	V8 (Week 26)	178	1.56
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:CTD 5.3.5.2 Table11-2

3β-HSD 欠損症 2 例の結果を表 2.7.6-6 に示す。3β-HSD の異常代謝産物（3β-hydroxy-Δ5 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 2.7.6-6 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-Δ5 bile acids (mmol/mol)
2*	V1 (Week 0)	1	1.84
	V8 (Week 26)	183	14.57
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: CTD 5.3.5.2 Table11-3

2.7.6.1.4.2　有効性副次評価項目

2.7.6.1.4.2.1　尿中及び血清中異常代謝産物量の推移

1) Δ4-3-oxoR 欠損症

Δ4-3-oxoR 欠損症 2 例に関して、症例別・時期別の尿中及び血清中異常代謝産物量を表 2.7.6-7 に、異常代謝産物の濃度（尿中）の症例別推移を図 2.7.6-2 に、異常代謝産物の濃度

（血清中）の症例別推移を図 2.7.6-3 に示す。要約統計量については、尿中濃度を CTD 5.3.5.2 Table 14-13、血清中濃度を CTD 5.3.5.2 Table 14-14 に示す。

以下に Δ4-3-oxoR 欠損症 2 例の結果を被験者別に示す。

被験者 1* の尿中異常代謝産物量（Δ4-3-oxo-bile acids）は、CDCA から RM1319 への切換え時点（投与開始時）の濃度は 3.33 mmol/mol であり、その後、治験薬評価期及び投与 74 週までの継続投与期を通じて同等のレベルで推移し、74 週時は 3.61 mmol/mol であった。CDCA による前治療時のレベルと比べ、投与 1 週を除き低く推移した。血清中異常代謝産物量の推移も同様であった。

被験者 4* の尿中異常代謝産物量（Δ4-3-oxo-bile acids）は、投与開始時の濃度は 2.65 mmol/mol であり、その後軽度上昇し、20 週時は 22.34 mmol/mol であった。26 週以降は漸減し 74 週時は 5.14 mmol/mol であった。血清中異常代謝産物量は観察期間を通じて低値で推移したが、74 週時に軽度の上昇（4.03 µmol/L）がみられた。

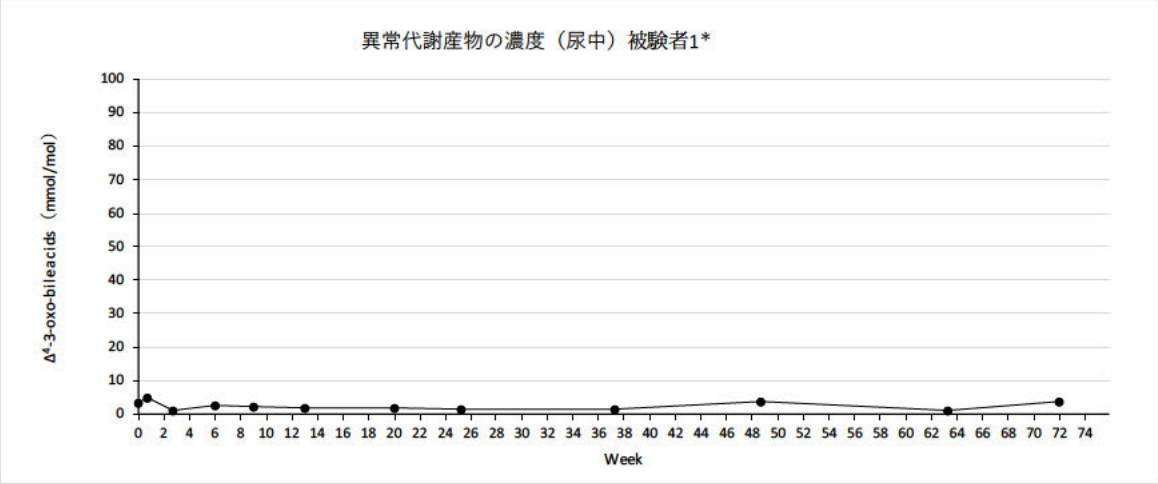
表 2.7.6-7 症例別・時期別の尿中及び血清中異常代謝産物量（病型：Δ4-3-oxoR 欠損症）

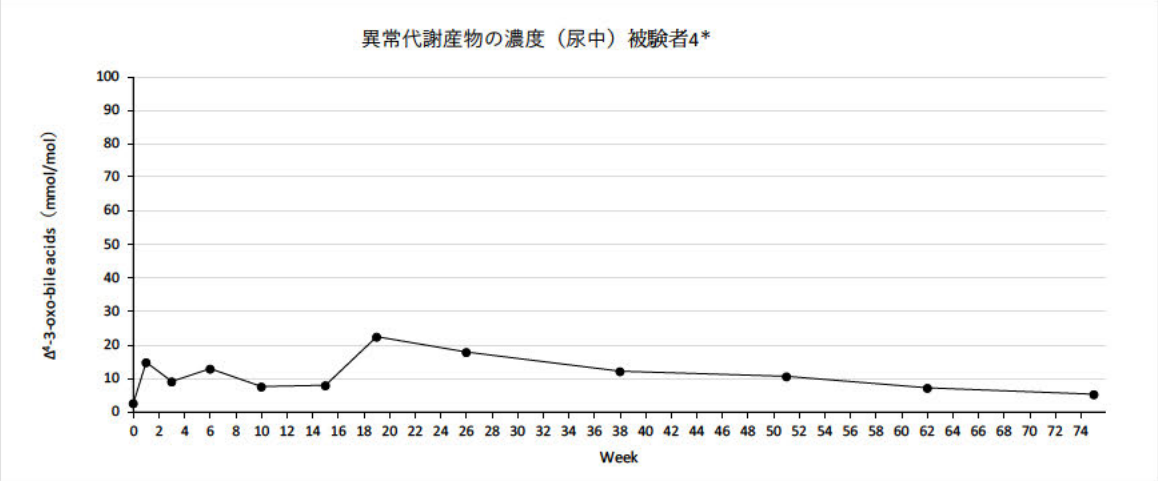
被験者* 性別 同意取得年齢 体重 病型	Visit	Day	尿中代謝物	血清中代謝物
			Δ4-3- oxo-bile acids (mmol/mol)	Δ4-3- oxo-bile acids (µmol/L)
1*	Prior*	-4023	123.90	2.00
[redacted]	Prior	-3888	21.14	0.00
[redacted]years	Prior	-3531	25.64	0.00
[redacted]kg	Prior	-3475	18.29	7.70
Δ4-3-oxoR Deficiency	Prior	-3412	10.24	0.00
	Prior	-3230	30.88	1.20
	Prior	-2949	20.71	1.50
	Prior	-1825	6.40	0.70
	Prior	-1554	14.20	3.00
	Prior	-224	5.80	1.00
	Prior	-91	3.20	1.00
	V1 (Week 0)	1	3.33	0.50
	V2 (Week 1)	6	4.83	1.10
	V3 (Week 3)	20	1.23	0.80
	V4 (Week 6)	43	2.62	0.80
	V5 (Week 10)	64	2.13	0.80
	V6 (Week 14)	92	1.71	0.70
	V7 (Week 20)	141	2.08	0.80
	V8 (Week 26)	178	1.56	0.20
	V11 (Week 38)	262	1.66	0.30
	V14 (Week 50)	342	3.86	0.80
	V17 (Week 62)	444	1.21	0.11
	V20 (Week 74)	505	3.61	1.12
4*	Prior	-896	3.50	0.10
[redacted]	V1 (Week 0)	1	2.65	0.18

[redacted]years	V2 (Week 1)	8	15.04	2.14
[redacted] kg	V3 (Week 3)	22	9.11	0.77
Δ^4-3-oxoR Deficiency	V4 (Week 6)	43	12.88	1.67
	V5 (Week 10)	71	7.55	1.33
	V6 (Week 14)	106	7.97	1.02
	V7 (Week 20)	134	22.34	2.26
	V8 (Week 26)	183	18.06	2.12
	V11 (Week 38)	267	12.05	1.76
	V14 (Week 50)	358	10.58	1.58
	V17 (Week 62)	435	7.36	0.91
	V20 (Week 74)	526	5.14	4.03

Day：治験薬投与開始日を Day1 、投与開始前日を Day-1 とする
*：前治療薬（CDCA 又は UDCA）投与前
尿中濃度はクレアチニン補正値
Source:CTD 5.3.5.2 Table11-4

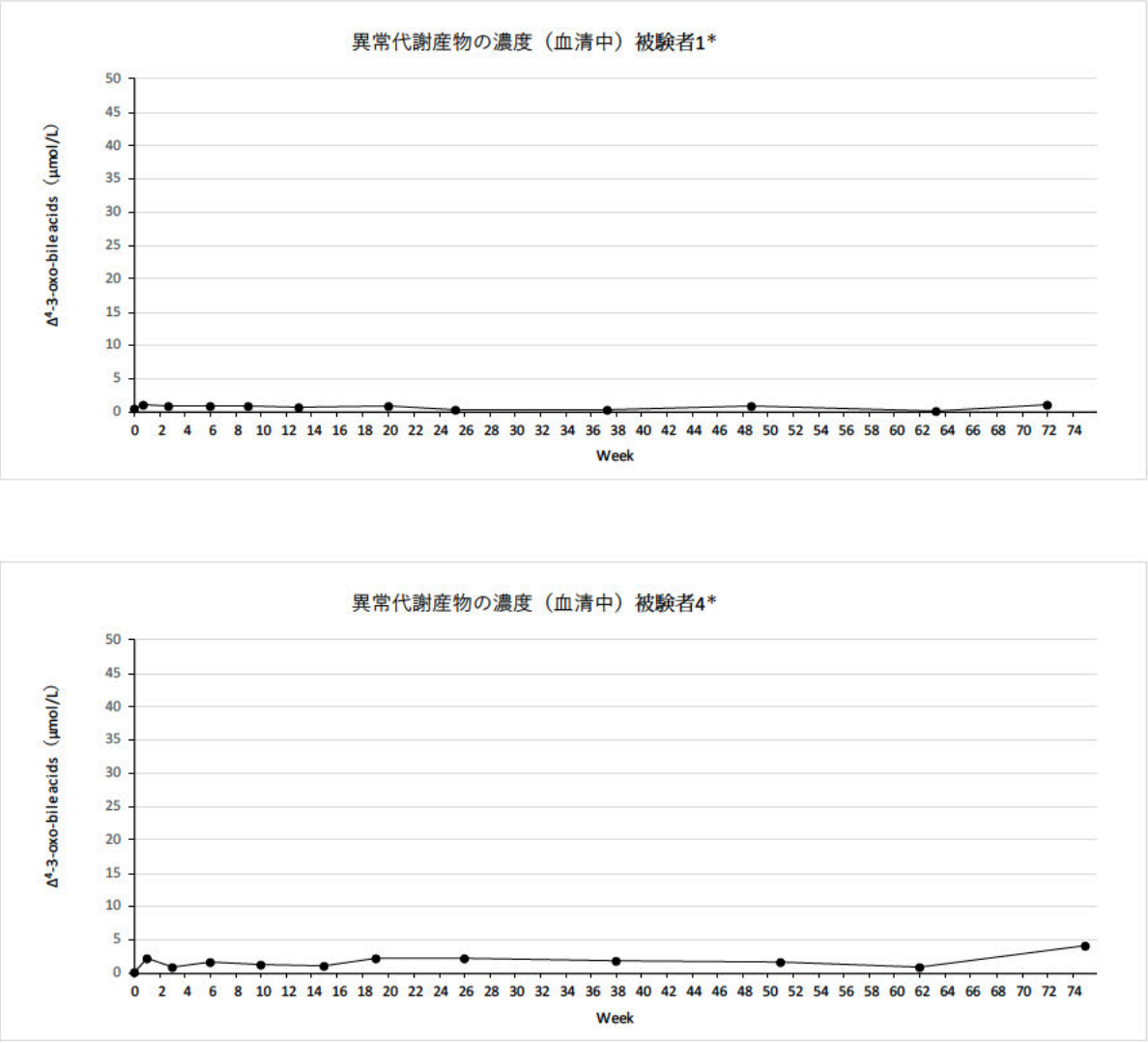
図 2.7.6-2 異常代謝産物の濃度（尿中）の症例別推移（病型：Δ^4-3-oxoR 欠損症）





尿中濃度はクレアチニン補正値
Source:CTD 5.3.5.2 Figure11-1

図 2.7.6-3 異常代謝産物の濃度（血清中）の症例別推移 （病型：Δ^4-3-oxoR 欠損症）



Source:CTD 5.3.5.2 Figure11-2

2) 3β-HSD 欠損症

3β-HSD 欠損症 2 例に関して、症例別・時期別の尿中及び血清中異常代謝産物量を表 2.7.6-8 に、異常代謝産物の濃度（尿中）の症例別推移を図 2.7.6-4 に、異常代謝産物の濃度（血清中）の症例別推移を図 2.7.6-5 に示す。要約統計量については、尿中濃度を CTD 5.3.5.2 Table 14-13、血清中濃度を CTD 5.3.5.2 Table 14-14 に示す。

被験者 2* の尿中及び血清中異常代謝産物量（3β-hydroxy-Δ^5 bile acids）は、投与開始時の濃度は 1.84 mmol/molCr から、10 週時に 34.44 mmol/molCr に上昇したが、14 週以降は減少傾向がみられ、74 週時は 3.30 mmol/mol であった。血清中異常代謝産物濃度の推移も同様であった。

被験者 3* の尿中異常代謝産物量（3β-hydroxy-Δ^5 bile acids）は、投与開始時の濃度は 139.44 mmol/molCr であり、その後顕著に上昇し 6 週後は 432.54 mmol/molCr を示した。その後は顕著に下降し、投与 74 週時は 17.86 mmol/molCr であった。血清中異常代謝産物量の推移も同様であったが、投与 62 週時と投与 70 週時に軽度の上昇を認めた。

表 2.7.6-8 症例別・時期別の尿中及び血清中異常代謝産物量（病型：3β-HSD 欠損症）

被験者* 性別 同意取得年齢 体重 病型	Visit	Day	尿中代謝物	血清中代謝物
			3β-hydroxy-Δ^5 bile acids (mmol/mol)	3β-hydroxy-Δ^5 bile acids (μmol/L)
2* [redacted] [redacted] years [redacted] kg 3β-HSD Deficiency [redacted]	Prior	-8342	38.40	
	Prior	-7734	0.84	
	Prior	-7460	0.41	
	Prior	-6061	1.98	
	Prior	-5928	2.51	
	Prior	-5481	0.53	
	Prior	-4751	0.18	
	Prior	-4232	0.14	
	Prior	-3954	3.75	4.17
	Prior	-3684	3.24	3.04
	Prior	-451	3.99	6.35
	Prior	-86	3.08	1.94
	V1 (Week 0)	1	1.84	2.34
	V2 (Week 1)	8	7.27	4.28
	V3 (Week 3)	22	13.77	10.92
	V4 (Week 6)	41	14.15	12.59
	V5 (Week 10)	76	34.44	27.92
	V6 (Week 14)	104	15.44	15.39
	V7 (Week 20)	141	8.98	6.88
	V8 (Week 26)	183	14.57	9.08
	V11 (Week 38)	274	16.11	15.55
	V14 (Week 50)	355	12.83	7.51
	V17 (Week 62)	435	8.16	7.36
	V20 (Week 74)	509	3.30	7.20
3* [redacted] [redacted] years [redacted] kg 3β-HSD Deficiency	Prior*	-140	41.20	21.80
	Prior*	-99	110.50	27.90
	V1 (Week 0)	-1	139.44	36.99
	V2 (Week 1)	7	153.54	37.24
	V3 (Week 3)	21	160.33	58.47
	V4 (Week 6)	42	432.54	79.81
	V5 (Week 10)	70	146.26	32.15
	V6 (Week 14)	98	8.71	3.56
	V7 (Week 20)	140	5.84	1.36
	V8 (Week 26)	182	7.72	1.69
	V11 (Week 38)	266	5.55	2.57
	V14 (Week 50)	350	13.66	3.85
	V17 (Week 62)	434	29.21	12.77
	V20 (Week 74)	518	17.86	12.71

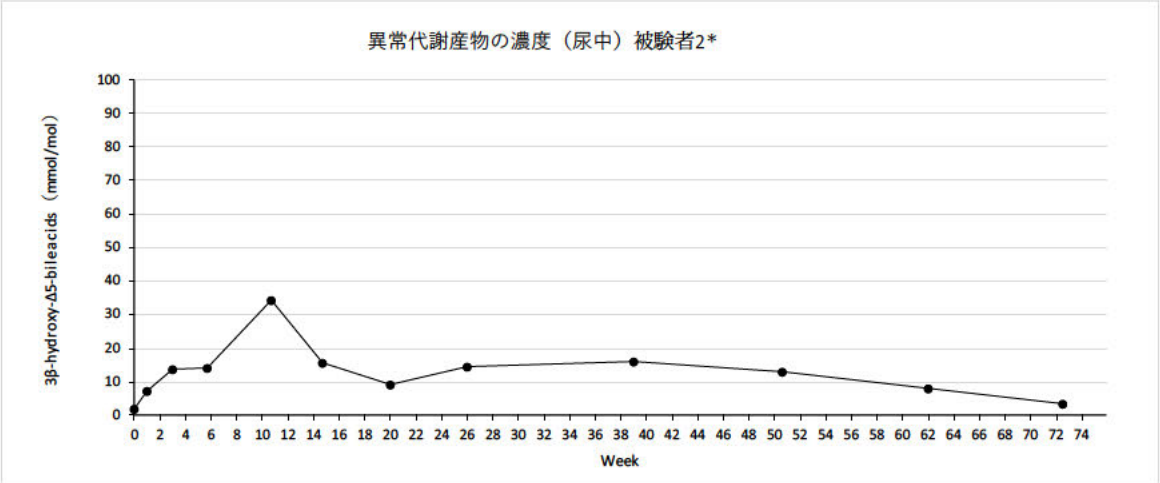
Day：治験薬投与開始日を Day1 、投与開始前日を Day-1 とする

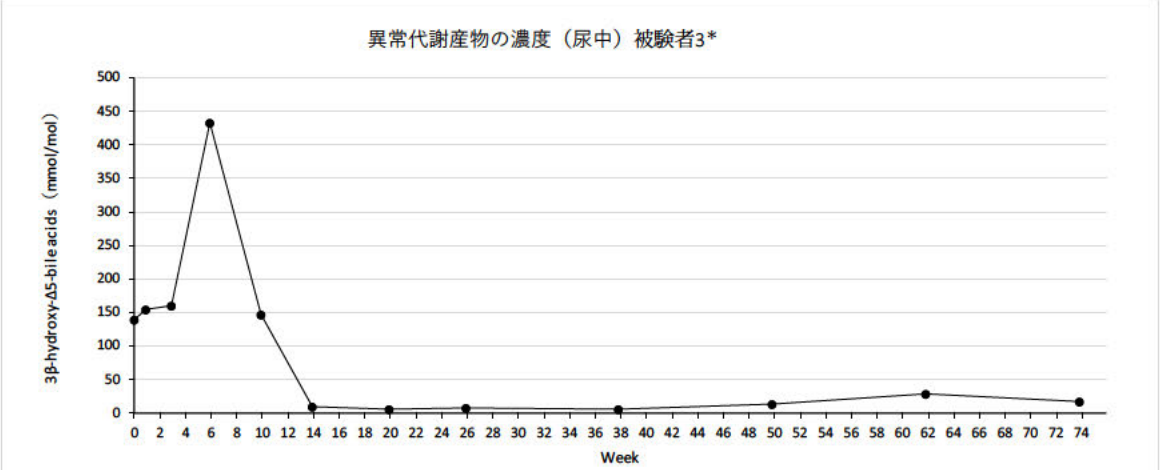
*：前治療薬（CDCA 又は UDCA）投与前

尿中濃度はクレアチニン補正値

Source:CTD 5.3.5.2 Table11-5

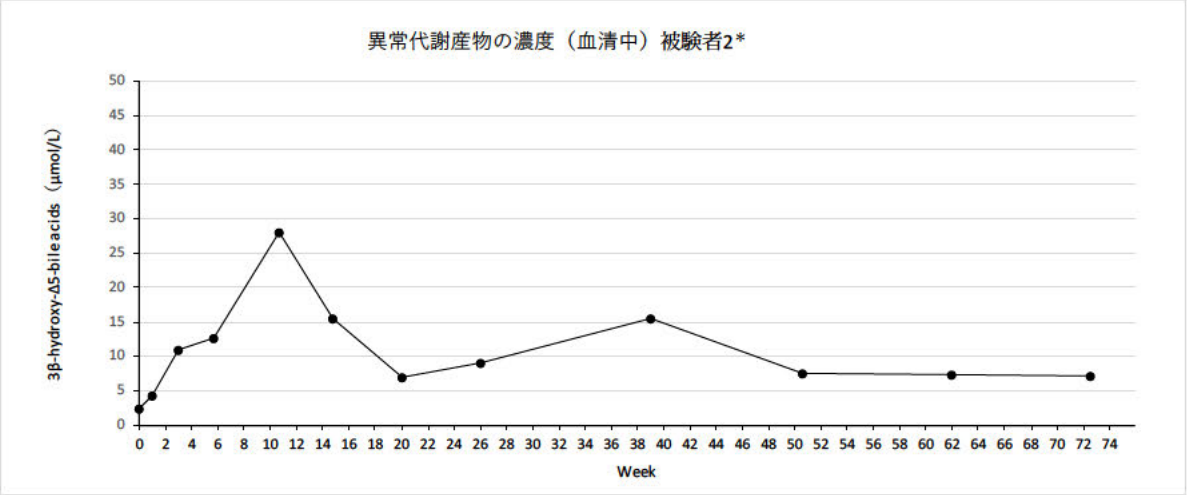
図 2.7.6-4 異常代謝産物の濃度（尿中）の症例別推移 （病型：3β-HSD 欠損症）

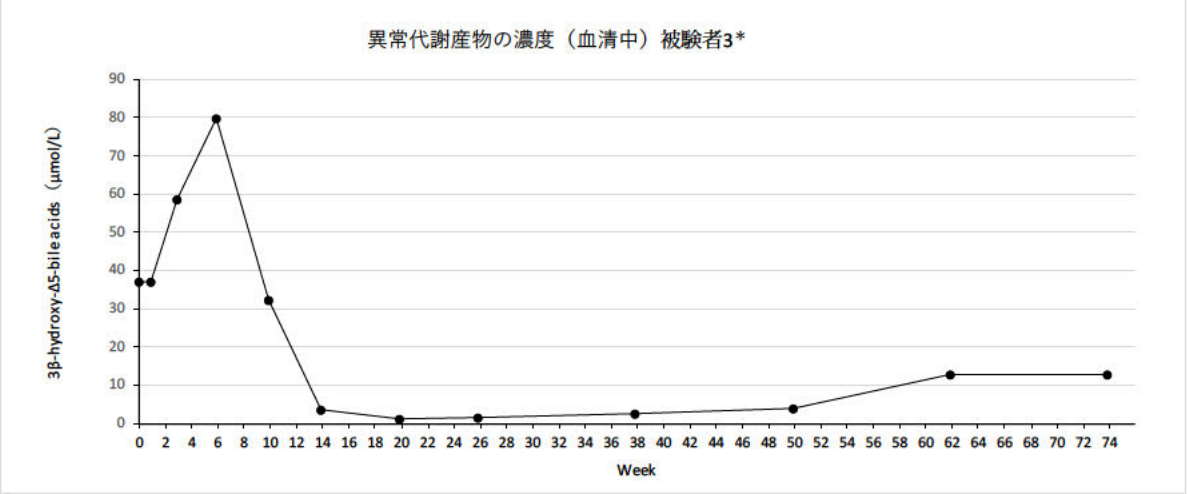




Δ^4-3-oxoR 欠損症では Δ^4-3- oxo-bile-acids を測定、3β-HSD 欠損症では 3β-hydroxy-Δ^5 bile acids を測定した。
Source: CTD 5.3.5.2 Figure11-3

図 2.7.6-5 異常代謝産物の濃度（血清中）の症例別推移（病型：3β-HSD 欠損症）





Source: CTD 5.3.5.2 Figure11-4

2.7.6.1.4.2.2　血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移

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 2.7.6-6 に、要約統計量の推移及び一覧をそれぞれ CTD 5.3.5.2 Figure14-9 及び Table 14-15 に示す。PT の要約統計量に関して、PT 比で算出された被験者 4* のデータは別図で示した。各被験者における施設基準値を表 2.7.6-9 に示す。

AST、ALT、D-Bil は、被験者 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。

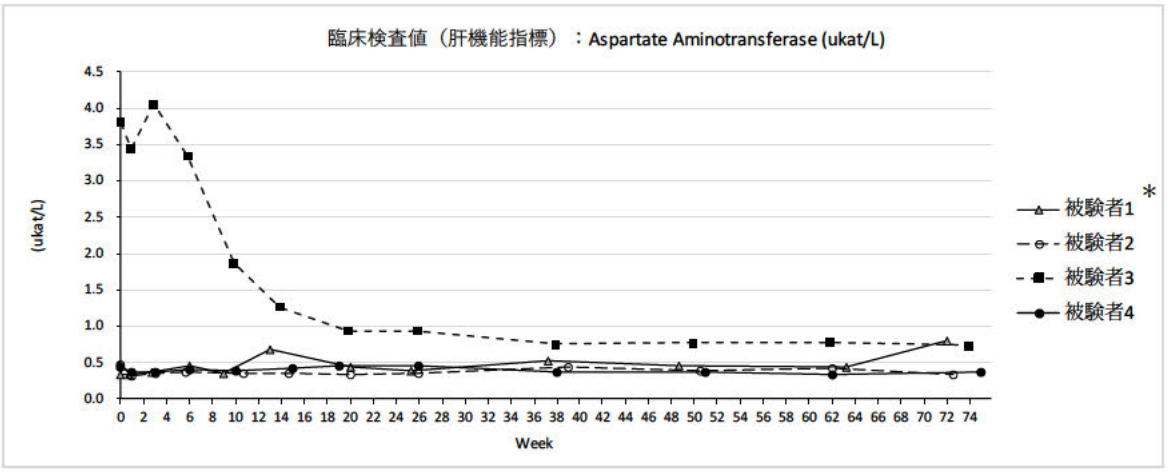
PT はいずれの症例も正常な範囲で推移した。

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 4*）は正常範囲内で推移した。

図 2.7.6-6 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移

1) AST



2) ALT

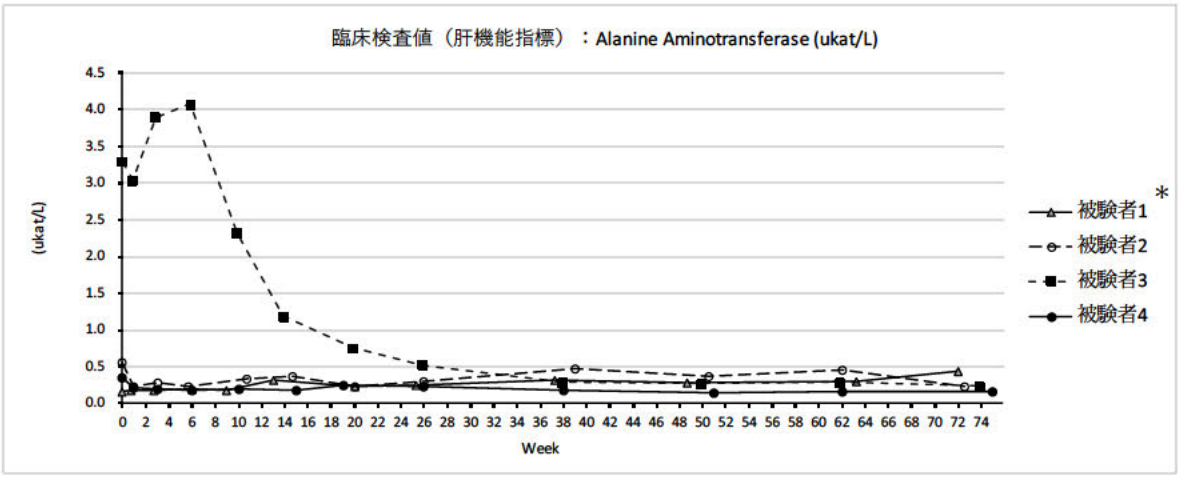
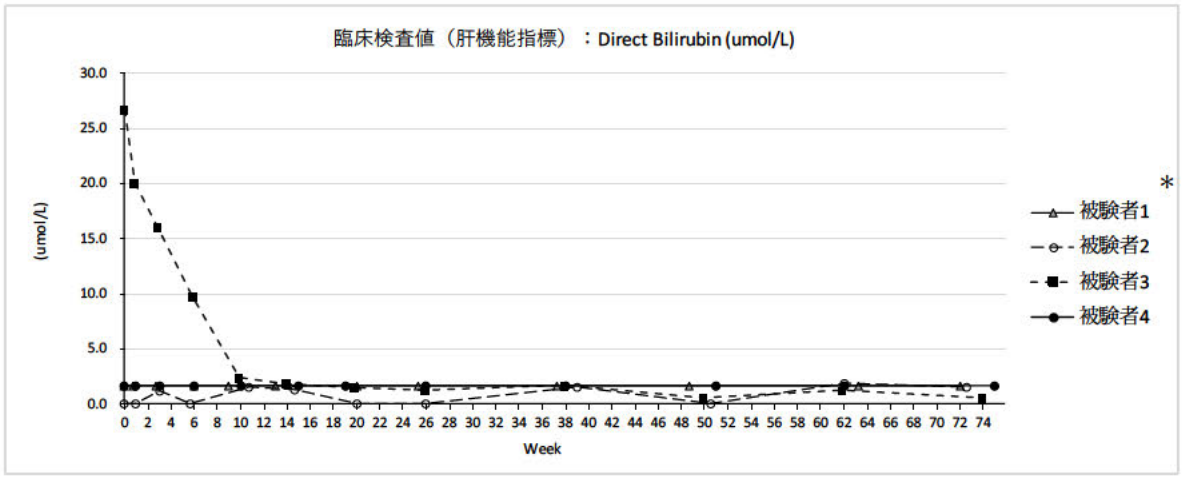


図 2.7.6-6 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移（続き）

3) D-Bil



4) PT (sec)

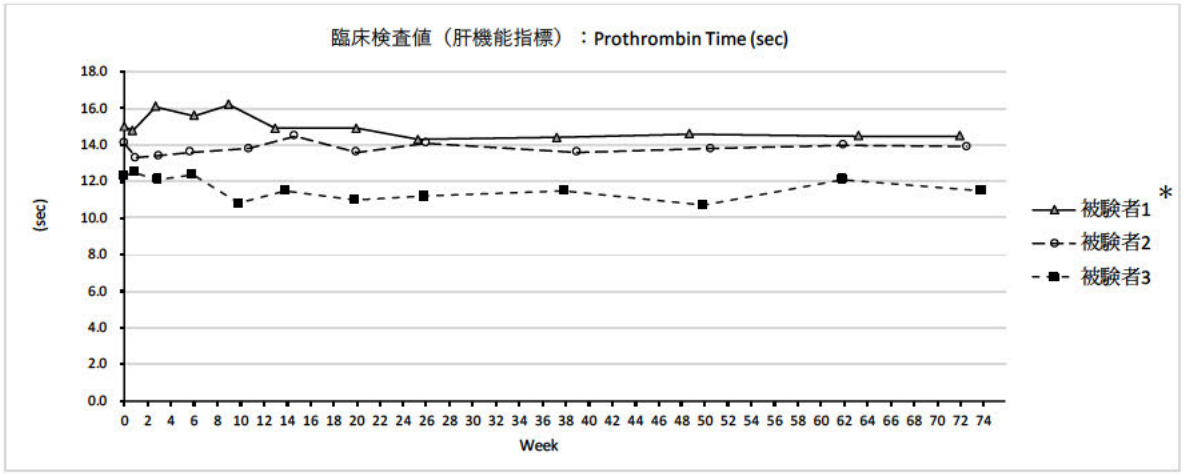
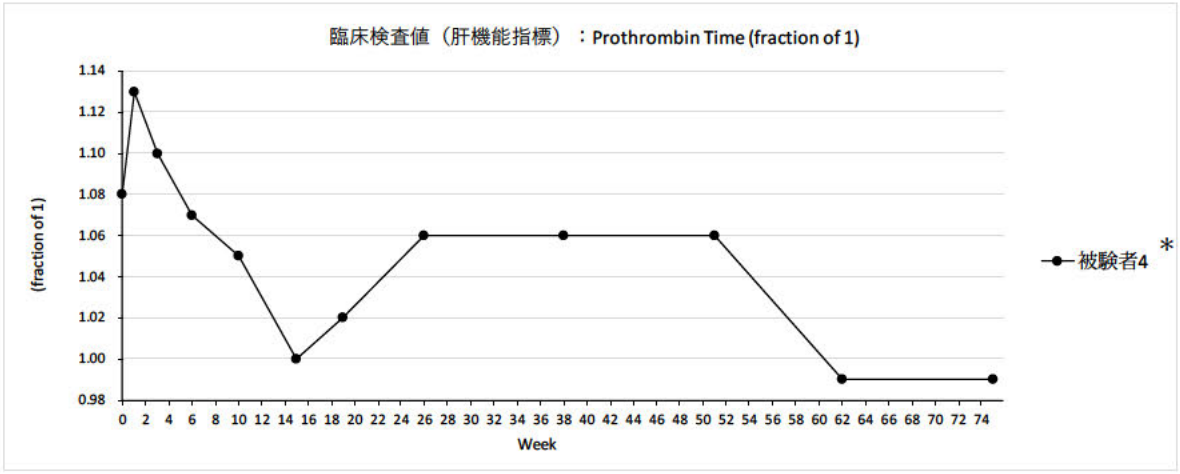
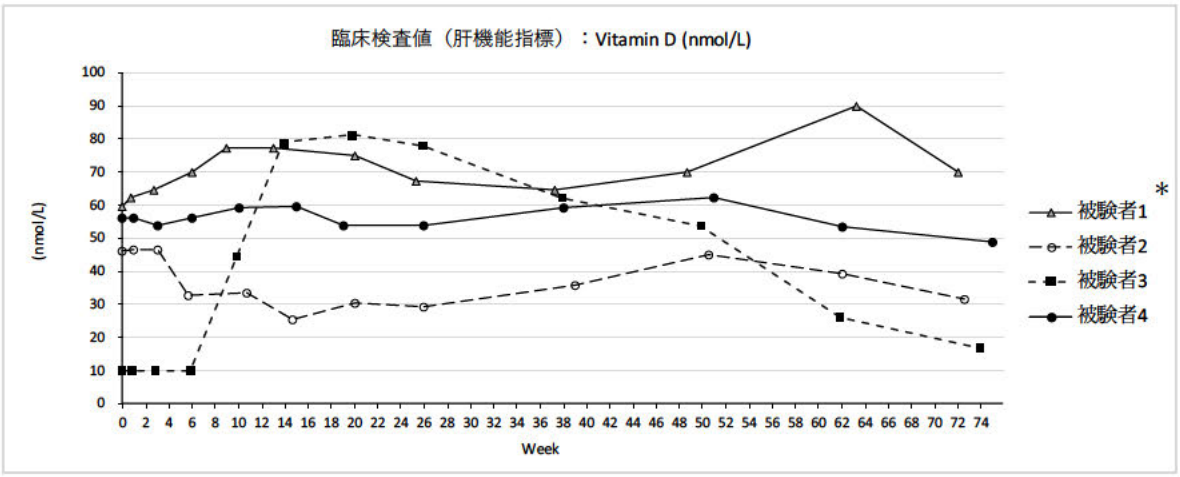


図 2.7.6-6 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D の推移（続き）

4)-2 PT (fraction of 1)



5) ビタミンD



Source:CTD 5.3.5.2 Figure11-5

表 2.7.6-9 血清中 AST、ALT、D-Bil、PT 及びビタミン D 被験者別基準値一覧

被験者*	単位	1*	2*	3*	4*
性別		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
同意取得年齢					
体重		g	kg	kg	kg
病型		Δ^4-3-oxoR Deficiency	3β-HSD Deficiency	3β-HSD Deficiency	Δ^4-3-oxoR Deficiency
Aspartate Aminotransferase	ukat/L	0.2505 - 0.5177	0.0835 - 0.6179	0.4175 - 1.1356	0.2505 - 0.501
Alanine Aminotransferase	ukat/L	0.1503 - 0.5344	0.1002 - 0.7181	0.2171 - 0.9185	0.1503 - 0.4676
Direct Bilirubin	umol/L	0 - 6.84	1.71 - 5.13	0 - 3.42	0 - 3.42
Prothrombin Time	sec	11 - 13	11.8 - 15.8	10.5 - 12.7	
	fraction of 1				0.8 - 1.2
Vitamin D	nmol/L	49.92 - 102.336	50.1696 - n.a	49.92 - n.a.	49.92 - n.a.

Source: CTD 5.3.5.2 Table11-6

年齢別基準値については投与開始時（V1）の年齢に基づき示した

n.a.: 施設基準値上限の設定がない場合

2.7.6.1.4.2.3　肝臓の超音波画像所見及び肝硬度（フィブロスキャン等のエラストグラフィ）

肝臓の超音波画像所見を CTD5.3.5.2 Listing 16.2-14 に、肝臓の超音波検査異常所見を CTD 5.3.5.2 Table14-16 に、投与開始時別の肝臓の超音波検査異常所見の分布を CTD 5.3.5.2 Table14-17 に示した。また、肝硬度測定実施状況及び肝硬度を CTD 5.3.5.2 Table14-18 及び Listing16.2-15 に示す。

超音波画像所見において投与開始時及び投与 62 週後まで治験期間を通じて異常所見は認められなかった。

エラストグラフィによる肝硬度は、被験者[redacted]では投与開始時 4.6 kPa から投与 62 週時 4.2 kPa に、被験者[redacted]では投与開始時 6.0 kPa から投与 62 週時 5.2 kPa に変化し、被験者[redacted]は投与時開始時 3.7 kPa から投与 62 週時 4.4 kPa であった。治験期間を通じて、治験責任医師により異常変動と評価されたものはなかった。被験者[redacted]は[redacted]、[redacted]検査しなかった。

2.7.6.1.5　有効性の結論

4 例の日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者に RM1319 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、RM1319 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。RM1319 投与開始時に前治療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。

前回の投与 26 週時点の中間報告以降、今回の投与 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指標に関して、被験者 3*　　で RM1319 投与開始時では AST、ALT、D-Bil の顕著な高値の典型的な肝障害を示唆する所見が認められたが、RM1319 投与後に 3 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 週までに維持した。その他の 3 例では、RM1319 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。

2.7.6.1.6　安全性

2.7.6.1.6.1　有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6-10 に示す。

有害事象は 4 例中 4 例（20 件）に、副作用は 1 例（1 件）に発現した。重篤な有害事象（CTD 5.3.5.2 Table14-23）、重篤な副作用（CTD 5.3.5.2 Table14-24）及び重要な有害事象（治験薬の投与が中止又は中止すべきであったもの、治験薬が休薬されたもの、若しくは重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかったもの）の報告はなかった。

表 2.7.6-10 有害事象の要約

安全性評価例数	発現件数	発現例数 4 例
有害事象	20	4
副作用	1	1
重篤な有害事象	0	0
重篤な副作用	0	0
重要な有害事象	0	0

Source: CTD 5.3.5.2 Table12-3

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)の有害事象発現率を表 2.7.6-11 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。

基本語別には、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 2.7.6-11 器官別大分類(SOC)／基本語(PT)の有害事象発現率

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。

被験者ごとの有害事象を表 2.7.6-12 に示す。投与 26 週までで全例で有害事象が報告された。重症度別には発熱が軽度と判定されたほかは全て中等度であった。副作用と判定されたのは被験者 1* の低カルシウム血症 1 例 1 件であり、その他の有害事象は RM1319 との因果関係は否定された。投与 26 週（Day182）以降、74 週（Day518）までの継続投与期に、有害事象は被験者3 * 以外の 3 例に報告された。すべて、RM1319 との因果関係は否定された。頭痛の 2 例以外はすべて各 1 例の発現であった。

表 2.7.6-12 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	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

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
Δ^4-3-oxoR Deficiency	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
	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	2021-03-10 [216]	2021-03-12 [218]

被験者* 性別 同意取得年齢 病型	CRF 有害事象名 欄　PT 名 No.　/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
	/Cold	中等度 -	回復/症状消失 3 days

Source:CTD 5.3.5.2 Table12-5

被験者ごとの副作用を表 2.7.6-13 に、副作用発現率を CTD 5.3.5.2 Table14-22 に示す。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。被験者 1* において、軽度の低カルシウム血症が Day 6 に発現し、RM1319 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 RM1319 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。

表 2.7.6-13 副作用一覧

被験者* 性別 同意取得年齢 病型	CRF 有害事象名 欄　PT 名 No.　/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	治験薬への処置 被験者への処置[2)] 治験薬との因果関係（判断理由）
1* [redacted] years Δ⁴-3-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	継続（用法・用量変更なし） なし たぶん関連あり（治験薬投与との時間的相関）

MedDRA/J version (23.1)
1)　重篤区分 1:死に至るもの、2:生命を脅かすもの、3:治療のための入院又は入院期間の延長が必要なもの、4:永続的又は顕著な障害/機能不全に陥るもの、5: 先天異常を来すもの、6: その他医学的に重要な重篤と判断されたもの
2)被験者への処置(複数選択可) 1:治験の中止、2:治験薬以外の治療薬/処置、3:その他、ConMed:併用薬、ConTher:併用療法
Day：治験薬投与開始日を Day1 、投与開始前日を Day-1 とする
Source:CTD 5.3.5.2 Table12-6

2.7.6.1.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験において死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は無かった。

2.7.6.1.6.3　臨床検査

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。被験者 1* 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、RM1319 の減量及び処置を行うことはなく Visit4 に回復し、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 74 週まで低値を推移した。「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。

2.7.6.1.6.4　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

2.7.6.1.6.4.1　生理学的検査

被験者[redacted]、[redacted]、[redacted] はそれぞれ投与開始時の年齢は[redacted] 歳、[redacted]歳、[redacted]歳[redacted]であり、74 週間の治験期間[redacted]の[redacted]と[redacted]の[redacted]が認められた。血圧及び脈拍数において特記すべき変動は認められなかった。

2.7.6.1.6.4.2　12 誘導心電図

心電図異常所見は認められなかった。

2.7.6.1.6.4.3　妊娠検査

[redacted] 例[redacted] [redacted]で妊娠検査が実施された。全て陰性であった。

2.7.6.1.7　安全性の結論

有害事象は 4 例中 4 例（20 件）に発現した。重篤な有害事象、重要な有害事象（治験薬の投与が中止又は中止すべきであったもの、治験薬が休薬されたもの、若しくは重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかったもの）はなかった。いずれも軽度又は中等度であり重度の有害事象はなかった。投与時期による発現頻度の変動傾向はみられなかった。有害事象のうち、低カルシウム血症 1 例（1 件）が副作用と判断されたが、基準範囲を若干下回る程度であり無処置にて治験継続中に正常化した。

臨床検査値異常に関して、2 例でビタミン D の低下が認められた。1 例[redacted]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 74 週まで低値を推移した。もう 1 例[redacted]は、ビタミン D が登録時に異常低値（10.0 nmol/L）であったが投与 8 週以降上昇し 26 週後まで正常な範囲（49.9 nmol/L 以上）を推移した。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。いずれも治験責任医師の判断により有害事象としないと判断された。なお、被験者の安全性管理の観点から、今後のビタミン D の推移に関しては継続して注意深く観察を行うこととする。その他の臨床検査項目に臨床上問題となるような異常変動はみとめられなかった。

4 例全例が 74 週間投与を完了し、現時点で本剤の長期投与に伴う安全性上の問題は認められていない。

以上の結果から、RM1319 は、本試験の用法・用量において安全に使用できる薬剤であると考える。

2.7.6.1.8　薬物動態

本治験では以下の普通胆汁酸の濃度を測定し薬物動態解析対象集団を対象に薬物動態を評価した。

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

2.7.6.1.8.1　用量、投与からの経過時間、並びに尿中及び血清中濃度との関係

薬物濃度 推移図（尿中）を CTD 5.3.5.2 Figure14-10 に、薬物濃度 推移図（血清中）を CTD 5.3.5.2 Figure14-11 に、薬物濃度 複合図（尿中）を CTD 5.3.5.2 Figure14-12 に、薬物濃度 複合図（血清中）を CTD 5.3.5.2 Figure14-13 に、RM1319、前治療薬及び代謝産物濃度（尿中）を CTD 5.3.5.2 Figure14-14 に、RM1319、前治療薬及び代謝産物濃度（血清中）を CTD 5.3.5.2 Figure14-15 に、薬物濃度-投与量推移図（尿中）を CTD 5.3.5.2 Figure14-16 に、薬物濃度-投与量推移図（血清中）を CTD 5.3.5.2 Figure14-17 に、薬物濃度-経過時間推移図（尿中）を CTD 5.3.5.2 Figure14-18 に、薬物濃度-経過時間推移図（血清中）を CTD 5.3.5.2 Figure14-19 に示す。

コール酸とその二次代謝産物 DCA、及び CDCA とその二次代謝産物 LCA の薬物濃度（尿中）について尿中濃度の要約統計量を CTD 5.3.5.2 Table14-19 に、血清中濃度の要約統計量を CTD 5.3.5.2 Table14-20 に示す。

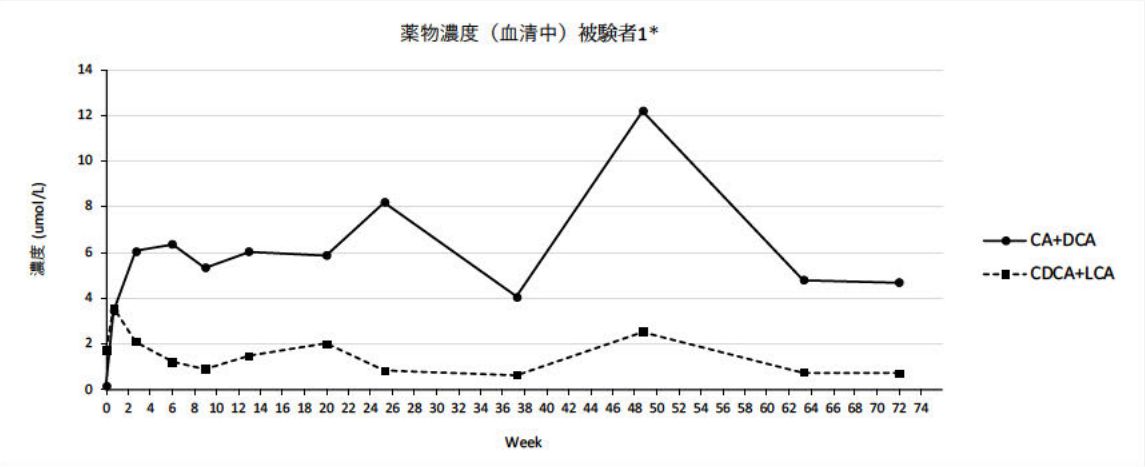
試験期間中に行われた増量（増量幅が最大の被験者で 6.8 mg/kg から 13.7 mg/kg への増量）において血清中及び尿中コール酸群の濃度と相関傾向は認められなかった。また、継続投与期間中のコール酸服薬後経過時間と血清中及び尿中コール酸濃度との相関傾向は認められなかった。

また、RM1319 投与量、RM1319 の血清中又は尿中濃度の推移図と、異常胆汁酸濃度の推移図の対比において明確な相関傾向は認められなかった。

2.7.6.1.8.2　前治療薬から治験薬への切換え後の推移

RM1319 群（コール酸 ＋CDCA）、前治療薬群（CDCA＋LCA）の血清中濃度の推移を図 2.7.6-7 に示す。前治療薬から RM1319 への切換え時（投与開始時）後、いずれの症例も投与 2 週までに前治療薬群と RM1319 群の血清中濃度の逆転が認められ、投与 3 週から 6 週で概ね置き換わった。被験者 3* では RM1319 が投与 2 週から投与 4 週にかけて顕著な上昇を示したが、その後 10 週までに急激に低下し、その後は他の 3 例と同程度の濃度を推移した。前治療群は RM1319 への置き換わり後に低値を推移したが 4 例とも完全には消失せず、特に被験者 1* 及び被験者 4* では RM1319 投与 74 週（CDCA 投与を中止後 74 週）においても健康人の参考基準値（尿中）（[redacted]歳：0.105±0.047 mmol/mol Cre、[redacted]歳：0.049±0.026 mmol/mol Cre (Sato, et al., 2020)よりも高値を推移した。

図 2.7.6-7 RM1319、前治療薬及び代謝産物濃度（血清中）



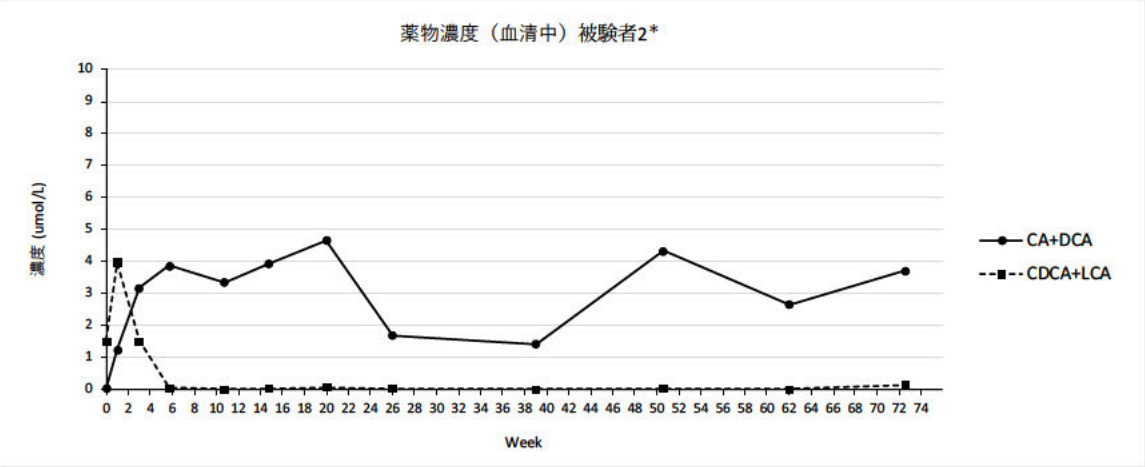
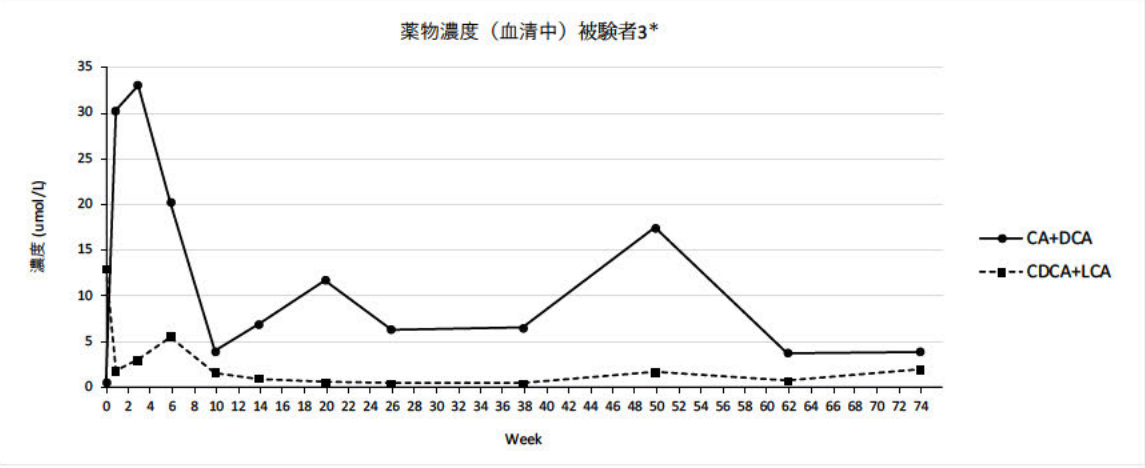
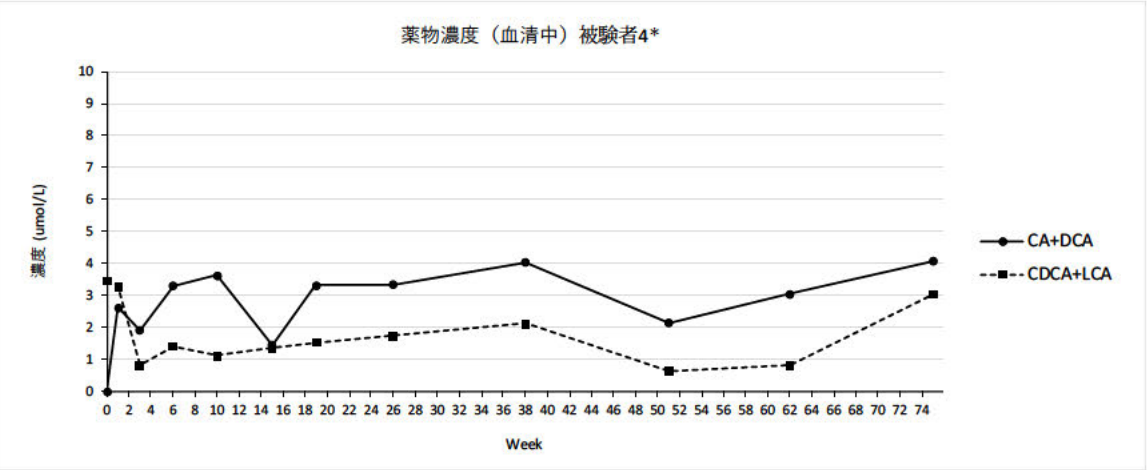


図 2.7.6-7 RM1319、前治療薬及び代謝産物濃度（血清中）［続き］





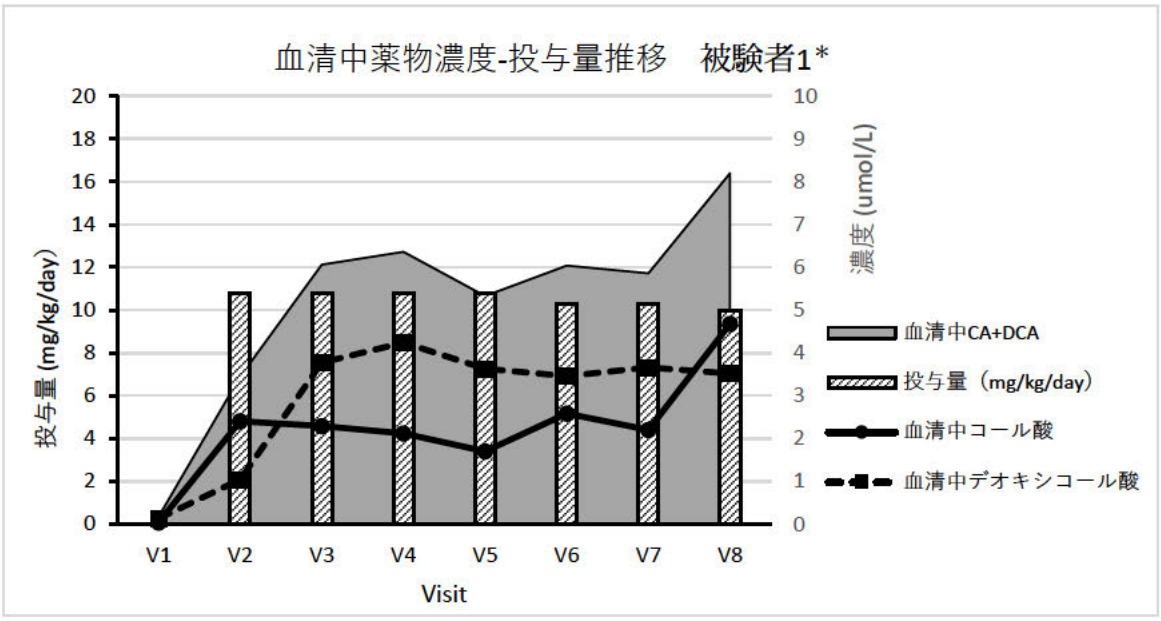
Source: CTD 5.3.5.2 Figure11-6

2.7.6.1.8.3　用量及び血清中濃度の関係

投与量と薬物濃度との相関に関する検討は、治験薬評価期（投与 26 週終了時）について実施した。RM1319 群（コール酸 ＋DCA）血中濃度との関係を図 2.7.6-8 に示す。

投与量の変化と血清中 RM1319 群濃度との間に相関傾向はみとめらなかった。尿中の濃度も同様であった。

図 2.7.6-8 薬物濃度-投与量推移図（血清中）



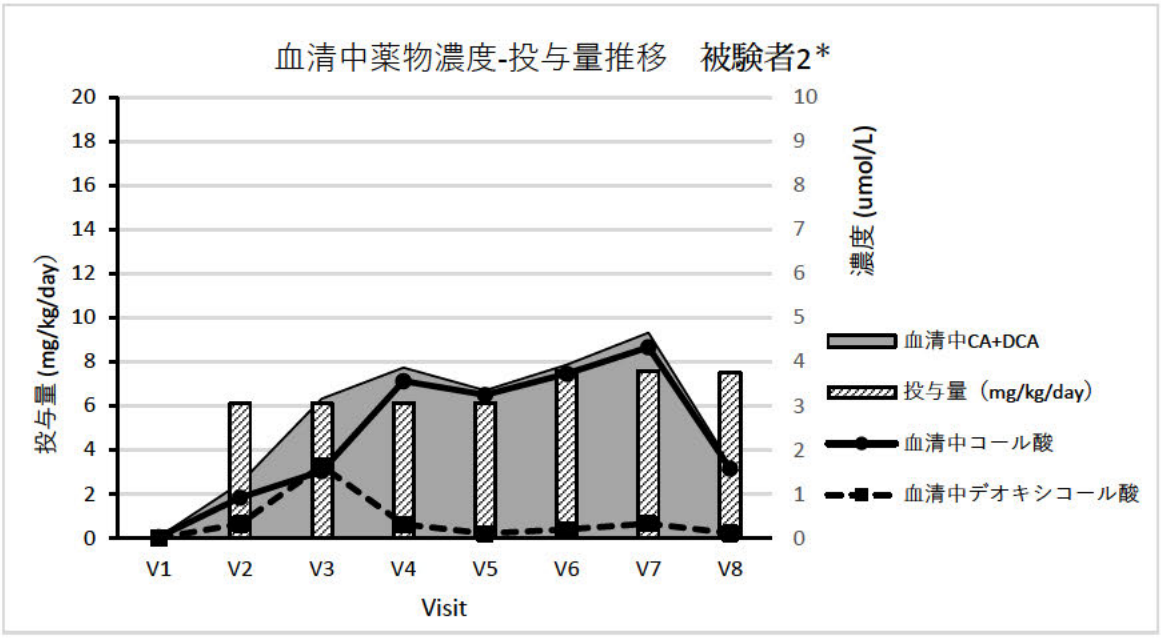
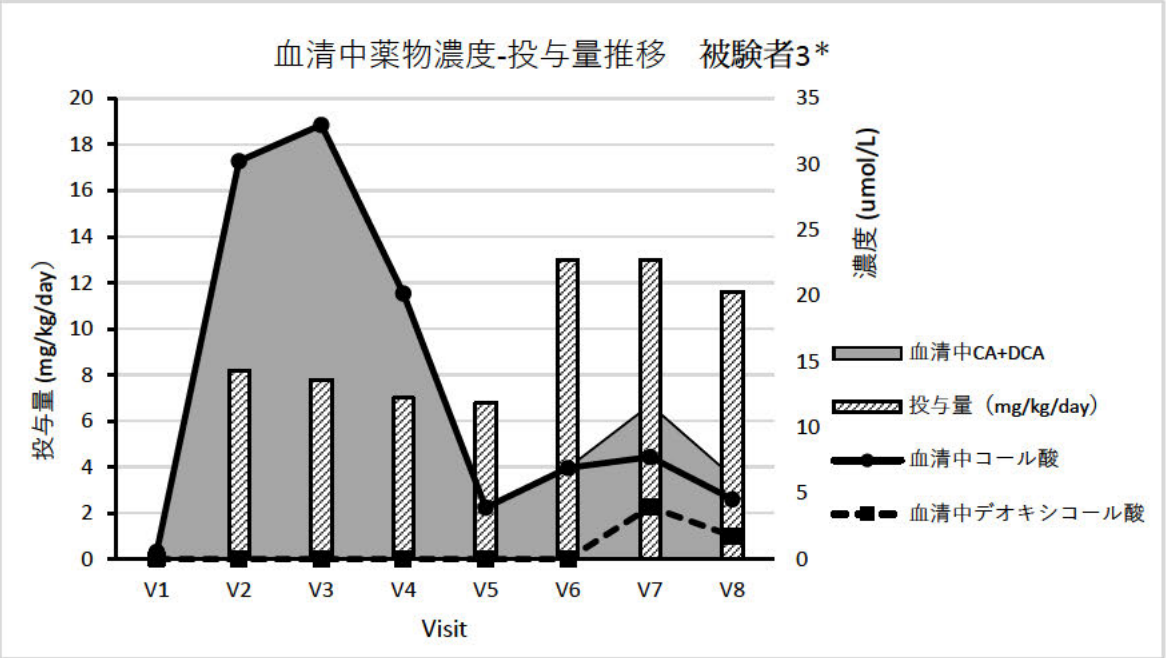
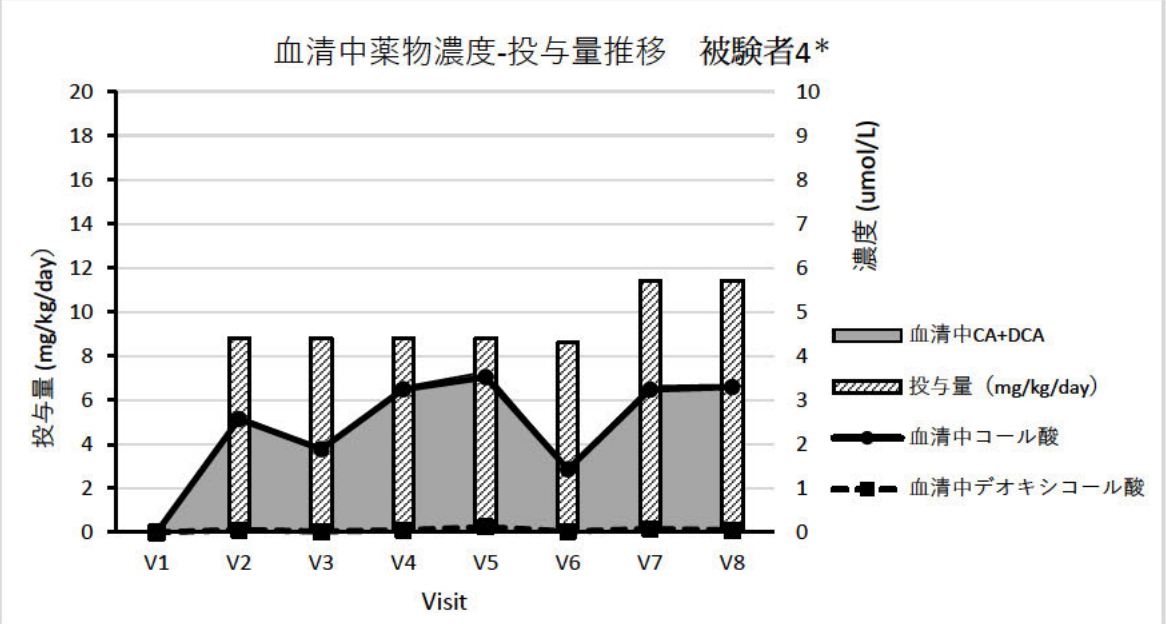


図 2.7.6-8 薬物濃度-投与量推移図（血清中）［続き］



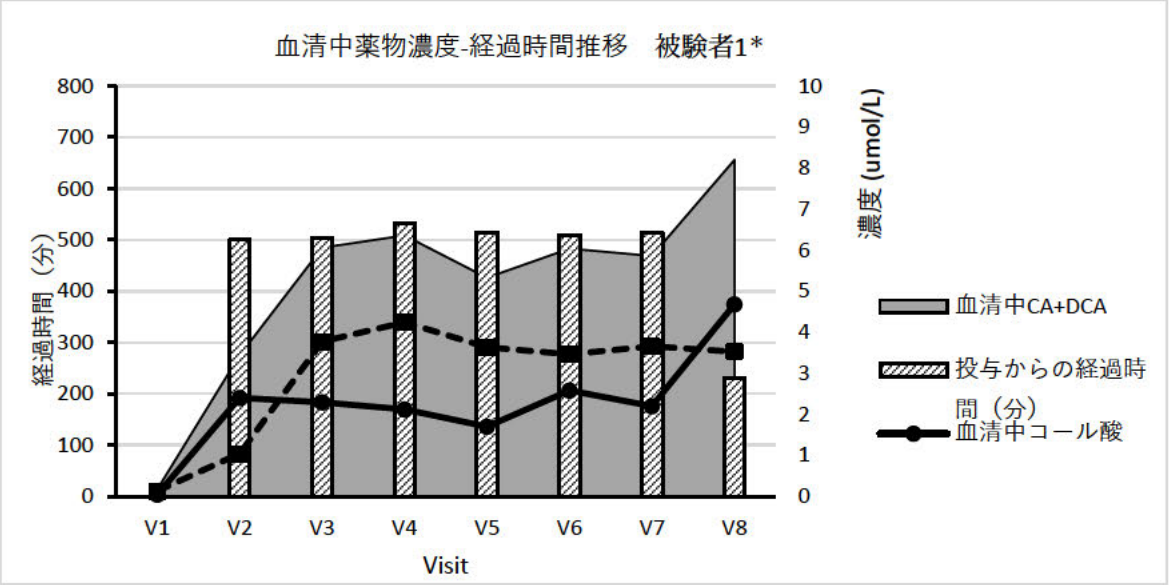


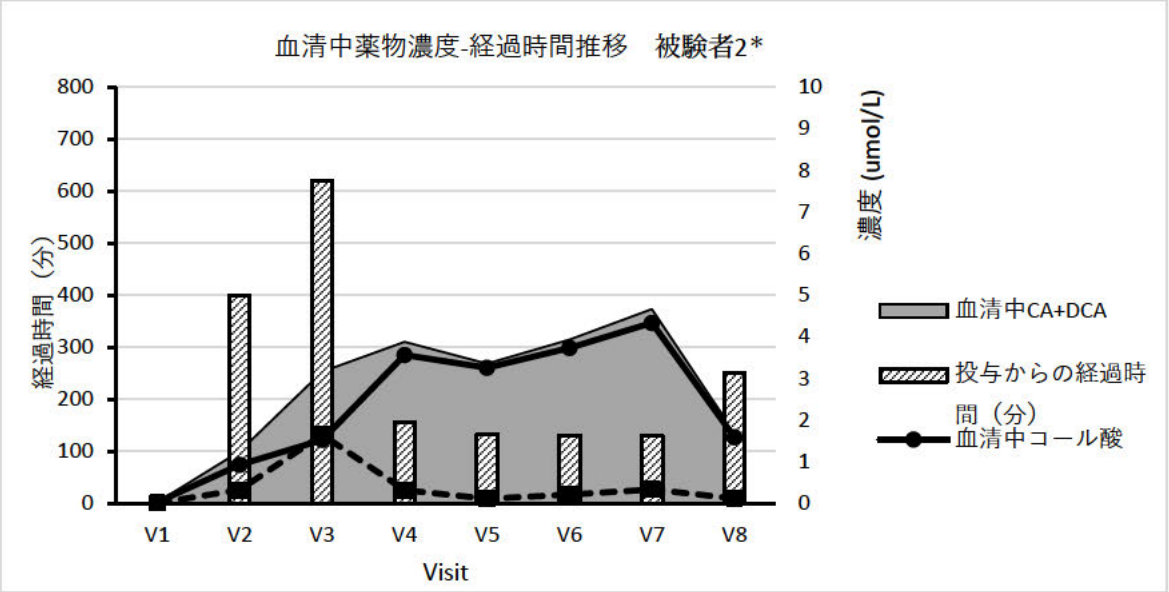
Source: CTD 5.3.5.2 Figure11-7

服薬後経過時間と薬物濃度との相関に関する検討は、治験薬評価期（投与 26 週終了時）について実施した。服薬後経過時間と RM1319 群血中濃度との関係を図 2.7.6-9 に示す。

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

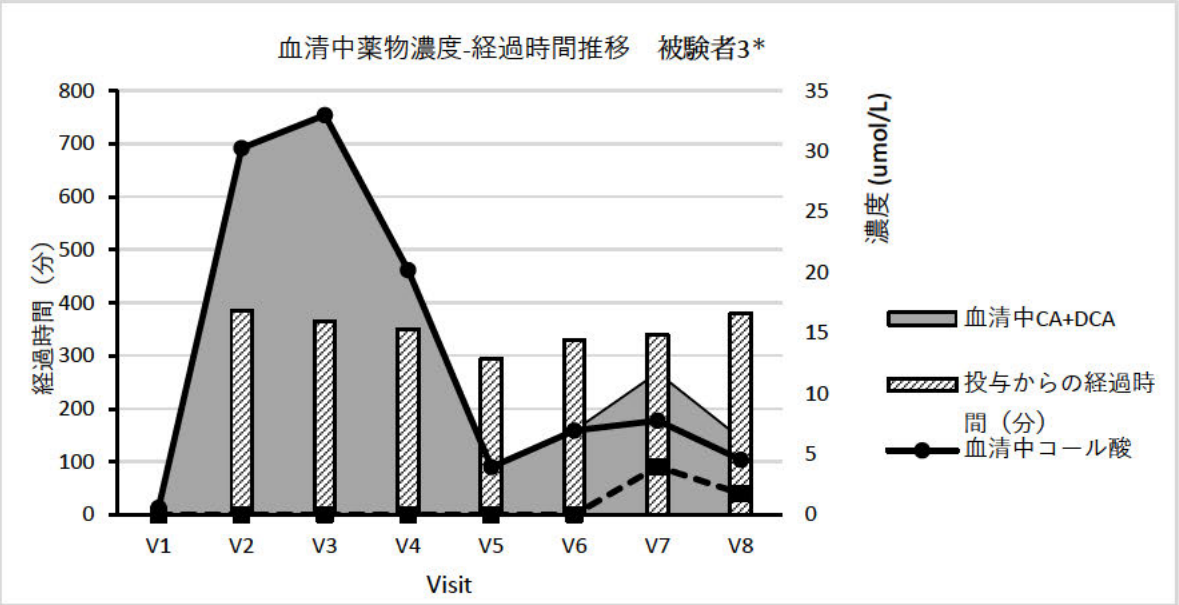
図 2.7.6-9 薬物濃度-経過時間推移図（血清中）

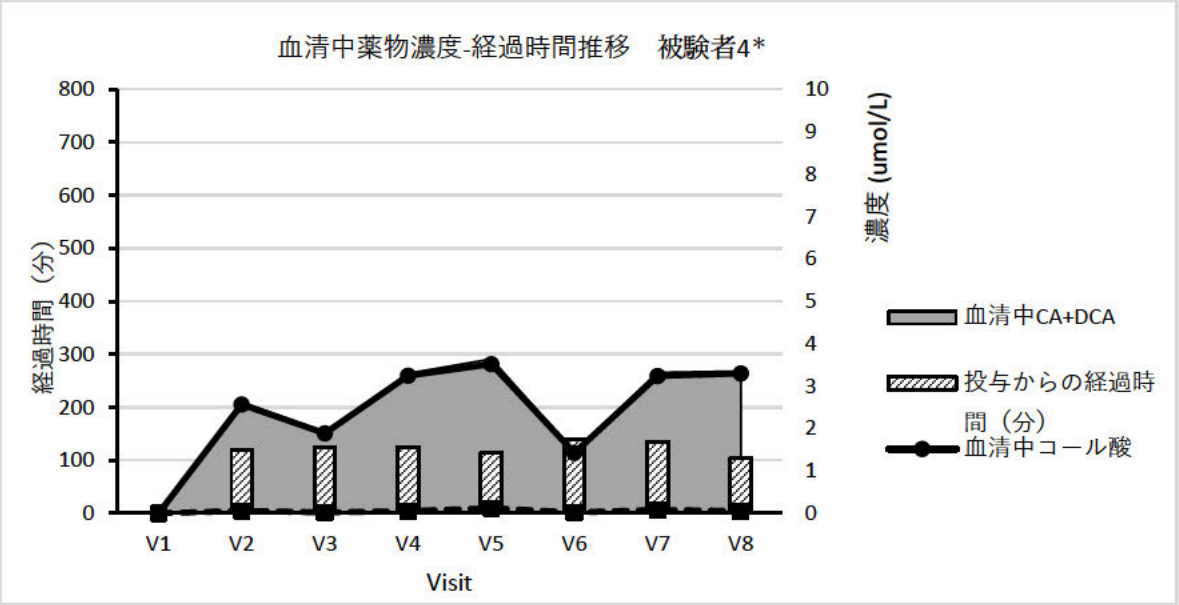




＊新薬承認情報提供時に置き換え

図 2.7.6-9 薬物濃度-経過時間推移図（血清中）［続き］





Source: CTD 5.3.5.2 Figure 11-8

2.7.6.2　外国人を含む 3β-HSD 欠損症及び Δ⁴-3-oxoR 欠損症患者を対象とした研究報告

2.7.6.2.1　(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。

高速原子衝撃質量分析（FAB-MS）やガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）による尿中胆汁酸分析と遺伝子配列決定とを併用して各小児の診断が確立された。初回評価及び治療中の追跡評価には以下の項目が取り上げられた。1）身体診察、2）血液肝機能検査（LFT）、3）腹部超音波検査、4）尿及び血清の胆汁酸分析、5）肝組織学的検査。コール酸療法の開始後、最初の 1 年間は少なくとも 3 カ月毎、次の 4 年間は 6 カ月毎、その後は 1 年毎に診察が実施された。

初発症状は 1 カ月齢から 3.9 歳までに発現しており、その内容は黄疸、肝腫大、脂肪便のほか、くる病、低カルシウム血症又は出血などの脂溶性ビタミン K や脂溶性ビタミン D の欠乏に由来する症状（表 2.7.6-14）であった。初回臨床評価時［診断時の平均年齢は 3.5 歳（1 週齢～13 歳）］、全小児に肝腫大が認められたほか、9 名には黄疸がみられ、4 名には脾腫がみられた。そう痒症はみられなかった。13 名に脂肪便の徴候が認められ、7 名にはビタミン E 欠乏が原因と思われる反射消失（腱反射消失）が認められた。眼科検査でビタミン A 欠乏症の臨床所見がみられた患者はいなかった。疾患に由来する所見として、そう痒症がみられず血清 GGT 値及び胆汁酸値が正常であることが確認された。3 名では、肝不全の進行又は同一の肝疾患のあった兄弟姉妹の死亡歴を理由として肝移植の評価対象とされた。

患者が 0.3～13.1 歳（中央値 3.9 歳）時にコール酸療法が開始された。コール酸は 50 mg や 250 mg のカプセルが使用され、中央値で 12.4 年間（範囲：5.6～15 年、3β-HSD 欠損症患者 13 名＋Δ⁴-3-oxoR 欠損症 2 名での中央値）にわたって連日 2 分割で投与された。初回の 1 日投与量の平均値は 14.2 mg/kg 体重（b.w.）であった。初回以降のコール酸の投与量については、追跡調査での質量分析法による尿中胆汁酸分析及び血清肝生化学検査の結果に基づいて個別に調節された。3β-HSD 欠損症患者 6 名は、診断確定前には中央値 24 カ月（範囲：9～43）にわたって経口 UDCA（600 mg/体表面積 m²/日）が単独投与されていた。この 6 名では、コール酸による治療開始から 6 カ月間は UDCA（15 mg/kg b.w./日）の投与を継続し、UDCA を漸減させていった。その後、3β-HSD 欠損症の新規患者 7 名にコール酸が直接投与された［UDCA による 1～2 カ月の短期治療後。 (Gonzales, 2006)を参照］。

表 2.7.6-14 3β-HSD 欠損症患者 13 名の人口統計学的特性、遺伝的特徴及び初発症状

患者番号（家系）（出生年）	性別	血族結婚／家族歴	民族的背景	分子欠損	症状の初発年齢（歳）及び性状*
1 (A) (1989)	男性	あり／あり (3)	ポルトガル	Exon 6 c.1024delT p.F342SfsX74	0.3 黄疸、肝腫大*
2 (B) (1989)	女性	不明／不明	チリ	Exon 2 c.292insC p.P98PfsX5	0.1 変色している脂肪便*
3 (C) (1986)	女性	あり／あり (6)	ポルトガル	Exon 1 c.16C>T p.Q6X	3.9 黄疸、肝腫大*
4 (D) (1989)	女性	あり／あり (3.9)	イタリア	Exon 2 c.292insC p.P98PfsX5	0.5 黄疸、肝腫大*
5 (D) (2002)	男性[1]	あり／あり (3.9)	イタリア	Exon 2 c.292insC p.P98PfsX5	0.4 症候性低カルシウム血症
6 (E) (1988)	女性[2]	なし／なし	フランス	スプライス部位 Intron 5 c.695-1G>A 及び	0.9 肝腫大*
7 (E) (1980)	女性	なし／なし	フランス	スプライス部位 Intron 2 c.322+1G>T	0.75 くる病、出血（ビタミン K 欠乏）*
8 (F) (1993)	男性	なし／なし	フランス（ローマ）	Exon 4 c.439G>A p.E147K	1.75 黄疸、肝腫大、変色している脂肪便
9 (G) (1994)	女性	あり／なし	フランス（ローマ）	Exon 4 c.439G>A p.E147K	2 肝腫大
10 (G) (1984)	女性	あり／なし	フランス（ローマ）	Exon 4 c.439G>A p.E147K	2.4 肝脾腫、出血（ビタミン K 欠乏）
11 (H) (1996)	女性	なし／なし	フランス	Exon 1 c.114insCC p.L39PfsX15 及び Exon 1 c.73delGTG p.delV25	0.2 黄疸及び変色便
12 (I) (1996)	男性	なし／なし	フランス-セネガル	Exon 1 c.45-46delAG p.T15TfsX27 及び	0.5 脂肪便、肝腫大、症候性低カルシウム血症
13 (I) (2002)	女性	なし／なし	フランス-セネガル	Intron 3 c.432-2delA	0.1 脂肪便

家族歴：胆汁酸合成障害が強く疑われる肝疾患のある兄弟姉妹が過去に肝不全によって死亡（該当する兄弟姉妹の死亡時年齢）。家系 A、B、C、D、F 及び G では突然変異はホモ接合性であった。家系 E、H 及び I では突然変異は複合ヘテロ接合性であった。*データの一部は以前に (Jacquemin, et al., 1994)によって発表されている。
1 (Gonzales, 2006)で女性と記載されている患者 D2 と同一人物。この患者は女性である（CTRS、未発表データ）。
2 (Gonzales, 2006)で男性と記載されている患者 E1 と同一人物。この患者は男性である（CTRS、未発表データ）。

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（2.7.2.3.1.4 項）。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。

コール酸の投与開始前に UDCA が投与されていた 6 名の小児では、臨床的特徴に軽度の改善がみられた。コール酸療法下では、全小児の臨床状態が劇的に改善した（表 2.7.6-15）。黄疸は数週間で消失し、肝脾腫は数カ月から数年で消失したほか、肝腫大の消失にはさらに時間を要した。最終追跡調査時には、反射消失又は腱反射低下が 4 例にみられたのを除いて臨床検査の結果が正常であった。身長及び体重の増加には改善がみられた。性成熟は全例とも正常に進行した。追跡調査時の腹部超音波検査では、治療によって肝臓及び脾臓が正常化していることが確認された。当初は患者 2 名に認められていた胆石が追跡調査終了時にも依然として認められたほか、別の 1 名にも認められた。5 例にみられていた腎嚢胞は、コール酸療法開始の 2～4 年後には検出できない状態となった。

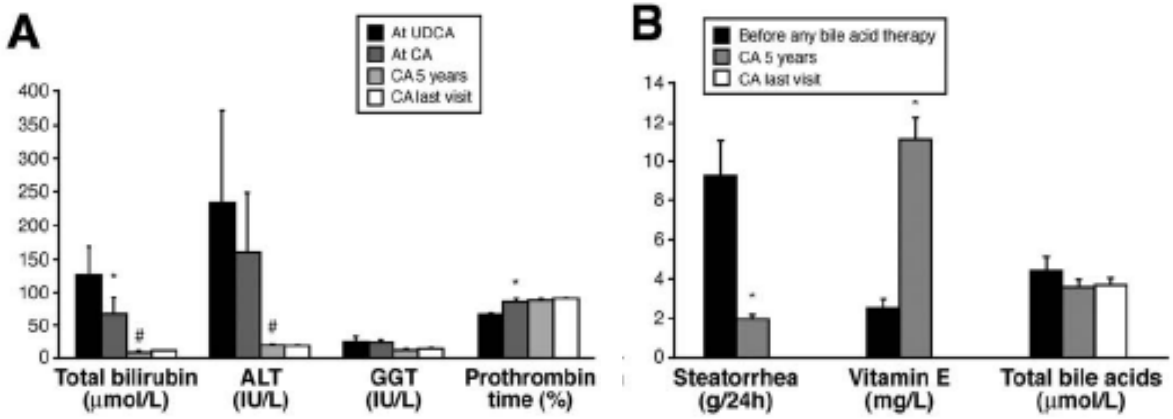
表 2.7.6-15 3β-HSD 欠損症患者 13 名のコール酸治療開始前及びコール酸治療中にみられた臨床的特徴及び放射線学的特徴

	臨床的特徴				腹部超音波画像		
患者番号（家系）	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
1 (A) *	HMG、黄疸、FS	HMG	N	N	HMG 胆石	N	胆石
2 (B) *	HSMG、黄疸、反射消失、FS	HSMG、 反射消失	反射消失	反射消失	HSMG 腎嚢胞	N	N
3 (C) *	HMG、黄疸、反射消失	HMG、 反射消失	反射消失	反射消失	HMG 胆石	胆石	胆石
4 (D) *	HSMG、黄疸	HSMG、黄疸	HMG	N	HSMG 腎嚢胞	N	胆石
5 (D)	nr	HMG、FS	N	N	HMG	N	N
6 (E) *	HMG、反射消失、FS	HMG、 反射消失	反射消失	反射消失	HMG 腎嚢胞	N	N
7 (E) *	HMG、反射消失、FS	HMG、 反射消失	N	反射消失	HMG	N	N
8 (F)	nr	HSMG、黄疸、反射消失、FS	HMG	N	HSMG 腎嚢胞	N	N
9 (G)	nr	HMG、 反射消失	N	N	HSMG	N	N
10 (G)	nr	HMG、 反射消失	N	N	HMG	N	N
11 (H)	nr	HMG、黄疸、FS	HMG	N	HMG	N	N
12 (I)	nr	HMG、黄疸、FS	N	N	HMG 腎嚢胞	N	N
13 (I)	nr	HMG、FS	N	N	HMG	N	N

CA：コール酸、HMG：肝腫大、SMG：脾腫、HSMG：肝脾腫、FS：脂肪便、N：正常、nr：非該当*CA 治療の開始に先立ち UDCA が投与された［中央値：24 カ月[9～43]］。

初回の血清肝機能検査で肝機能の異常が示された（図 2.7.6-10A 及び B）。3β-HSD 欠損患児では、UDCA の投与下で LFT が改善又は正常化した (Jacquemin, et al., 1994)。コール酸単独療法では全患児の LFT が正常化し、追跡調査で正常な状態が維持されていた。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。2 名を除く全患者に最初に認められた脂肪便は、検討対象の小児 9 名でコール酸療法中に消失した。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 補給の中止後もコール酸治療下で正常に維持された（図 2.7.6-10B）。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%）及びその代謝物 DCA（35%）から構成されていた。

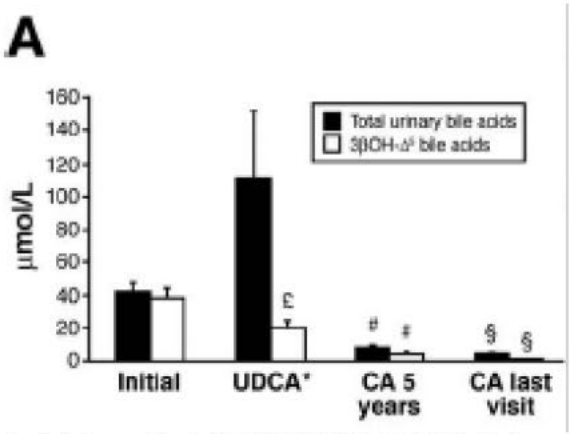
図 2.7.6-10 3β-HSD 又は Δ4-3-oxoR 欠損症の小児 15 名の血清肝機能検査値、血清ビタミン E 濃度及び脂肪便に対する経口コール酸療法の効果



（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 開始時とコール酸開始時との比較で P<0.05、#：コール酸開始時とコール酸開始 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コール酸開始 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。

3β-HSD 欠損症患者 13 名に実施された初回 FAB-MS 分析や GC-MS 尿分析では、胆汁うっ滞と一致して総尿中胆汁酸排泄量の増加が認められたが、非定型主要代謝物 2 種、3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 及び 3β,7α,12α-trihydroxy-5-cholenoic acid が排泄されているために正常な一次胆汁酸のコール酸及び CDCA は低値であった（図 2.7.6-11 及び表 2.7.6-16）。

図 2.7.6-11 コール酸療法が 3β-HSD 欠損症 13 名の総尿中胆汁酸及び 3βOH-Δ5 胆汁酸に及ぼした作用



尿中総胆汁酸は、3β-hydroxylated-Δ5（3βOH-Δ5）と生理的胆汁酸との合計を表す。3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid（平均値 ± SEM）を測定することにより、3βOH-Δ5 誘導体を評価した。*UDCA が投与されていた 5 名に CA 治療前に実施された評価。£P<0.05、初回対 UDCA。#P<0.005、初回対 CA 5 years。§P<0.005、初回対 CA last visit。CA：コール酸、UDCA：ウルソデオキシコール酸

表 2.7.6-16 3β-HSD 欠損症患者 13 名を対象にコール酸治療開始前及び治療中に GC-MS で分析した尿中胆汁酸

患者番号（家系）	尿中胆汁酸			3βOH-Δ5 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
1 (A)	8.3 na	1.61 0.393	0.92 0.1	50 na	2.5 0.61	0 0
2 (B)	0.4 na	6.29 2.03	1.51 0.26	36 na	0.6 0.19	0 0
3 (C)	1.25 na	4.45 0.36	4.51 0.4	15 na	4.25 0.34	0 0
4 (D)	2.14 na	1.9 0.35	0.86 0.13	55 na	8.5 1.57	0 0
5 (D)	1 1.2	6.98 0.76	6.98 0.76	16 19.2	1.5 0.16	1.5 0.16
6 (E)	3 na	4.5 0.3	3.55 0.46	25 na	3 0.20	0.75 0.10
7 (E)	6.2 na	0.48 0.37	3.66§ 0.75§	50 na	0 0	0§ 0§
8 (F)	12 na	12.5 1.83	5 0.4	54.5 na	3 0.44	1 0.08
9 (G)	1.8 na	2.75 0.26	1 0.2	65 na	19.5 1.88	0.04 0.008
10 (G)	1.8 na	2.06§ 0.27§	0.94 0.36	73 na	1.5§ 0.19§	0 0
11 (H)	3 na	0.68 0.12	0.62 0.04	17 na	0.8 0.14	1 0.06
12 (I)	2 0.83	4.42 0.44	4.46 0.26	23 9.58	1 0.10	1.9 0.11
13 (I)	0.81 2.03	0.80 0.30	0.86 0.24	15 37.5	1 0.37	0 0

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。3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid を測定することにより、3βOH-Δ5 誘導体を測定した§。妊娠中に測定。

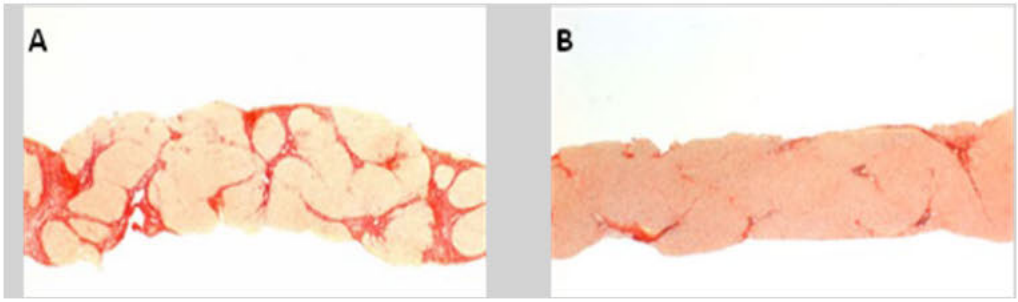
コール酸療法を開始後、胆汁うっ滞の改善と同時に、3βOH-Δ5 胆汁酸及び尿中総胆汁酸排泄量の顕著な減少がみられた。5 名では UDCA の単独使用によって 3βOH-Δ5 胆汁酸の改善がみられ

たが、UDCA 単独では代謝物の全面的な抑制は得られなかった。この改善は最終評価時に確認されたもので、尿中胆汁酸排泄量の平均値が 0.34 µmol/mmol クレアチニンであった。3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid 排泄量の平均値は治療前の値の 1/500 未満と算出され、7 名では検出不可能な量であった。コール酸療法下で排泄されたこの少量の尿中胆汁酸の成分は、主にコール酸及びその代謝産物 DCA であった。

コール酸療法の開始前に、3β-HSD 欠損症患者 4 名に初期状態での胆汁分析が実施されていた。一次胆汁酸の濃度がきわめて低値であることがわかった（平均濃度：0.36 mmol/L、N>10 mmol/L）。この 4 名では、胆汁酸代謝物の分析によって胆汁中への分泌障害と血中への蓄積及び尿中への排泄が浮き彫りになった。患者 4（D）では、胆汁酸療法下で症候性胆石症に対して実施された胆嚢摘出時に採取された胆嚢胆汁から、コール酸と DCA のみが存在していて非定型胆汁酸代謝産物がなく、胆汁酸濃度が正常であることがわかった。

3β-HSD 群にみられた初期の病理組織学的所見としては 12 名にみられた重度の胆汁うっ滞が挙げられ、7 例には巨細胞変性がみられた。閉塞性胆汁うっ滞を示唆する細胆管増生を呈した患者はいなかった。12 名ともに著明な小葉線維症が認められたほか、11 名に隔壁が形成された門脈線維症が認められ、そのうち 10 名が重症であった。コール酸療法下での追跡調査が平均 6.2 年（範囲：5.1～11.5）実施されたところ、12 名の組織に著明な改善がみられた（図 2.7.6-12）。

図 2.7.6-12 3β-HSD 欠損症の患者 4 に実施された初回肝組織生検及び認められた経口コール酸の効果



A：コール酸療法開始時の肝組織学的検査。B：7 年間のコール酸療法後の肝組織学的検査。線維症スコアは F4 から F3/F2 に低下した。

4 名では肝細胞の細胆管化生を示す軽度の細胆管増生が持続していたが、胆汁うっ滞は全患者とも消失していた。Metavir 線維症スコアは、Metavir 活動性スコア及び小葉線維症とともに全患者で大幅に減少した。3 名では、Metavir スコアの減少から肝硬変の好転が示唆された。1 名のみ軽度の炎症が継続していたが、それ以外の 11 名では認められなかった。1 名に実施されたエラストグラフィによる肝線維症に対する最近の評価では、14 年間のコール酸療法実施後に病変がさらに改善したことが示唆された。身体診察、血清 LFT 及び肝超音波検査の結果は全患者とも正常である。さらに、13 名では、治療開始から 5 年以上経過したのちに実施された肝組織学的分析で、胆汁うっ滞及び炎症の消失のほか、線維症及び肝硬変の減少又は好転が示された。

累積投与期間 180 人年超において重度の有害事象は認められなかった。ただし、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。1 名では症候性過量投与が 2 回認め

られ、そのうち 1 回は偶発的（56 mg/kg b.w.を単回投与）であった。毒性を示す臨床的特徴としては、GGT 及びトランスアミナーゼの血清活性上昇、並びに総血清胆汁酸濃度の上昇を伴うそう痒症及び下痢がみられた。他の 3 名には血清胆汁酸値の異常に由来する血清 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、コール酸減量後に正常に戻った。

著者らはこれを有害事象として記載しなかったが、治療中の胆石の発生は重要な事象である。表 2.7.6-15 に提示して前記したように、患者 4 にはコール酸投与を 5 年以上続けたところで胆嚢摘出を要する胆石が発症した。患者 1（A）にはコール酸療法開始時及び最終来院時に胆石が認められたが、中間評価の 5 年時点では胆石は検出されなかった。われわれとしては、コール酸療法開始から 5 年時点に実際に胆石が溶解していた可能性を排除することはできないものの、5 年時点の来院時には患者の胆石が検出漏れしていた可能性があったと想定する。

3β-HSD 欠損症患者 2 名がコール酸療法下で 4 回正常に妊娠しており、健常児を 4 名出産した。ガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）による検査によってこの 2 名の治療コンプライアンスが確認されており、妊娠期間を通して胆汁酸代謝のバランスが良好に持続していたことが示された。

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。

2.7.6.2.2　(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）。患者の診断にあたっては GC-MS が実施された。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。

診断時の年齢は 2 カ月齢～11 歳（平均値 3.2 歳）であった。臨床的特徴として患者の体重、身長、黄疸の有無、そう痒症の有無、脂肪便の有無、肝脾腫大の有無がモニターされた。生物学的評価項目としてはアラニントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）、アルカリフォスファターゼ（ALP）、抱合型ビリルビン、胆汁酸、ビタミン E などの肝機能検査（LFT）及び血液学的特徴（プロトロンビン時間、全血球数）が取り上げられている。評価は組入れ時及びその後 6 カ月毎に実施された。

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（表 2.7.6-17）。GGT の割合は正常であった（24±14 IU/L、N：<25 IU/L）。平均プロトロンビン時間は正常（71±11%、N：>70%）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（2.3±0.9 mg/L、N = 5.5～11.8 mg/L）。

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、表 2.7.6-17 に示すようにコール酸や 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。

表 2.7.6-17 血漿に関する項目の変化（平均値±標準偏差）

	投与前	療法実施 6 カ月後	標準範囲
ALT（$IU \cdot L^{-1}$）	222 ± 451	19 ± 12	4-40
ALP（$IU \cdot L^{-1}$）	469 ± 384	248 ± 116	< 367
プロトロンビン時間（%）	71 ± 11	94 ± 7	> 70
抱合型ビリルビン（μmol/L）	50.6 ± 63.7	0.8 ± 1.2	< 1
ビタミン E（mg/L）	2.3 ± 0.9	8.9 ± 2.2	5.5-11.8
胆汁酸（μmol/L）	12 ± 7	8 ± 4	6-14

3β-HSD 欠損症があってコール酸及び／又はウルソデオキシコール酸で治療された 10 名について血漿パラメータの変化を報告。

コール酸の忍容性は 12 名中 11 名で問題がなく、全体的にみられた有害事象（主に悪心及び嘔吐）はコール酸とは無関係であると判断された。1 例のみそう痒症がみられ、コール酸投与量を 1 日 15 mg/kg から 5 mg/kg に減量することによって回復可能であった。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。

2.7.6.2.3　(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。

小児の臨床症状はあらゆる年齢で発生する可能性があり、内容としては抱合型ビリルビン血症、黄疸、アミノトランスフェラーゼの血清濃度上昇、脂溶性ビタミン欠乏症の徴候を随伴する脂肪吸収不良、そう痒症及び発育不良などがある。通常、血清 GGT 値は正常である。報告されている症例の年齢範囲は広く、臨床的特徴により、新生児肝炎症候群、幼児期の進行性胆汁うっ滞及び小児期後期にみられる肝硬変に進行する可能性のある他の慢性肝炎と時間的重複が発生した。この欠損と診断された小児のうち何名かはすでに成人であるが、18 歳の時点でもこの欠損による胆汁うっ滞が確認されている。

組織病理学的所見は患者の年齢及び肝疾患の進行速度に左右されていた（表 2.7.6-18）。巨細胞性肝炎の報告件数が多かった。肝組織の観察では、患者によって門脈、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、小葉内胆汁うっ滞、細胆管の軽微変化、軽度の細胆管増生のみられる不顕性の低悪性度肝炎、門脈域の層に沿った再生性の偽胆管化生が認められた。1 名のみ細胆管の不足が指摘されていた。

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。

表 2.7.6-18 患者の年齢及び肝疾患の進行速度の関数としての組織病理学的所見

患者	肝生検時の年齢	病理組織学的所見	追加情報	参考文献
乳児の兄弟姉妹 3 名中 2 名	6 週齢及び 18 カ月齢	-巨細胞性肝炎（年少児） -架橋門脈線維症のみられる侵攻型巨細胞性肝炎（年長児） -最初に採取された検体では定量データがないものの細胆管の不足が指摘されていたが、その後の検体では記載なし（年長児）	-	(Clayton, et al., 1987)
3β-HSD 欠損症患者 8 名、そのうち 4 名には疾患に罹患した兄弟姉妹あり	2 名：4 カ月齢時及び 6 カ月齢時	-軽微小葉線維症のみられる巨細胞性肝炎	記載されている患者には、3～6 歳で肝不全により死亡した兄弟姉妹が 3 名いた。生存している兄弟姉妹 1 名例には、門脈域の炎症がみられて明らかな胆汁うっ滞は認められない肝硬変がある。	(Jacquemin, et al., 1994)
	3 名：36 カ月齢時、42 カ月齢時及び 36 カ月齢時	-結節のみられない門脈及び小葉周囲の線維症 -細胆管増生：なし -変化に富む炎症		
10 歳男児	NA	-門脈線維症のみられる門脈及び小葉内の活動性慢性炎症過程 -小葉内胆汁うっ滞及び小胆管の軽微変化のみ	左記の所見は胆汁酸（詳細不明）補充による基礎疾患の治療が奏効している間に消失し、状態は 19 歳現在で良好である。	(Witzleben, et al., 1992)
紹介患者 4 名：乳児 1 名	6 カ月	重症巨細胞性肝炎（乳児、6 カ月齢） 年長の患者で類似の所見： -門脈及び小葉内の線維症 -軽度の細胆管増生のみられる不顕性の低悪性度肝炎 -門脈域の層に沿った再生性の偽胆管化生 -小葉間胆管の不足なし	-	(Bove, et al., 2004)
-男児 2 名	25 カ月齢時及び 13 歳時			
-女児 1 名	16 歳時			

NA：不明

2.7.6.2.4 (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。

この論文は公式に公開されてはいないが、おそらく紙面が限られているために他の出版物では提示されていない定性的データ及び定量的データがこの論文では取り上げられている。このため、われわれは、他の文献では発表されていないデータ又は公開されているデータのさらに詳しい内容を本文書に記載している。具体的には、この論文には (Gonzales , et al., 2009)にそれほど詳細に記載されていない患者（患者 J）に関する情報のほか、十分な記載がある 3β-HSD 欠損症患者の兄弟姉妹に関する情報が収録されている。

患者 J はこの論文にしか記載がない。この患者には 6 カ月間しかコール酸治療が実施されていないため、3β-HSD 欠損症に対するコール酸の長期有効性を評価するための研究集団から除外した。しかし、本文書ではこの患者に関するあらゆる情報を網羅的に報告する。患者 J は 2001 年 8 月に生まれ、入院のためにフランスに移動するまでアルジェリアで過ごした。既往歴の遡っての確認は十分ではない。新生児期から黄疸、肝腫大、低血糖が認められた。脂肪便のみられる下痢が 2 歳まで観察された。26 カ月齢時に肝生検などの専門的な医学的評価が実施された。肝生検では胆汁うっ滞の徴候がみられる活動性肝硬変が認められた。胆管閉鎖の診断が示唆され、ビタミン A、D、E、K による治療が開始された。4 歳 3 カ月時に 3β-HSD 欠損症との診断が確定した。臨床検査では、肝脾腫及び深部腱反射消失がみられた。血清総ビリルビン及びトランスアミナーゼがわずかに高値で、GGT が正常であった。血清総胆汁酸は 3.6 µmol/L と正常であった。肝不全の徴候はなく、腹部超音波検査では門脈圧亢進及び多発性嚢胞腎の徴候がみられない肝腫大が認められた。肝生検では、活動度が軽微の小結節性肝硬変及びごく軽度の細管胆汁うっ滞が認められた。

UDCA 療法（15 mg/kg/日）が開始され、4 歳 6 カ月時にコール酸療法（5 mg/kg/日）に置き換えられた。

一部の家系については、症状がみられたものの胆汁酸療法による治療が実施されなかった小児の簡単な記載がある。症状がない（健常な）小児又は死因不明の小児については本文書ではこれ以上取り上げない。

家系 A では、第一子（男児）が 2 歳時にそう痒症を随伴しない黄疸、肝脾腫、門脈圧亢進、巨細胞浸潤のみられる門脈線維症を呈した。病因の精密検査では陰性であった。マーカー陰性の自己免疫性肝炎を想定して免疫抑制療法が開始された。経過は好ましくなく、3 歳時にブドウ球菌性胸膜肺感染症発現下の肝不全によって死亡した。

家系 C では、患者 C の姉が肝不全を発現して 1984 年に 6 歳で死亡した。

家系 D では、患者 D1 及び D2 の姉が診断を受けており、3 歳 11 カ月時に線維形成性胆汁うっ滞で死亡してバイラー病とされた。家族は提案された肝移植を拒否していた。2 歳 6 カ月時に実施された肝生検では、肝細胞性胆汁うっ滞を随伴するきわめて活動性の高い小結節性肝硬変が認められた。

家系 E では、患者 E1 及び E2 の疾患に罹患している姉 1 名及び疾患に罹患している兄 1 名（著者は「疾患に罹患している」という言葉についてこれ以上説明していない）の記載があるが、詳細は記載されていない。

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。これらの患者の逐次的な評価により得られたデータを表 2.7.6-19、表 2.7.6-20、表 2.7.6-21 及び表 2.7.6-22 に要約する。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/m^2/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が正常であった。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（表 2.7.6-23）。

取り上げられている 14 名では、累積投与期間 131.1 患者年で重篤な有害作用は認められなかった。

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。

表 2.7.6-19 最初の専門的な医学的評価時の患者特性

3β-HSD 欠損症患者の最初の評価																		
	年齢	UDCA	診察					臨床検査項目									超音波	
			W H	HMG	SMG	J	DTR	Bili	AB	AST ALT	GGT AP	PT FV	Steat	ビタミン A	 D	 E	肝	腎
A	0.3	-	0.50 1.00	+	-	+	+	80 60	11	247 248	31 1165	73 91	nd	nd	nd	nd	N	N
B	3.5	-	-1.50 -2.00	+	-	-	-	74 52	Tr	118 67	10 111	74 77	28	Tr	nd	Tr	HSM	N
C	4.2	-	-1.50 -1.50	+	-	+	-	115 42	nd	32 21	10 360	69 51	nd	825	nd	1	HMG	N
D1	3.1	3	1.00 -1.00	+	+	+	+	36 21	4	85 89	34 243	80 68	nd	nd	nd	nd	HSM	N
D2	0.7	0.5	-1.25 -0.50	+	-	-	+	14 2	8	41 30	17 607	88 120	9.7	459	48	1	N	N
E1	3.3	-	M 2.00	+	-	-	-	23 16	nd	46 35	15 367	71 84	nd	575	nd	5	N	cysts
E2	6.1	-	-0.50 -1.00	+	+	-	-	25 10	13	63 65	15 255	nd 80	5.7	nd	nd	1	HSM	nd
F	2.2	-	0.50 M	+	+	+	-	100 65	4.9	59 86	27 359	56 83	10	146	nd	6	HMG	cysts
G1	2.2	-	-1.00 -1.00	+	-	-	-	6 4	7	31 64	16 339	65 91	0.34	390	N	2	HMG	N
G2	4.9	-	M -1.00	+	-	-	-	17 nd	nd	45 30	20 320	88 100	3	380	16	2	HSM	N
H	0.2	-	-1.00 M	+	-	+	+	254 214	0	1469 1412	56 1045	63 56	15.6	126	nd	4	N	N
I1	4.8	-	M 0.50	+	-	+	+	134 74	<6	118 94	50 400	55 nd	nd	nd	nd	nd	HMG	cysts
I2	0.1	-	ND	+	-	-	+	13 7	9.7	25 16	32 350	92 nd	10.9	231	60	3	N	N
J	4.3	-	1.75 -0.50	+	+	-	-	20 nd	3.6	52 38	17 349	71 nd	nd	nd	20	nd	HMG	cysts

Age：単位は歳、UDCA：UDCA 開始年齢（単位は歳）、W：標準偏差で示した体重、H：標準偏差で示した SD、HMG：肝腫大、SMG：脾腫、HSM：肝脾腫大、J：黄疸、DIA：下痢、PS：白色便、DTR：深部腱反射、Bili：総血清ビリルビン［0～17］及び抱合型血清ビリルビン［0～5］（単位 µmol/L）、AB：総血清胆汁酸［15 未満］（単位 µmol/L）、ASAT：［45 未満］（単位 U/L）、ALAT：［40 未満］（単位 U/L）、GGT：［30 未満］（単位 U/L）、AP：アルカリフォスファターゼ［320 未満］（単位 U/L）、Steat：脂肪便［2.5 未満］（単位 g/24 h）、ビタミン A［170～370］（単位 g/L）、ビタミン E［5.5～11.8］（単位 g/L）、ビタミン D［20～90］（単位 g/L）、nd：未測定、Tr：微量、N：正常

表 2.7.6-20 コール酸療法開始前（UDCA 服用中）の患者特性

CA 開始前の 3β-HSD 欠損症患者の評価															
	年齢	UDCA	診察				臨床検査項目						超音波	
			W H	HMG	SMG	DTR	Bili	BA	AST ALT	GGT AP	PT FV	Steat	肝	腎
A	3.9*	0.3	+ 1.5 + 1	+	-	+	22 15	6	34 34	15 273	99 100	11	GS	N
B	4.3*	3.5	+0.5 - 0.75	+	-	-	26 15	9	64 80	21 411	98 100	4.3	HMG	Cysts
C	7.8*	4.2	-0.5 -0.5	-	-	-	18 8	4	29 18	12 227	100 100	2.9	HMG GS	N
D1	4.3*	3	+1 M	+	+	+	47 27	2	31 23	9 259	80 91	0.9	HSM	Cysts
E1	5.3*	3.8	+1 M	+	-	-	31 19	5	43 33	7 564	95 100	11.6	N	Cysts
E2	13.1*	10.3	M +0.5	-	-	-	15 7	1	26 20	7 860	99 100	4	N	N
F	2.3	2.2	+1.25 M	+	+	+	15 5	4	27 38	19 283	100 100	2.3	HMG	Cysts
G1	2.3	2.2	-1 -1	+	-	-	4 1	6	44 23	11 338	89 93	NR	HMG	N
G2	11.7	11.6	+1 +1	+	-	-	8 2	4	31 21	9 258	100 100	NR	HSM	N
H	0.3	0.2	-1 M	+	-	+	86 62	Tr	163 181	49 424	100 100	NR	N	N
I1	5.2	4.8	+1 +1	+	-	+	59 36	4	116 104	57 343	70 65	15.3	HMG	Cysts
I2	0.3	0.2	+0.5 +1,5	+	-	+	8 0	nd	33 23	16 460	100 144	NR	N	N

Age：単位は歳、UDCA：UDCA 開始年齢（単位は歳）、W：標準偏差で示した体重、H：標準偏差で示した SD、HMG：肝腫大、SMG：脾腫、HSM：肝脾腫大、GS：胆石、DTR：深部腱反射、Bili：総血清ビリルビン［0～17］及び抱合型血清ビリルビン［0～5］（単位 µmol/L）、BA：総血清胆汁酸［15 未満］（単位 µmol/L）、ASAT：［45 未満］（単位 U/L）、ALAT：［40 未満］（単位 U/L）、GGT：［30 未満］（単位 U/L）、AP：［320 未満］（単位 U/L）、Steat：脂肪便［2.5 未満］（単位 g/24 h）、nd：未測定、Tr：微量、*UDCA を 2 週間にわたって中断。

表 2.7.6-21 コール酸療法開始から 5 年後の患者特性

	年齢	CA 療法実施期間	診察				臨床検査項目					超音波	
			W H	HMG	SMG	DTR	Bili	AB	ALT	GGT	Steat	肝	腎
A	8.9	5	+2 +1.5	-	-	+	6 2	<5	12	10	2.5	N	N
B	9.8	5.5	+1.5 M	-	-	-	4 0	NR	20	14	nd	N	N
C	14.3	6.5	-1 -0.5	-	-	-	5 0	<5	14	7	nd	GS	N
D1	11.5	7.3	+0.5 +0.75	+	-	+	37 12	<5	12	6	1.1	SMG	N
E1	10.5	5.3	+2 +1	-	-	-	6 2	<5	14	15	nd	N	N
E2	18.4	5.3	+1 M	-	-	+	6 3	<5	17	12	1.9	N	N
F	7.4	5.1	+1.5 +0.5	+	-	+	25 5	2.5	15	5	3.2	N	N
G1	7.8	5.4	+0.5 M	-	-	+	7 0	NR	24	10	1.8	N	N
G2	16.8	5	nd nd	-	-	+	5 1	2.4	6	9	nd	N	N
H	5.5	5.2	M +0.5	+	-	+	4 0	NR	27	nd	2.1	N	N
I1	10.2	5	+1.75 +2	-	-	+	12 nd	2	16	18	2	N	N
I2	4.6	4.3	+2.5 +4	-	-	+	6 nd	1.8	12	15	nd	N	N

Age：単位は歳、CA：CA 療法実施期間（単位は年）、W：標準偏差で示した体重、H：標準偏差で示した SD、HMG：肝腫大、SMG：脾腫、HSM：肝脾腫大、DTR：深部腱反射、Bili：総血清ビリルビン［0～17］及び抱合型血清ビリルビン［0～5］（単位 μmol/L）、AB：総血清胆汁酸［6～14］（単位 μmol/L）、ALAT：［40 未満］（単位 U/L）、GGT：［30 未満］（単位 U/L）、Steat：脂肪便［2.5 未満］（単位 g/24 h）、GS：胆石、nd：未測定、N：正常

表 2.7.6-22 治療下の 3β-HSD 欠損症患者の論文作成時点の評価

患者	論文作成時の年齢	CA 開始年齢	Clin	LFT	GC-MS			US Liv/Kid	αFP	LNB
					SBA	UBA	3βOHΔ^5			
A	16.8	3.9	N	N	5	0.1	0 (0%)	N/N	<2	A0F1
B	17.3	4.3	DTR-	N	3.5	0.12	0.35 (74%)	N/N	<2	A1F2
C	20.7	7.8	DTR-	N	3.1	0.42	0 (0%)	HMG GS/N	<0.5	A0F1
D1	17.2	4.3	nd	N	nd	0.33	0.01 (4%)	nd	<2	A0F3
D2	4.1	0.7	nd	nd	nd	0.34	0 (0%)	nd	0.5	-
E1	18.1	5.3	DTR-	N	5.1	0.46	0.01 (17%)	N/N	nd	A0F1
E2	26	13.1	DTR-	N	2.9	0.71	0 (0%)	N/N	nd	A0F2
F	13.1	2.3	N	N	13	0.16	0.24 (60%)	N/N	<2	A0F1
G1	12.6	2.3	N	N	2.1	0.09	0.16 (64%)	N/N	<2	A0F2
G2	21.9	11.7	N	N	6.2	0.36	0 (0%)	N/N	<2	-
H	9.8	10	N	N	nd	0.93	0 (0%)	N/N	<2	A1F2
I1	10.2	5.2	N	N	2	0.74	0 (0%)	N/N	1.5	-
I2	4.6	0.3	N	N	1.8	0.47	0 (0%)	N/N	4.6	-
J	5.1	4.6	nd	N	nd	nd	nd	N/N	nd	-

Age：CA 療法開始年齢（単位は歳）、Clin：臨床検査、LFT：肝機能検査、GC-MS：ガスクロマトグラフィー質量分析、αFP：アルファフェトプロテイン、LNB：肝針生検、HMG：肝腫大、DTR：深部腱反射、US：超音波検査、Liv：肝、Kid：腎、GS：胆石、LNB：治療開始から 5 年後に実施された最終肝生検の組織学的データ、SBA：血清胆汁酸（μmol/L）、UBA：尿中胆汁酸（μmol/mmol クレアチニン）、3βOHΔ^5：GC-MS で測定した尿中 3β,7α-dihydroxy-5-cholenoic acid（単位は μmol/mmol クレアチニン及び尿中胆汁酸の総量に対する割合）、nd：未測定、N：正常

表 2.7.6-23 3β-HSD 欠損症患者の管理

コール酸療法の詳細（1 日 2 回経口投与）					
	初期投与量		用量調整	論文作成時の投与量	
	mg/kg/日	mg/日		mg/kg/日	mg/日
3β-HSD 欠損症患者					
A	13.8	250	増量 （フィードバックの最適化）	7.1	500
B	14.7	250	増量 （フィードバックの最適化）	5.3	350
C	15	250	なし	nd	250
D1	14	250	増量 （フィードバックの最適化）	nd	300
D2	6.4	50	増量 （フィードバックの最適化）	5.6	100
E1	15	250	増量 （フィードバックの最適化）	6.9	500
E2	14.2	625	減量*	9.3	500
F	17	250	なし	6.8	250
G1	18.9	250	増量 （フィードバックの最適化）	7	300
G2	11.9	500	なし	9.8	500
H	14.7	80	減量 （症候性過量投与）	3.8	100
I1	12.5	250	減量 （無症候性過量投与）	2.7	100
I2	10	50	なし	2.5	50
J	5	100	なし	5	100

nd：不明、*用量を 500 mg/日に制限する判断。

2.7.6.2.5　(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。

最終フォローアップ時の年齢中央値と、コール酸投与の追跡調査期間の中央値は、それぞれ 24.3 歳（範囲:15.3～37.2 歳）と 21.4 年（範囲:14.6～24.1 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。

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。コール酸投与開始から 5 年後に腱反射の消失又は低下が観察された患者 2、3、6、7 の 4 名では、最終フォローアップ時にこれが引き続き観察された。

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、3β-HSD の 2 名（患者 6、11）には、肝臓の高エコーと異栄養性変化が認められた。肝臓の異形成を示す超音波所見を認めた者は 15 名のうちいなかった。

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。

腎嚢胞は、3β-HSD 欠損症の小児患者 5 名に当初認められたが、数年間コール酸を投与した後にはみられなくなっていた。これは、最終追跡調査時にもみられなかった。

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。3β-HSD 欠損症患者 13 名で得られた初回評価時（コール酸投与前）の尿中胆汁酸全体のうち、3β-水酸化-Δ^5 誘導体が占める割合は平均 94%であった。これらの非定型胆汁酸は、前報によると、中央値にして約 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顕著に減少していた (Gonzales , et al., 2009)。

本報では、コール酸投与時に中央値で 21.9 年にわたる追跡調査後の最終評価で、これらの非生理的な代謝産物の顕著な減少が続いており、これが 300 分の 1（平均:0.064 μmol/mmol クレアチニン）となっていた。また、検出不能な例も 6 名（患者 1、2、7、11、12、13）あった。しかし、コンプライアンスが不完全な症例（患者 6、8）では、これらの非生理的な BA の量の増加が観察された。コンプライアンスを改善することで、これは通常レベルに再び減少した（患者 6）。

表 2.7.6-24 3β-HSD 欠損症と診断された 13 名の特徴

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
1 (A)	男性	3.9	24.1	28.0	6.1	500
2 (B)	女性	4.3	24.1	28.4	6.9	450
3 (C)	女性	7.8	24.1	31.8	5.8	350
4 (D1)	女性	4.3	24.1	28.3	7.5	400
5 (D2)	女性	0.6	14.6	15.3	6.5	300
6 (E1)	男性	5.2	24.1	29.3	6.4	500
7 (E2)	女性	13.1	24,1	37.2	8.3	500
8 (F)	男性	2.3	21.9	24.3	8.4	400
9 (G1)	女性	2.3	21.4	23.8	8.3	450
10 (G2)	女性	11.6	21,4	33.1	9.6	500
11 (H)	女性	0.8	20.1	20.9	5.5	300
12 (I1)	男性	5.1	16.2	21.3	4.8	350
13 (I2)	女性	0.3	15.5	15.8	3.4	300

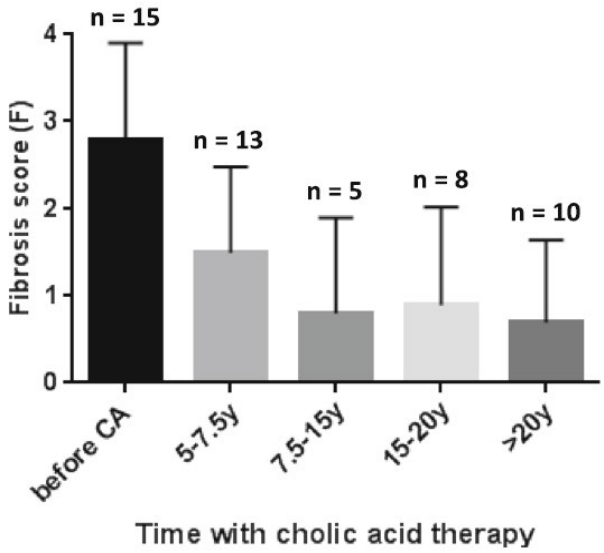
肝生検又はエラストグラフィで評価した肝臓の線維化スコアによると、コール酸投与開始から 10～24 年後に肝硬変の消失を伴う顕著な改善がみられた（スコア中央値：F1 未満、範囲：F0-F2）。コール酸投与時の線維化進展について、経時的変化を図 2.7.6-13 に示し、また患者 10 のものを図 2.7.6-14 に示す。

患者 6（E1）と 8（F）では、治療を 20 年間行った際に線維化スコアが悪化した。しかし、患者 6 の場合これは一過性であり、18 歳から長期的にアルコールを摂取していたことに加えコンプライアンス不良によるものと考えられた。本例の線維化スコアは、コンプライアンス良化と禁酒成功の後に改善した。また患者 8 の線維化スコア悪化は、コンプライアンスが長期にわたり不

完全であったことによるものとの説明が可能であった。コール酸を 10 年間投与した際に肝臓の線維化を評価しなかった例が 1 名のみ存在したものの、23.6 年間コール酸を投与した 27.9 歳の時点で、肝臓超音波像は正常であった（家系 B の患者 2)。治療を 11.5 年間実施した 3β-HSD 欠損症の患者 10（家系 G）の生検では、胆汁うっ滞及び炎症活性の徴候がみられなかった。

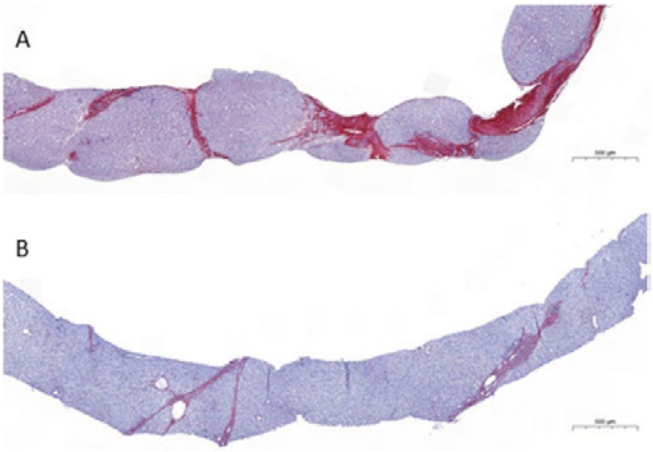
結論は、3β-HSD 欠損症患者に対する長期治療としてコール酸の経口投与による治療が安全かつ有効であり、小児患者は肝移植をせずとも良好な健康状態で成人期を迎えられるとするものであった。

図 2.7.6-13 3β‐ヒドロキシ‐Δ^5‐ステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症（n = 13）又は Δ^4‐3‐オキソステロイド 5β‐レダクターゼ欠損症（n = 2）の小児 15 名に長期的にコール酸を経口投与した場合の肝臓線維化に対する効果



データは平均 ± SD 値で示す。同時期に患者の線維化スコア値を 2 件記録している場合、直近のスコアのみを考慮し、平均 ± SD 値を算出した。

図 2.7.6-14 3β-ヒドロキシ-Δ^5-ステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症患者 10 の初回肝生検標本とコール酸の長期経口投与の効果



3β-ヒドロキシ-Δ^5-ステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症患者 10 の初回肝生検標本とコール酸の長期経口投与の効果。a コール酸投与開始時の肝組織像、b.コール酸投与を 11.5 年実施した後の肝組織像。

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

これは、IBS 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。

方法

これは第 III 相非盲検単群試験であり、米国 FDA に対する治験薬承認申請のために実施した過去の試験の継続試験であり、2010 年 1 月 1 日から 2016 年 7 月 31 日まで収集されたデータを対象とした。本試験は、オハイオ州シンシナティにある 1 件の主要施設（シンシナティ小児病院医療センター［CCHMC］）で実施した。ただし、米国、カナダ、南米、欧州、イスラエル、オーストラリアといった他地域の患者も対象とした。

有効性評価には、尿中の非生理的な胆汁酸値、血清の肝生化学検査値、体重と身長を用いた。有効性解析では、ベースライン後の最低効果（主要解析）又はベースライン後の最良効果（感度解析）とベースラインを比較した。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）も収集し、まとめた。

結果

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。しかし、Setchell 氏のグループによる以前の発表を考慮すると、ほとんどの患者が 3β-HSD 欠損症か Δ^4-3-oxoR 欠損症であったと推測できた。一方、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。

表 2.7.6-25 患者の人口動態と特性 (Heubi & Setchell, 2020)

	Treatment-naïve, n = 22	Previously treated, n = 31	Total, N = 53
Sex, n (%)			
Female	10 (45)	13 (42)	23 (43)
Male	12 (55)	18 (58)	30 (57)
Race, n (%)			
White	9 (41)	15 (48)	24 (45)
Black/African American	3 (14)	2 (6)	5 (9)
Asian	1 (5)	0	1 (2)
American Indian/Alaskan Native	1 (5)	0	1 (2)
Other	8 (36)	14 (45)	22 (42)
Disorder type, n (%)			
Zellweger spectrum disorder	2 (9)	10 (32)	12 (23)
Single enzyme defect	20 (91)	21 (68)	41 (77)
Age at onset of symptoms (mo)	(n = 17)	(n = 16)	(n = 33)
Mean (SD)	63.9 (127.6)	15.8 (31.0)	40.6 (95.8)
Range	0–398	0–112	0–398
Age at diagnosis (mo)	(n = 21)	(n = 31)	(n = 52)
Mean (SD)	97.4 (146.0)	25.7 (40.6)	54.7 (102.9)
Range	0–431	1–154	0–431
Age group at diagnosis, n (%)	(n = 21)	(n = 31)	(n = 52)
≤6 mo	7 (32)	12 (39)	19 (36)
7 to 36 mo	3 (14)	15 (48)	18 (34)
>36 mo	11 (50)	4 (13)	15 (28)
Age at baseline (years)			
Mean (SD)	7.8 (11.9)	9.6 (7.3)	8.8 (9.4)
Range	0.12–35.6	0.33–30.25	0.12–35.6
Height percentile	(n = 17)	(n = 24)	(n = 41)
Mean (SEM)	18.7 (4.1)	32.5 (6.8)	26.8 (4.4)
Body weight percentile	(n = 19)	(n = 29)	(n = 48)
Mean (SEM)	32.6 (7.1)	41.6 (7.4)	38.0 (5.3)

SD = standard deviation, SEM = standard error of the mean.

SED 患者に対する有効性所見の詳細を以下 3 つの表に示す。表 2.7.6-26、表 2.7.6-27、表 2.7.6-28。

表 2.7.6-26 有効性所見：尿中胆汁酸

尿中胆汁酸、n（%）	正常値	軽度	意義あり	顕著	P 値
治療経験なし（n = 22 名）					
ベースライン	6 (27)	2 (9)	8 (36)	6 (27)	
ベースライン後の最低効果	9 (41)	4 (18)	4 (18)	5 (23)	0.282
ベースライン後の最良効果	13 (59)	3 (14)	4 (18)	2 (9)	0.017
治療経験あり（n = 29 名）					
ベースライン	19 (66)	4 (14)	2 (7)	4 (14)	
最低効果	16 (55)	7 (24)	2 (7)	4 (14)	0.541
最良効果	26 (90)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0.030
単一酵素欠損（n=41）					
ベースライン	17 (41)	6 (15)	8 (20)	10 (24)	
ベースライン後の最低効果	17 (41)	11 (27)	4 (10)	9 (22)	0.668
ベースライン後の最良効果	30 (73)	4 (10)	4 (10)	3 (7)	0.003

表 2.7.6-27 有効性所見：身長、体重

	治療経験なし	治療経験あり	単一酵素欠損
身長パーセンタイル値の平均（SEM）			
例数	17	24	33
ベースライン	18.7 (4.1)	32.5 (6.8)	31.6 (5.1)
ベースライン後の最低効果	17.9 (4.2)	30.9 (6.2)	29.6 (4.7)
P 値	0.640	0.398	0.140
ベースライン後の最良効果	31.3 (6.2)	42.2 (6.8)	44.0 (5.2)
P 値	0.007	0.015	<0.001
体重パーセンタイル値の平均（SEM）			
例数	19	29	36
ベースライン	32.6 (7.1)	41.6 (7.4)	49.6 (5.9)
ベースライン後の最低効果	30.5 (7.3)	35.0 (6.8)	43.9 (5.6)
P 値	0.607	0.002	0.031
ベースライン後の最良効果	50.0 (7.9)	52.4 (7.6)	65.2 (5.4)
P 値	0.003	0.001	<0.001

SEM：平均値の標準誤差

表 2.7.6-28 有効性所見：血清ビリルビン、GGT、アルカリフォスファターゼ、プロトロンビン時間

	全体	治療経験なし	治療経験あり	単一酵素欠損
総血清ビリルビン値（mg/dL）の平均値（標準偏差）				
N	48	20	28	39
ベースライン	3.3 (7.7)	6.4 (10.9)	1.2 (2.7)	3.7 (8.4)
ベースライン値からベースライン最低効果値への変化量	0.3 (1.6)	0.2 (2.5)	0.3 (0.4)	0.3 (1.8)
ベースライン値からベースライン最良効果値への変化量	-0.9 (2.6)	-1.5 (2.9)	-0.6 (2.3)	-1.1 (2.8)
血清 GGT（U/L）の平均値（SD）				
N	42	15	27	34
ベースライン	38.8 (46.2)	48.7 (50.9)	33.3 (43.4)	30.2 (19.2)
ベースライン値からベースライン最低効果値への変化量	17.3 (53.2)	39.3 (86.0)	5.1 (6.5)	15.4 (53.6)
ベースライン値からベースライン最良効果値への変化量	-12.7 (29.2)	-23.0 (46.7)	-7.0 (8.8)	-9.4 (14.3)
血清アルカリフォスファターゼ（U/L）の平均値（SD）				
N	47	19	28	38
ベースライン	293.7 (207.7)	354.1 (275.6)	252.8 (136.4)	290.0 (223.4)
ベースライン値からベースライン最低効果値への変化量	45.9 (117.6)	15.3 (148.0)	66.6 (88.5)	28.7 (113.3)
ベースライン値からベースライン最良効果値への変化量	-82.4 (139.0)	-119.2 (196.2)	-57.5 (75.2)	-90.2 (151.3)
プロトロンビン時間（秒）の平均値（SD）				
N	45	18	27	36
ベースライン	15.4 (7.7)	17.3 (11.6)	14.1 (2.8)	15.6 (8.4)
ベースライン値からベースライン最低効果値への変化量	1.0 (2.7)	0.5 (1.7)	1.4 (3.2)	1.0 (2.8)
ベースライン値からベースライン最良効果値への変化量	-1.6 (2.4)	-2.1 (2.4)	-1.3 (2.3)	-1.8 (2.6)

2.7.6.2.7 (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。

- 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。

- 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。臨床、生化学、分子からみた IEBAS 患児 15 名の特徴を表 2.7.6-29 に示す。

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。

また、サウジアラビア人集団における乳児胆汁うっ滞の原因として IEBAS の存在が 2.7%を占めた。この数値は、シンシナティ小児病院で策定した国際的な検診プログラムでの値とほぼ同じである (Heubi, et al., 2007)。サウジアラビアの南西地域で症例集団が観察されたが、これはおそらく、この地域でいとこ結婚の率が高いことによるものと考えられる。また、サウジアラビアにおける血族結婚の割合はほぼ 60%であり、IEBAS は常染色体の劣性形質であることを考えるとこれは主要な危険因子となる。

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。

表 2.7.6-29 臨床、生化学、分子からみた胆汁酸合成障害患児 15 名の特徴

Family	Pt	Sex	Age*	Clinical presentation	GENE	Mutation	TBA level (upto 10 µmol/L)	TSB/D (<20 µmol/L)	ALT (<40 U/L)	GGT	INR†	Age at start of CA	Outcome (age)
A	1	M	3 mo	Cholestasis, rickets	*HSD3B7*	c.1039_1040del (p.Leu347Valfs*6)	4.4	78/56	220	39	1.4	3 y	Alive (11 y)
B	1	F	4 mo	Neonatal cholestasis	*HSD3B7*	Not done	6.3	20/18	69	17	1	2 y	Alive (10 y)
C	1	M	3 mo	Neonatal cholestasis	*HSD3B7*	c.45_46delAG (p.Gly17Leufs*26)	8.6	369/264	1094	66	2	6 mo	Died‡ (9 mo)
	2	M	8 y	Hepatomegaly; cirrhosis	*HSD3B7*	c.45_46delAG (p.Gly17Leufs*26)	5.8	11/5	48	15	1.3	8 y	Alive (16 y)
	3	F	1 mo	Neonatal cholestasis	*HSD3B7*	c.45_46delAG (p.Gly17Leufs*26)	<1	83/59	47	30	1.1	2 mo	Alive (6 y)
D	1	M	3 mo	Neonatal cholestasis	*AKR1D1*	c.940T > C (p.Trp314Arg)	8.3	345/254	1455	89	1.1	6 mo	Alive (5 y)
E	1	M	3 mo	Neonatal cholestasis	*HSD3B7*	c.65G > A (p.Gly22Glu); c.689A > G (p. Tyr230Cys)	5.6	285/247	552	49	3	5 mo	Liver transplant (7 mo)
	2	F	1.5 mo	Neonatal cholestasis	*HSD3B7*	c.65G > A (p.Gly22Glu); c.689A > G (p. Tyr230Cys)	1	160/145	279	30	1.2	2 mo	Alive (8 mo)
F	1	M	6 mo	Neonatal cholestasis	*HSD3B7*	c.45_46delAG (p.Gly17Leufs*26)	4.3	170/132	983	27	1.2	15 mo	Alive (5 y)
	2	M	2 mo	Neonatal cholestasis	*HSD3B7*	c.45_46delAG (p.Gly17Leufs*26)	<1	45/35	113	19	1	2	Alive (15 mo)
G	1§	M	10 mo	Hepatomegaly, rickets, steatorrhea, failure to thrive	*HSD3B7*	c.652C > T (p.Arg218Trp)	9	4.5/2.5	120	20	1.1	14 mo	Alive (4.5 y)
	2§	M	18 mo	Hepatomegaly; rickets	*HSD3B7*	c.652C > T (p.Arg218Trp)	4	9.5/5.4	46	19	1	20 mo	Alive (4.5 y)
H	1	F	1 mo	Neonatal cholestasis	*AKR1D1*	c.940T > C (p.Trp314Arg)	9	165/125	590	65	2.5	3 mo	Died‡ (4 mo)
	2	M	1.5 mo	Neonatal cholestasis	*AKR1D1*	c.940T > C (p.Trp314Arg)	8	95/85	198	37	1.2	2 mo	Died‖ (6 mo)
I	1	F	2 mo	Neonatal cholestasis	*PEX6*	c.1718C > G (p.Thr573Arg)	180	160/138	95	130	1.2	3.5 mo	Died (3 y)

AKR1D1 = Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase; ALT = alanine transaminase; GGT = gamma-glutamyl transferase; *HSD3B7* = 3β-hydroxy-Δ^5-C_{27}-steroid oxidoreductase; INR = international normalized ratio; TBA = total bile acid; TSB/D = total serum bilirubin/direct bilirubin.

*Age at presentation to our hospital.

†Cousins.

‡Died due to liver failure.

§INR just before start of cholic acid therapy.

‖Died due to heart failure secondary to cardiomyopathy.

2.7.6.3　外国人を含む 3β-HSD 欠損症患者を対象とした研究報告

2.7.6.3.1　(Subramaniam, et al., 2010) - Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism - 3β-hydroxy-Δ^5-C_{27}-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（うち男児 12 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。しかしながら、提示された情報では、本論文中のどの患者が他報でも報告された患者かを明確に判別することはできない。なお、この原著論文にはいくつか引用の明らかな誤りが認められ、本項では引用文献を訂正している。

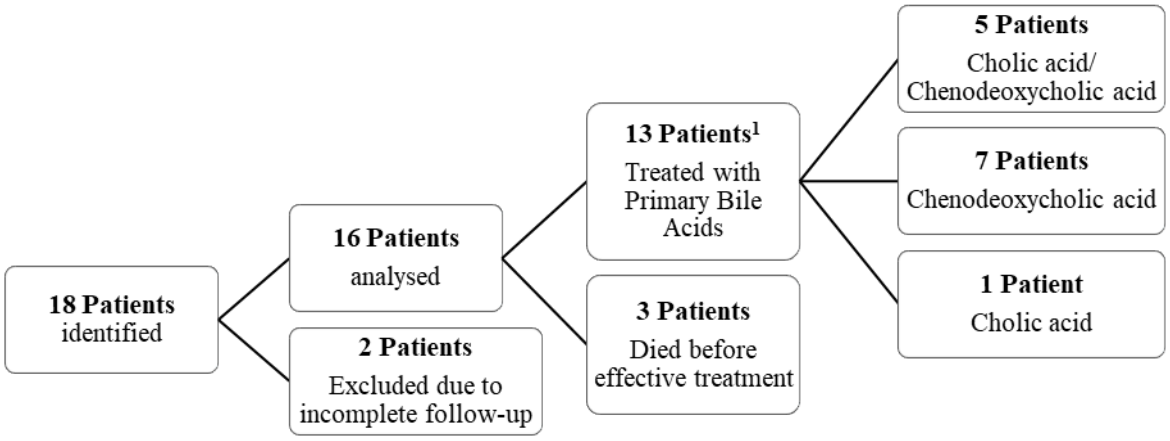
患者 18 名の診断時の年齢は 8 週齢から 11 歳（中央値 1.35 歳）であった。これらの患者は、Institute for Child Health の協力の下、キングスカレッジ病院（いずれもロンドン）の小児肝疾患診療部門で検査及び治療を受けた。18 名中の 6 名が女性、12 名が男性であった。英国外の患者 2 名は、追跡データが不十分なため研究から除外された。6 名が白人、6 名がアラブ人、4 名がアジア人であった。血縁関係が 6 家族（アラブ人 2 家族、アジア人 2 家族、レバノン人 1 家族、トルコ人 1 家族）に認められた。発表されたデータからは、人種・民族別の治療内容は確認不可能であった。

各児の診断は、高速原子衝撃質量分析法（FAB-MS）又はエレクトロスプレータンデム質量分析法による尿中胆汁酸分析と血漿中胆汁酸分析によって確立された。生化学的分析はロンドンの Institute of Child Health で実施された。適切な検査により、解剖、遺伝、代謝又は感染症に関係する肝疾患の他の原因が除外された。肝生検組織の診断はキングスカレッジ及びグレート・オーモンド・ストリート病院で行われた。

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)。

本研究に組み入れられた患者の内訳を図 2.7.6-15 に示す。

図 2.7.6-15 患者と治療法の内訳



報告された患者の内訳を図示した。1 1 名が追跡不能となり、この患者の治療法は示されていない。

有症候患児 14 名（男児 10 名）の初診時年齢中央値は 8 週齢（範囲：2～36 週齢）であった。主要な症候として、新生児胆汁うっ滞（n=11）、くる病［n=8；うち 1 名では併せて低カルシウム血症性テタニー、発作及び正常なアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値を認めた］、肝腫大（n=7）、そう痒症（n=3）、脂肪便及び成長障害（n=3）がみられた。血清 GGT 値は 8 名で記録されており、その中央値は 20 IU/L（範囲：11～53 IU/L、正常値：<55 IU/L）であった。初期にそう痒症が報告された 3 名とそれ以外の患者との間に、胆汁酸プロファイルの相違は認められなかった。

血清 25-OH ビタミン D の低値が 10 名で認められ、うち 8 名が血清ビタミン E の低値、6 名が血清ビタミン A の低値を併せて示した。肝臓の組織学的検査により、巨大肝細胞及び肝細胞の配列不整が全患者で観察されたほか、胆汁うっ滞が 11 名、架橋線維化が 6 名、小結節性肝硬変が 1 名、脂肪化が 1 名、小葉及び門脈域の活動性炎症が 1 名に認められた。

4 名の有症候患児において、そう痒症の発現遅延が認められた。そのうち 1 名は新生児胆汁うっ滞を呈していたが、両親が肝生検に同意せず、追跡不能となり、その後 2.75 歳時に再診した。再診時に軽度の黄疸、トランスアミナーゼの軽度高値［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）57 IU/L、ALT 56 IU/L、正常値：< 50 IU/L］、そう痒症、肝腫大、くる病を認められた。治療は 4.3 歳時まで開始されなかった (Clayton, et al., 1987), (Ichimiya, et al., 1990), (Ichimiya, et al., 1991)。別の 1 名は新生児黄疸を呈し、7 カ月齢時の初診時にくる病がみられ、その後 3.3 歳時にそう痒症、脂肪便、肝腫大、トランスアミナーゼ高値（AST 87 IU/L、ALT 114 IU/L）を認められた (Akobeng, et al., 1999)。また別の 1 名は、9 カ月齢時に肋骨骨折及び重度のくる病を認められ、後発の症状として間欠性黄疸、脂肪便、成長障害、肝腫大、トランスアミナーゼ高値（ALT 95 IU/L）が 3 歳時に確認された (Akobeng, et al., 1999)。もう 1 名は新生児黄疸が 2 歳までに消退したが、3 歳の再診時に肝脾腫大、ばち状指、手掌紅斑、脾機能亢進といった慢性肝疾患の臨床徴候を認め、その後 8 歳時に上部消化管出血を来し、食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法を必要とした。この男児では最終的に 11 歳時に診断が下り、CA の補充療法が開始された。

診断時点で 2 名の同胞が無症状であった。1 名は新生児黄疸を家族スクリーニングで発見されたが、9 カ月齢までに消退した。この女児は、3 歳時の検査で肝障害の血清生化学的マーカー（AST、GGT、ビリルビン、アルカリフォスファターゼ）は正常であったが、血清 25-OH ビタミン D が低値（6.8 mg/L、正常値：10～42 mg/L）を示した。もう 1 名は 8 週齢時にスクリーニングを受け、無症候で肝生化学マーカーも正常であった。

有症候患児 14 名中、10 名が血清 25-OH ビタミン D の低値を示した（中央値 3 mg/L、範囲：0.6～8 mg/L）。そのうち 1 名は家族スクリーニングで診断を下され、8 名はくる病の臨床的特徴を認められた。ビタミン D 低値を示した 10 名のうち、8 名が血清ビタミン E の低値（中央値 1.4 mmol/L、範囲：1～6.4 mmol/L、正常値：6～105 mmol/L）、6 名がビタミン A の低値（中央値 0.2 mmol/L、範囲：0～0.35 mmol/L、正常値：0.5～4.5 mmol/L）を併せて示した（表 2.7.6-30）。ビタミン E 欠乏症の患児において、血清コレステロールの中央値は 4.0 mmol/L（範囲：1.9～5.1 mmol/L）、血清トリグリセリドの中央値 1.2 mmol/L（範囲：0.77～1.7 mmol/L）であった。プロトロンビン時間延長（中央値 18 秒、範囲：15～34.4 秒、正常値：11～14 秒）が 6 名で記録されたが、いずれもビタミン K の非経口投与後に正常化した。

表 2.7.6-30 3β-HSD 欠損症患者における治療前及び治療中の生化学的パラメータ

	中央値（範囲） 投与前	中央値（範囲） 投与時	奏効までの期間 （月）*
ビリルビン	110 mmol/L (41–335)	5 mmol/L (4–17)	3 (範囲 1–16)
AST	157 IU/L (55–542)	46 IU/L (41–52)	2.5 (範囲 1–45)
25-OH ビタミン D (正常範囲 10–42 mg/L)	3.0 mg/L (0–6.8)	18.2 mg/L (13.4–46.3)	8.5 (範囲 2–33)
ビタミン E (正常範囲 6–105 mmol/L)	1.4 mmol/L (0–6.4)	22.0 mmol/L (18.2–176.5)	9.5 (範囲 2–16)
ビタミン A (正常範囲 0.5–4.5 mmol/L)	0.2 mmol/L (0–0.35)	1.1 mmol/L (1–1.8)	9 (範囲 2–16)
血清ビタミン D 低値例におけるアルカリフォスファターゼ	1230 IU/L (297–4515)	265 IU/L (168–374)	8 (範囲 4–31)

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、*治療を開始してから生化学マーカーが正常化するまでの期間の中央値

経皮的肝生検が 12 名で施行され、生検時年齢の中央値は 30 週齢（範囲：6 週齢～3.5 歳）であった。全例で認められた病理組織学的所見は、肝細胞の広範な配列不整及び壊死、巨細胞化、髄外造血島、及び胆管増殖の欠如であった。このほか、細胞質及び毛細胆管の胆汁うっ滞（n=11）、中等度の門脈域間線維化（n=6）、脂肪化（n=1）、小結節性肝硬変（n=2）、門脈域及び小葉の活動性炎症（n=2）が認められた（図 2.7.6-16A 及び図 2.7.6-17A）。

そう痒症がみられた患児 3 例中の 2 名とその親に皮膚生検が行われた。患児の皮膚線維芽細胞に 3β-HSD 酵素の活性のないことが示され、診断が確定された。両患児の親では同酵素の低い活性が認められた。

5 名が CA（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、CA 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］。

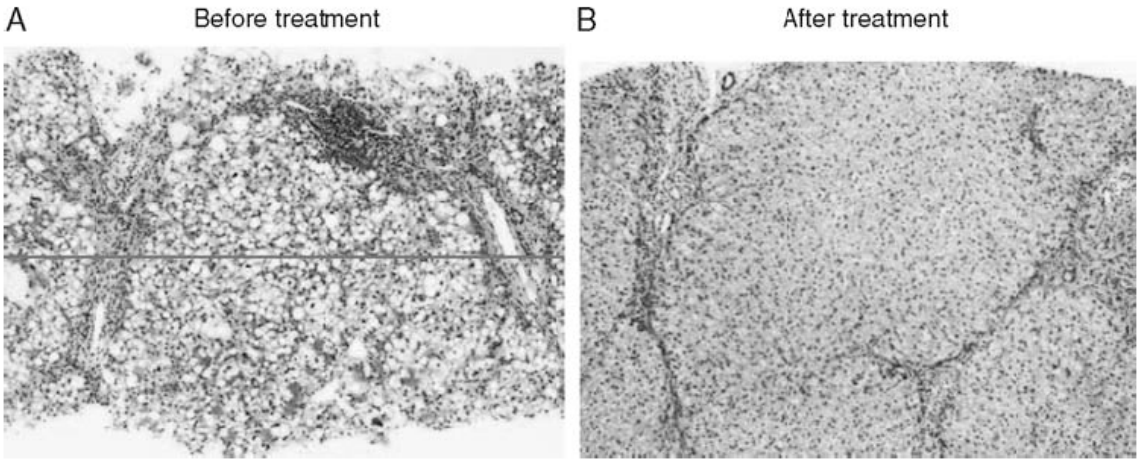
血清及び尿中胆汁酸プロファイルの定期的なモニタリングが生存患児 13 名中の 12 例で治療開始後 6 及び 12 週時、その後年 1 回行われ、異常胆汁酸の消失を基準として補充胆汁酸の用量が調整された。中央値で 3 カ月間（範囲：1～11 カ月）の治療後、全例で異常胆汁酸の消失が認められた。治療を開始してから生化学マーカーが正常化するまでの期間の中央値を表 2.7.6-30 に示す。

治療を受けた患者のうち、4 例が治療開始後中央値で 6 カ月（範囲：4～8 カ月）時点に追跡肝生検を施行された。追跡生検の結果、肝実質の炎症軽減及び巨大肝細胞の減少を認め、重要な組織学的改善が示された（図 2.7.6-16B 及び図 2.7.6-17B）。

遠隔期の症状発現がみられた 4 名（1 名は CA のみで治療され、他の 3 名の治療に関する詳細な情報は入手不能）はいずれも、一次胆汁酸補充療法下で経過良好であった。

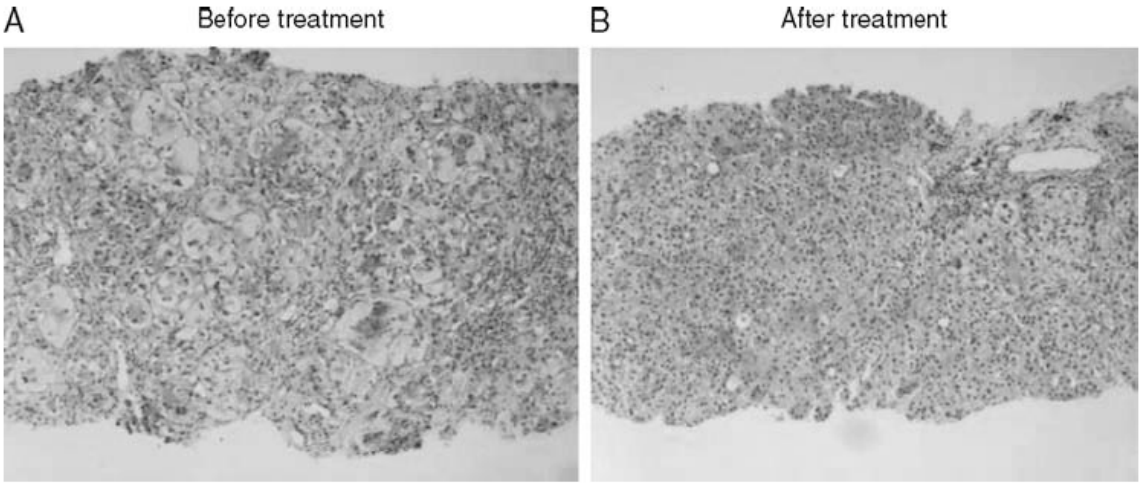
治療を受けて生存している 13 名中の 12 名は、中央値で 3.5 年間（範囲：1～17 年間）の追跡後、健康であり肝疾患又は可溶性ビタミン欠乏症の臨床徴候はみられない。神経毒性はいずれの患者にも認められなかった。1 名が追跡不能となった。変異解析を受けた患児はいなかった。

図 2.7.6-16 一次胆汁酸療法の実施前及び実施後の経皮的肝生検



（A）診断時の経皮的肝生検により、巨細胞性肝炎並びに門脈域周囲の架橋線維化、門脈域の拡張、胆汁うっ滞、著明な脂肪化が示された（ヘマトキシリン・エオシン染色、原倍率 ×250）。（B）追跡肝生検では、架橋線維化とともに軽度の炎症を伴う線維性隔壁を認めた。治療前生検とは対照的に、巨細胞、胆汁っ体、脂肪化はみられない（ヘマトキシリン・エオシン染色、原倍率 ×250）。

図 2.7.6-17 一次胆汁酸療法の実施前及び実施後の経皮的肝生検



（A）初診時の経皮的肝生検により、高度の巨細胞形成、活動性炎症、広範な肝壊死が示された（ヘマトキシリン・エオシン染色、原倍率 ×250）。（B）追跡肝生検では、治療前生検と比較して炎症及び巨細胞が減少していた（ヘマトキシリン・エオシン染色、原倍率 ×250）。

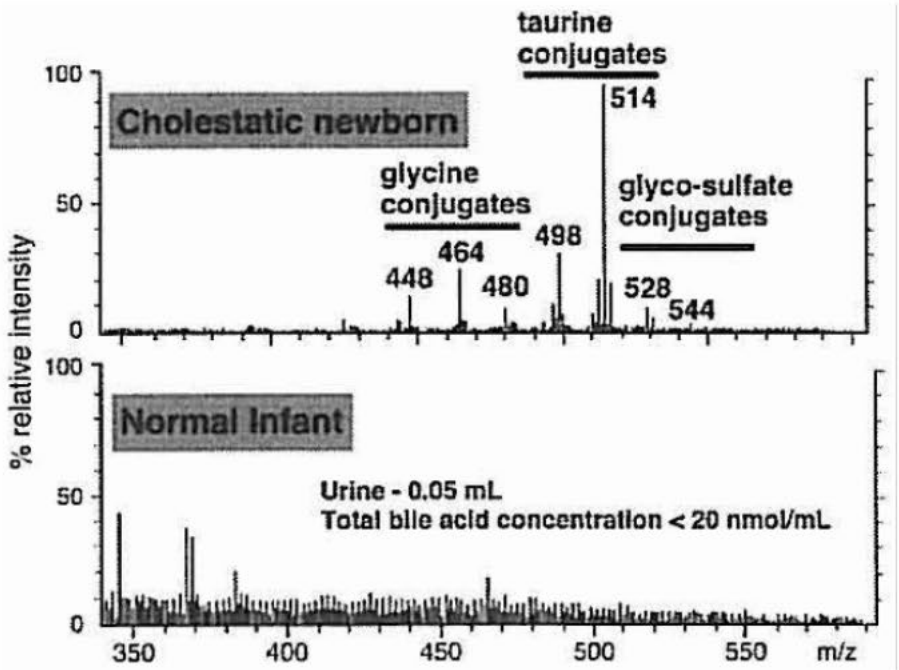
著者らは、3β-HSD 欠損症における胆汁酸補充療法が、治療開始後 1 年以内に、症状、肝障害の生化学マーカー、血清ビタミン A、D 及び E 濃度並びに組織学的特徴に劇的な改善をもたらしたと結論している。著者らは、胆汁酸塩プールの正常化には両方の一次胆汁酸が必要であったとする一方、患者に行われた治療法のばらつきに、CA の入手可能性の問題や CDCA の液剤の欠如が関係していたと述べている。付言すべきこととして、著者らによれば、本研究は家族スクリーニングで発見され、胆汁酸補充療法を受けた 3β-HSD 欠損症の無症候性同胞患者について報告した初の研究である。

2.7.6.3.2 (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。

著者らは、先天性胆汁酸合成異常症の診断という観点から、1980 年代初頭に胆汁酸合成障害の発見及び同疾患の診断に FAB-MS が適用されたことが大きな利点となっていることを強調している。健常な成人及び小児では、尿中の胆汁酸排泄量が比較的少なく（20 μmol/L 未満）、FAB-MS では胆汁酸の検出感度が十分ではない（図 2.7.6-18）。しかし、胆汁うっ滞性肝疾患では、尿中胆汁酸排泄量が大幅に増加した場合に FAB-MS によって胆汁酸が容易に検出される。このイオン化法では位置異性体又は立体異性体を区別できないことから、生化学的欠損の疑いに対する確証的根拠を得るには、精密さの上回る GC-MS 法又はエレクトロスプレーイオン化質量分析（ESI-MS）法が必要になるといえる。

図 2.7.6-18 健常な乳児及び一次胆汁酸合成が損なわれていない胆汁うっ滞性肝疾患患者の尿から得られた典型的な陰イオン化 FAB-MS スペクトル



一連のイオン（m/z 448、464、480、498、514、528 及び 530）はそれぞれ、ジヒドロキシコラン酸、トリヒドロキシコラン酸及びテトラヒドロキシコラン酸（C24 胆汁酸）のグリシン抱合体、タウリン抱合体及び硫酸抱合体の負電荷分子種に該当する。

実際の現場では、患者が採尿時に UDCA を投与されていると一次胆汁酸合成欠損の可能性が見落とされることがある。UDCA 及びその代謝産物のイオンは抱合型 CDCA と同じである。このため、残存する UDCA 及びその代謝産物がウォッシュアウトできるよう治療を少なくとも 5 日間一時的に中止することが推奨される。

治療に関しては、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って胆汁酸合成障害患者の長期生存及び臨床的改善が可能となる。一次胆汁酸に該当する CA 及び CDCA の経口投与によって上記目標が達成できることが示されている。経口投与する用量は 10～15 mg/kg b.w./日であるが、用量は FAB-MS 分析で測定した尿中の非定型代謝産物の減少又は消失に基づいて生化学的反応と照らして症例毎に漸増する。しかし、UDCA の利胆機能が 3β-HSD 患者の一部に一時的な利益をもたらすことが示されたとしても、UDCA では内因性胆汁酸合成がダウンレギュレートされず、非定型で肝毒性の可能性のある胆汁酸中間体及びその代謝産物の合成を継続的に阻害することができないため、UDCA の長期有効性は限定的だろう。

非定型胆汁酸代謝産物の割合を減少させる点での CA 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、CA を単独で投与した場合に最大となる。経口 CA 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。

治療期間が最長の 12 年超にわたる患者に、CA の使用に伴う有害な副作用は認められていない。

著者らは、経口 CA 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、CA 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。

2.7.6.3.3　(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 CA の投与が奏効した。

1)　患者 1、2：通常とは異なる難治性ビタミン D 欠乏性くる病と FTT の臨床像がみられた双生児

- 臨床的特徴

第 1 児は、ヒスパニック系の 6 カ月女児で、RS ウイルス細気管支炎と低カルシウム血症により地域病院を受診した。身体診察によると、大泉門の開大、手関節の拡大、肋軟骨接合部の突出が強くみられた。体重が 4 kg（5 パーセンタイル未満）、血清カルシウム濃度が 7.7 mg/dL、血清リンが 1.4 mg/dL、PTH が 510 pg/mL と高値であり、25OHD が検出不能であった。

また、その双生児の妹は、FTT がみられ（体重 4.9 kg）、カルシウムの低値（血清カルシウム 7.7 mg/dL）、リンの低値（血清リン 1.4 mg/dL）を認め、25OHD が検出不能であった。いずれの例も骨格検査でくる病性の変化が認められた。満期産であったが、在胎期間に比して小さく、出生時体重は 2.2 kg と 1.8 kg であった。

母乳に加えて Similac Advance というミルク製剤を多く与えた。検査を要する遷延性新生児黄疸の既往歴はなかった。くる病や代謝性骨疾患の家族歴はなかった。両親はグアテマラ出身であり、お互いの血縁関係はなかった。母親に対する出産前の妊婦検診は行われておらず、妊娠中にビタミンのサプリメントを摂取することはなかった。

いずれの小児に対してもまず、経口カルシウム剤 100 mg/kg/日の 1 日 4 回投与と、エルゴカルシフェロール 800 IU の連日投与を行った。その後も患児にくる病が続いていたため、大学病院でビタミン D を 1 日 2000 IU に増量した。さらに、粉ミルクとステージ 2 の離乳食を与えたものの、双生児患者の身長と体重は十分に伸びなかった。

いずれの例にも軽度の筋緊張低下と運動能力発達の遅延を認めた。無胆汁便、黄疸、暗色尿、そう痒症が親から報告されることはなかった。肝腫大もなかった。トランスアミナーゼは断続的に上昇したが、正常値上限の 2 倍未満であった。ビタミン D 欠乏症が持続したため、各来院時にビタミン D の経口投与量を増やした。FTT が重度であり、ビタミン D とカルシウムの大量投与が奏効しない難治性ビタミン D 欠乏性くる病があることと、肝酵素の軽度上昇がみられることを考慮し、肝胆道系障害を疑った。双生児患者の血清検査によるプレアルブミン、アルブミン、アンモニア、GGT 値、セリアック病用パネルに加えて、MMa-1 遺伝子の表現型、B 型及び

C 型肝炎検査パネル、脂質プロファイル、糞便エラスターゼは正常であった。便中の脂肪検査と定性的な脂肪検査の結果は得られなかった。

両患児とも血清ビリルビンが緩徐に上昇し、生後 15 カ月に至るまでに強膜の黄疸と肝腫大を発症した。また、この時点で哺乳不耐性と無胆汁便がみられた。いずれの患児でも運動発達の遅滞がみられ、歩行開始に至らなかった。臨床検査評価によると、血清中脂溶性ビタミンの低値［ビタミン A が 16 mg/dL（正常値 20～43 mg/dL）、ビタミン E が 0.2 mg/L（正常値 2.9～16.6 mg/L）、ビタミン K が 1.72 pg/mL（正常値 80～160 pg/mL）］がみられた。また、プロトロンビン時間（PT、17.8 秒と 17.6 秒）、部分トロンボプラスチン時間（42.0 秒と 43.1 秒）、国際標準比（INR、いずれも 1.4）が高値であった。血清中の亜鉛、銅、ビタミン B12 濃度は正常であった。腹部超音波検査では、軽度な肝腫大がみられたが、限局性肝病変や肝内の胆管拡張はなかった。

その後の評価によると、いずれの患児も血清中の胆汁酸は正常であるものの、尿中の胆汁酸プロファイルが異常であり、3β-HSD 欠損症のバイオマーカーとして特徴的な非生理的な胆汁酸がみられた。ガスクロマトグラフィー／MS で血漿を分析したところ、CA と CDCA 濃度が非常に低く、また 3b,7a-dihydroxy-5-cholenoic acid と 3b,7a,12a-trihydroxy-5-cholenoic acid の濃度が高かった。新生児並びに成人用の胆汁うっ滞遺伝子パネル検査によって、ホモ接合性の病原性ヌクレオチド変異体である c.890delT が確認された。これはこれまで報告されていないものであった。

- 治療時の臨床経過

3β-HSD 欠損を診断する前に、高用量のビタミン D（エルゴカルシフェロール 50,000 IU/日）と経口カルシウム剤（100 mg/kg/日）に加えて、UDCA（15 mg/kg/日）、ビタミン K（2.5 mg/日）、ビタミン A、ビタミン E を経口投与した。

その後両患児とも、3β HSD 欠乏症確定診断時（16 カ月齢時点）に CA を 10 mg/kg で投与したところ、3 カ月以内に血清アミノトランスフェラーゼ、凝固障害、脂溶性ビタミン欠乏症が正常に回復した。両親の報告によると、双生児患児はコール酸を開始してから 1 カ月以内に歩行を開始したとのことであった。

2)　患者 3、4

3β HSD 欠損症患者 1 と 2 が診断された後、そのいとこである 2 名に関する情報が得られた。

患者 3 は 23 カ月齢時点で FTT がみられ、体重が 1 パーセンタイル値を下回っていた。また下痢、硬い肝腫大、PT の延長がみられた。当該例では、肝生検によって胆汁うっ滞と門脈の線維化がみられた。また、血清総ビリルビンが 1.8 mg/dL、直接ビリルビンが 1.2 mg/dL、GGT が 19 U/L、アラニントランスアミナーゼ（ALT）が 66 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが 65 U/L、PT が 17 秒、INR が 1.3 であった。骨格検査によってくる病の所見を得ることはなかった。生後 24 カ月時に実施した尿中 FAB-MS では、3β HSD 欠損症に一致する所見が認められた。CA 投与が奏効し、体重の増加と臨床検査値異常の回復が認められた。

患者 4 は患者 3 の同胞であり、患者 3 が診断された後に検査を行った。患者の体重は 1 パーセンタイル以下であり、超音波所見から脂肪肝がみられた。また、総血清ビリルビンが 1.0

mg/dL、直接ビリルビンが 0.6 mg/dL、GGT 値が正常、ALT が 120 U/L、PT が 17.2 秒、INR が 1.3 であった。また、CA 投与に対し良好な効果が得られた。

これらの患者では、筋緊張低下や発達遅滞がなかった。

体重（12 歳時）は、患者 3 で 50 パーセンタイル、患者 4 で 67 パーセンタイルとなっていた。

2.7.6.4 外国人を含む Δ4-3-oxoR 欠損症患者を対象とした研究報告

2.7.6.4.1 (Gonzales, et al., 2004) - SRD5B1 (AKR1D1) gene analysis in Δ4-3-oxosteroid 5β-reductase deficiency: evidence for primary genetic defect

この原著論文は、2 名（双子）の Δ4-3-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-Δ4 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。著者らは、3-oxo-Δ4 胆汁酸が尿中総胆汁酸の 70%超を占め、またアロ型胆汁酸が検出されたことから、Δ4-3-oxoR の遺伝的欠損が考えられると判断した。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。

2.7.6.4.2 (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。胆汁酸の分析には液体二次イオン化質量分析法及びガスクロマトグラフィー質量分析法を用いた。

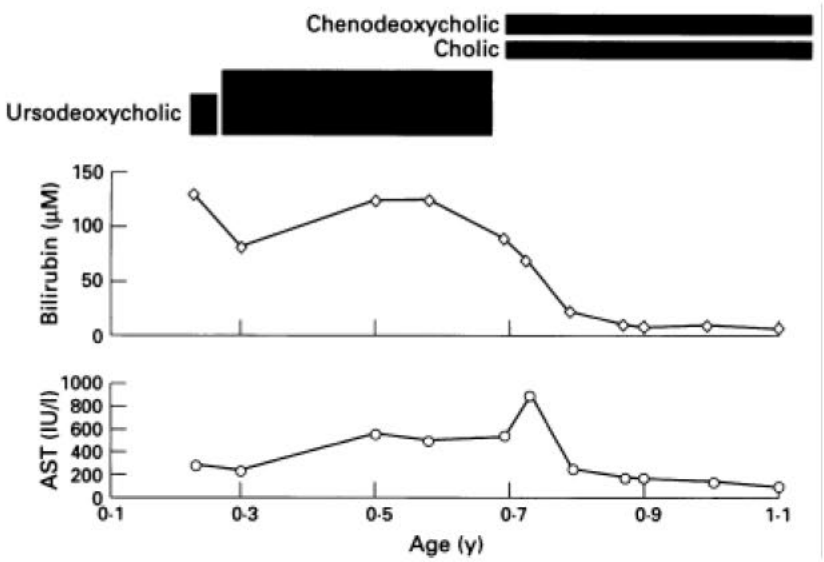
本患者は、血縁関係にないサルディニア島出身者同士の娘であり、生後 3 週に発熱、著明な黄疸、傾眠を呈した。肝機能検査ではトランスアミナーゼ及びビリルビンが高度に上昇していた（表 2.7.6-31）。その後、肝機能検査値は改善したが、脂肪便とともに胆汁うっ滞が遷延し、成長障害及び臨床的くる病がみられた。3 カ月齢時には、このビタミン D 欠乏症に加えてビタミン E が低値を示したが、ビタミン A は正常であった。血清フェリチンの高値が認められた。4 カ月齢時の肝生検により、多数の巨細胞化による肝細胞索の不整並びに顆粒球の集積した壊死巣が認められた。門脈空隙のサイズ及び形状は正常で、小葉間胆管は常に観察可能であった。一部の門脈域にリンパ球が浸潤しており、一部の胆管上皮細胞が空胞化を来していた。肝実質は相当な大滴性脂肪変性及び胆汁色素沈着を呈していた。ヘモジデリンの顆粒がほぼクッパー細胞に限局して認められた。

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（図 2.7.6-19 に基づくと約 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）。

0.69 歳（8.3 カ月齢）時に、患者はなお黄疸を呈しており、フェリチン高値並びに肝腫大もみられた。凝固パラメータは正常化したが、肝機能検査値は依然高水準にあった（表 2.7.6-31）。腹部超音波検査により肝腫大が示された。肝生検では、組織構造は保たれていたが、多数の巨大肝細胞を伴う小葉の不整が観察され、胆汁うっ滞領域の周囲を中心に顆粒球の浸潤がみられた。門脈域に多数の好中球を含む炎症細胞が浸潤しており、門脈域周囲の線維化が認められた。高度の脂肪化がみられたが、鉄沈着は認めなかった。こうした所見は巨細胞性肝炎の像に一致するものであった。総合すると、肝生検の結果、UDCA 治療期間中の改善を示す証拠は認められず、線維化の進行が示された。

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。脂肪便は解消し、体重増加の遅れが飛躍的に挽回された結果、1 歳時の体重は 3 パーセンタイル値を示した。トランスアミナーゼとは対照的に、GGT は治療の最初の 2 カ月間を通じて上昇を続け、225 IU/L の最高値に達したが、その後正常範囲内まで低下した。1.1 歳時点で、患者に症状はみられず、肝機能検査値は（アルカリフォスファターゼの軽微上昇を例外として）正常であった。1.4 歳時には、患者の身長及び体重は 3 パーセンタイル値を上回った。

図 2.7.6-19 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 1 名のウルソデオキシコール酸治療及びコール酸＋ケノデオキシコール酸併用療法に対する反応



ウルソデオキシコール酸：12 mg/kg/日を経て 20 mg/kg/日
コール酸とケノデオキシコール酸の併用：それぞれ 8 mg/kg/日

表 2.7.6-31 Δ^4-3-oxoR 欠損症患者 1 名（MS）の肝機能検査値

項目	3 週齢	0.69 歳 UDCA	1.1 歳 CA＋CDCA	正常範囲
総ビリルビン（μmol/L）	316	88	正常値	5-17
抱合型ビリルビン（μmol/L）	145	35	正常値	1-5
ALT (IU/L)	1123	252	正常値	5-45
AST（IU/L）	2279	511	正常値	20-60
GGT	102	36	正常値	5-51
プロトロンビン時間（秒）	15.4	正常値*	報告なし	12

*患者はビタミン K サプリメントの投与を受けた。

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 Δ^4-3-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。

2.7.6.4.3　(Lemonde, et al., 2003) - Mutations in SRD5B1 (AKR1D1), the gene encoding Δ^4-3-oxosteroid 5β-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy

この原著論文は、Δ^4-3-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。本研究の目的は、遺伝的な Δ^4-3-oxoR 欠損症の有力な候補である患者において AKR1D1 遺伝子の変異を同定することにあった。

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-Δ^4 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。AKR1D1 に検出されたすべての塩基置換について、患者の親及び同胞並びに人種・民族を一致させた対照被験者 50 名において検索が行われた。

患者 3 名の症例履歴が記述されている。サルディニア人の患者 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）。変異解析により、AKR1D1 遺伝子に Pro198Leu アミノ酸置換を生じるホモ接合性ミスセンス点変異が検出された。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。

表 2.7.6-32 SRD5B1 遺伝子に Δ⁴-3-oxoR 欠損症の原因変異を有する小児におけるコール酸及びケノデオキシコール酸並びにそれらの 3-oxo-Δ⁴ 類似体の血漿中濃度（μmol/L）

胆汁酸	患者 MS[a]（8 カ月齢）	患者 BH[a]（2.5 カ月齢）	患者 RM[b]（4 週齢）	健康乳児	胆汁うっ滞の乳児
コール酸	<0.05	0.26	0.4～6.7	4.0	4.7～403
ケノデオキシコール酸	<0.05	<0.05	0.9	0.2～12.7	13.4～181
7α-hydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid	1.9	6.7	2.1	<0.05	0～6.5
7α,12α-dihydroxy-3-oxo-4-cholenoic acid	2.1	7.6	2.9	<0.05	0～4.4

a 酵素的脱抱合処理後にガスクロマトグラフィー質量分析により測定。
b エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析法により測定。異性体の干渉により、コール酸及びケノデオキシコール酸濃度を過大評価している可能性がある。

患者 BH（男性）は、健康なパキスタン人のいとこ同士の第 1 子であった。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）、ビタミン A、D 及び E は低値、アルカリフォスファターゼは高度高値を示した。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。HIDA スキャンでは放射性トレーサーの消化管内排泄を認めなかった。肝生検では組織構造は保たれていた。門脈域に胆管増殖がみられたが、細胆管の胆栓形成は認められなかった。実質細胞は著明な巨細胞化とともに細胞内胆汁色素沈着を呈し、単独の壊死肝細胞が散見された。こうした所見は巨細胞性肝炎の像に一致するものであったが、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）。変異解析により、AKR1D1 遺伝子のエクソン 5 にフレームシフトを生じるホモ接合性一塩基対欠失と未成熟終止コドンが検出された。

表 2.7.6-33 患者 BH の肝機能検査値

項目	8 週齢	CA＋CDCA 開始前	CA＋CDCA 開始 6 週	正常値
総ビリルビン (μmol/L)	160	446	117	
抱合型ビリルビン (μmol/L)	82	n.d.	n.d.	
ALT (IU/L)	333	1702	184	5–45
GGT	正常値	103 （正常値：20～155）	243 （正常値：10～100）	
プロトロンビン時間 (秒)	28	19[a]	13[a]	12–16

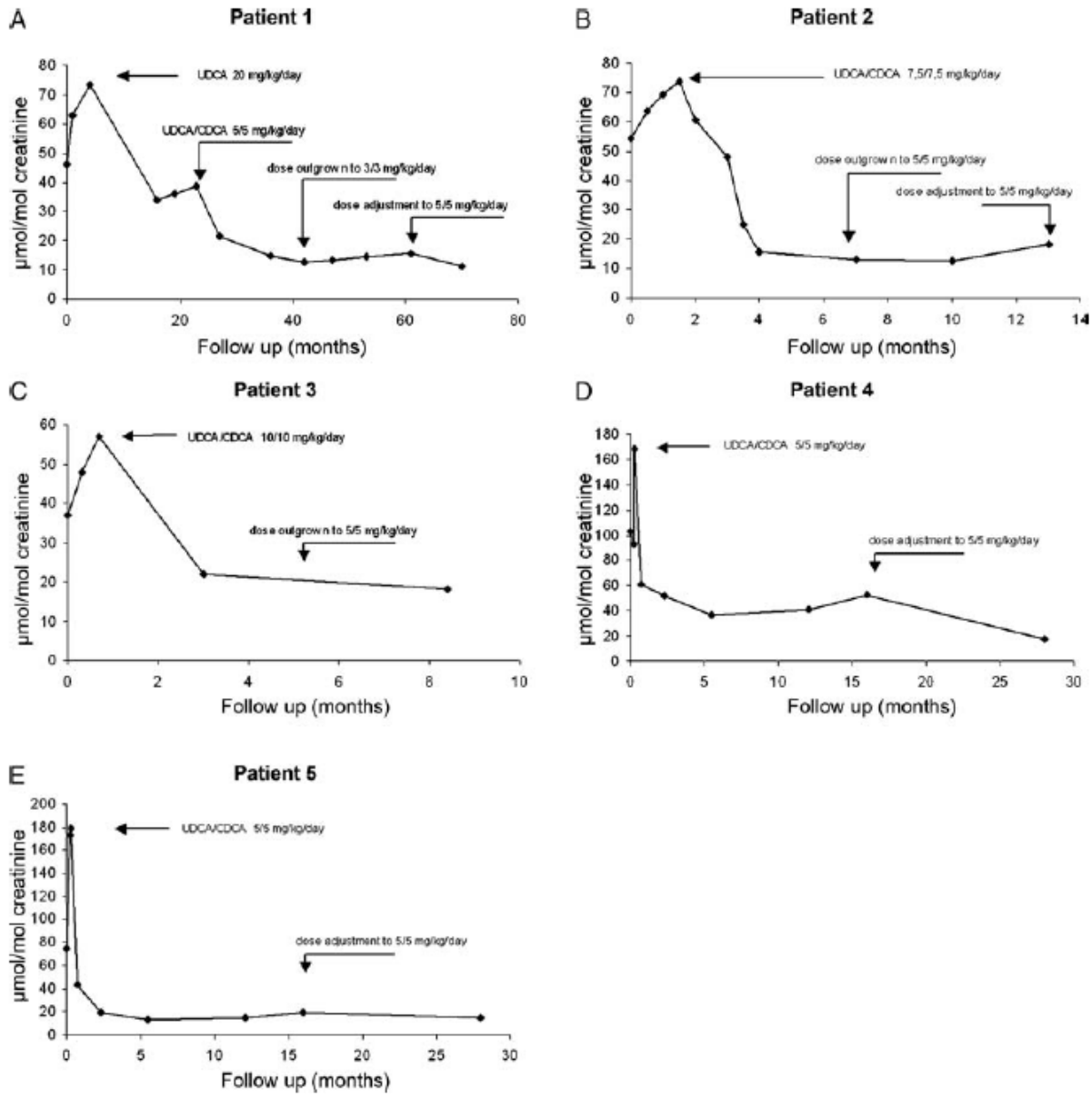
a ビタミン K の非経口投与後。CA：コール酸、CDCA：ケノデオキシコール酸、n.d.：測定せず

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、表 2.7.6-32）。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（ただし IgM 検査及び免疫蛍光染色法による抗原検査は陰性）。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、スリランカ人のいとこ同士の第 2 子であった。第 1 子は窒息性胸郭異形成及び両側腎臓の嚢胞性形成異常のために生後 4 カ月で死亡した。RM は在胎 43 週で出生し、母乳栄養を受けた。新生児黄疸のため生後 3～6 日に光線療法が行われたが、2 週齢時に黄疸が再発し、同時に白色便及び濃色尿がみられた。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）。ただし、検出に用いられた方法はアロ型胆汁酸などの異性体化合物を区別できるものではないため、コール酸及び CDCA の真の濃度はこれより低かった可能性がある。6 週齢時には肝機能は有意に悪化していた（国際標準比 2.0、aPTT 0.190 秒、ビリルビン 365 μmol/L、ALT 785 IU/L）。変異解析により、AKR1D1 遺伝子に Leu106Phe アミノ酸置換を生じるホモ接合性ミスセンス変異（385 C>T）が検出された。

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。

図 2.7.6-20 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

著者らは、3β-HSD 欠損症の発症年齢、臨床パターン及び肝疾患の重症度は様々に異なりうると述べている。診断は時として困難である。本論文に記述された 5 例の症例のうち、1 例は新生児巨細胞性肝炎として発症し、2 例は家族スクリーニングで発見され、1 例は胆汁性肝硬変として発症し、1 例は原因不明肝硬変の臨床的及び組織学的特徴を示した。新生児胆汁うっ滞症、GGT 低値及び血清胆汁酸低値を示す小児では、診断はかなり容易に下しうるが、患者 4 のように年齢が高く、往々にして胆汁性肝硬変まで進行する患者の場合、診断は容易ならざる場合がある。本症例集積研究の患者 5 のように、非胆汁うっ滞性肝硬変を呈する症例では、診断の手がかりはさらに少ない。こうした患者では、LC-MS/MS による尿中胆汁酸プロファイル分析のみが診断を保証する。

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。この理由から CDCA 単独療法を行う患者では、本疾患の追跡期間を通して異常代謝成分を測定することが強く勧められる。胆汁酸の毒性を考慮して、胆汁酸の用量は 3β-HSD 欠損症において肝障害を引き起こす代謝経路を抑制するのに必要な最小限の量に調整するべきであり、そのためには胆汁酸合成経路活性のマーカー代謝物である尿中 3β-D-OH-5C に対する効果をモニターする必要がある。

本論文の著者らは尿中 3β-D-OH-5C の正常値を 20 µmol/mmol Cr 未満と定義しているが、他の研究ではコール酸単独療法下において、この代謝成分は治療開始 5 年後で 2 µmol/mmol Cr 未満、長期治療後では 0.2 µmol/mmol Cr 未満（多くの場合で検出不能）であった (Gonzales , et al., 2009)ことを留意すべきである。

2.7.6.5　外国人を含む CTX を対象とした研究報告

2.7.6.5.1　(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 CA 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。

- 臨床的特徴

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（表 2.7.6-34）。

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。

表 2.7.6-34 オランダにおける CTX 患者の臨床所見

No.	Patient	Date of birth	Sex	deb	epi	cat	cer	pyr	xan	CT	EEG	Treated with	EEG impr
1	OH	1940	f	+	−	+	+	+	+	+	+	UDC/CDC/C	+
2	AH	1942	m	+	−	+	+	+	+	−	+	CDC	*
3	JH	1946	m	+	+	+	+	+	−	+	+	CDC/C	*
4	GW	1940	m	+	+	+	+	+	+	+	+	CDC/C	?
5	TW	1944	m	−	−	+	+	+	+	−	+	CDC	?
6	FW	1950	m	+	+	+	+	+	−	−	+	CDC/C	?
7	PM	1939	m	+	−	+	−	+	+	+	+		
8	LM	1940	m	+	−	+	−	+	+	+	+	CDC	+
9	CM	1947	f	+	−	+	+	+	+	+	+	CDC	+
10	HB	1936	m	+	+	+	+	+	+	+	+	CDC	+
11	PB	1939	f	+	−	+	+	−	+	?	+		
12	MGB	1947	f	−	−	−	−	−	−	?	?		
13	AH	1911	m	+	−	+	?	?	+	?	?		
14	BeH	1913	f	+	−	+	+	+	+	?	+	C	?
15	BnH	1919	f	+	+	+	+	+	+	−	+	UDC/C	?
16	MBO	1941	f	+	+	+	−	−	+	−	−	CDC	−
17	PO	1942	m	+	−	+	−	−	+	−	+	CDC	+
18	RO	1950	m	+	+	+	+	+	+	+	+	CDC	−
19	MGL	1940	f	−	−	+	−	−	+	−	+	C	?
20	ML	1942	f	−	+	+	−	−	+	−	+	CDC/C	?

+ = abnormal; − = not abnormal;
deb = debilitas mentis; epi = epilepsy; cat = cataracts; cer = cerebellar dysfunction; pyr = pyramidal-tract signs; xan = xanthomas; CT = abnormal cerebral computerized axial tomographic scans; EEG = electroencephalographic abnormalities; UDC = ursodeoxycholic acid; CDC = chenodeoxycholic acid; C = cholic acid; EEG impr = improvements in electroencephalogram during oral treatment with bile acids (chenodeoxycholic acid or cholic acid);
? = not investigated; * = stopped therapy on own initiative

- 胆汁酸投与による改善

当初よりコール酸を投与した者は 2 名であり、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）。

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。

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せず、またコール酸も副作用は少ないものの効果は同様であるとの結論であった。また、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、ステロールの蓄積とこれによる臨床症状の回復はもう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。

2.7.6.5.2　(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）。患者はコール酸投与を受けた全患者を登録したフランスの国内レジストリから同定した。

- 方法

CTX の診断基準は、これを示唆する臨床像、画像検査所見、血清のコレスタノール高値に加え、遺伝子検査を実施した場合は CYP27A1 の病原性変異が存在することとした。

フランスの 8 施設及びベルギーの 1 施設に対し、2018 年 2 月から 11 月の間を対象期間とし、治療担当医師が記入した診療記録と質問票をレビューすることで、人口統計学的データと以下の臨床情報に関するデータを収集した。

コール酸の投与方法（投与期間、用量など）

コール酸投与開始前後の血漿中コレスタノール濃度

コール酸投与前、投与中の肝機能検査値（AST、ALT、γGT、ビリルビン）、また可能であれば CDCA 投与時についても同様の検査値

コール酸投与時の CTX の臨床徴候とその経過

なお、白内障又は黄色腫の手術を受けた被験者は、本研究の評価の対象としなかった。

- 結果

1) 背景情報、臨床像、生体所見、MRI 所見

コール酸投与を受けた患者 14 名を同定し、本研究に含めた。ただし、データ不足のため 2 例を除外し、12 例（男性 6 例、11 家系）を組み入れた。投与期間は平均で 798 ± 377 日（145～1311 日）であった。（表 2.7.6-35 の個別データを参照）。

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。

- 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
- 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

表 2.7.6-35 CTX 患者の個別データ (Mandia, et al., 2019)

Patients	Sex	Age at diagnosis	Age at last follow-up	Cholestanol before treatment	Genetics	CA dose (mg/day)	Liver function tests under CA (AST/ALT)	MRI cerebellar vacuolation
Treatment-naive patients								
1	M	26	34	6.63	ND	750	N	no
2	F	43	45	12.5	c.193C>T / c.1183C>T	750	N	yes
3	F	29	59	ND	c.845-1G>A / c.845-1G>A	750	N	no
4	M	39	41	19.34	c.1183C>T / c.1477-2delinsCC.p?	750	N	no
5	F	56	58	9.52	ND	550	N	no
6	F	63	66	8.32	ND	600	N	no
7	M	36	39	10.4	c.1183C>T / c.1184+1G>A	500	N	no
Non-treatment-naive patients								
8	F	14	38	6.72	ND	750	N	ND
9	M	18	48	7.44	ND	750	N	ND
10	M	23	53	17.36	ND	750	1,1/1,6*	ND
11	F	31	36	9.15	c.1184+1 G>A / c.1435 C>T	750	N	yes
12	M	17	26	ND	c.1263+1G>A / c.1263+1G>A	750	N	no

Cholestanol and transaminases (normal values < 1) are showed as normalized values

ND not documented, *N* normal

*Already mildly elevated under CDCA

最終フォローアップ時点の平均年齢は 45.25 ± 11.8 歳で、CTX 診断時の平均年齢は 32.9 歳であった。患者 5 が 550 mg/日、患者 6 が 600 mg/日、患者 7 が 500 mg/日であったのを除き、全被験者にコール酸を 750 mg/日で投与した。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（後述参照）。

2) 治療時の臨床経過

治療未経験者群（n = 7、患者 1、2、3、4、5、6、7）のうち 5 名（患者 1、4、5、6、7）で、コール酸投与開始後に臨床状態が改善したが、1 例（患者 3）では変化がなく、悪化（歩行困難の悪化、神経伝導検査でみられた末梢神経ニューロパチーの悪化）も 1 名（患者 2）でみられた。このため悪化例ではコレスタノール値が正常に回復したもののコール酸投与 830 日の時点で CDCA に切り替えることとなった（表 2.7.6-36 に示した各患者の CTX の発現状況の経過を参照のこと）。本症例では、CDCA 投与開始後も悪化したため、胃瘻造設が必要となった。

治療経験者群（n = 5、患者 8、9、10、11、12）では、コール酸投与時に概ね安定していた者が 2 名（患者 8、12）、行動障害が悪化したものの歩行が改善した者が 2 名（患者 9、10）、下痢

が回復したものの歩行が悪化した例が 1 名（患者 11、コール酸投与開始前の CDCA 投与時に同様の歩行の悪化がすでにみられていたとの報告あり）であった。

患者 5、6、7 のコール酸用量は若干低かったがそれにもかかわらず、臨床状態は明らかに改善した。

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状態の改善又は安定が得られたが、2 例（患者 2、11）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。行動障害は患者 9、10 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。

表 2.7.6-36 コール酸投与例の臨床経過 (Mandia, et al., 2019)

Patient ID	1	2	3	4	5	6	7
Age at first treatment	31	43	29	39	56	63	36
Duration of treatment (days)	715	830	71	1004	1311	1311	1129
Modified Rankin Scale: pre-/post-CA	2 / 1	4/5	1/1	3/2	3/2	4/4	4/2
Diarrhea	No more diarrheal episodes			No more diarrheal episodes		1 Loperamide/day → zero	4-6 diarrheal episodes/day → zero
Cataract			P		P	P	P
Cholestasis		S					
Xanthomes							
Cognitive impairment	Improvement of attention troubles	MMSE 15/30 →impossible to test because of the clear worsening of attention deficit dysarthria, dysphasia		MMSE 25/30; FAB: 15/18 → MOCA 27/30; FAB: 17/18			
Behavioral disorders							clear improvement of agressive behavior reported by caregivers
Walking disorders	100 mt: 1min45 → 1min5	Gait disorder but still able to walk → wheelchair needed			Distance walked: 150 mt → 600 mt	Few steps with two canes → improvement in deplacements, standing position assumed with support but without help	no more falls, improvement in walking stability and cerebellar syndrome (able to go back to work)
Neuropathy		EMG: Demyelinating polyneuropathy → axonal loss in lower limbs		E	E	E	S
Epilepsy				EEG: disappearance of theta activity and improvement of background activity			

Patient ID	8	9	10	11	12
Age at first treatment	21	33	38	31	17
Duration of treatment (days)	975	629	543	761	145
Modified Rankin Scale: pre-/post-CA	2 / 2	1 / 1	1 / 1	1/1	1 / 1
Diarrhea				No more diarrheal episodes	
Cataract	E		P	P	P
Cholestasis	S	S	S	S	
Xanthomes			P		
Cognitive impairment					
Behavioral disorders					E
Walking disorders				Cinetic cerebellar syndrome → cinetic and static cerebellar syndrome	
Neuropathy		S	S		S
Epilepsy					

コール酸投与時での臨床経過に関する定性的並びに定量的なデータを、必要に応じて対応するボックスに記載。修正ランキンスケール：0＝ 症状なし、1＝ 症状はあるが問題となる障害はなく、日常生活が可能、2＝ 軽度の障害あり、以前の生活はできないが介助なしで自分のことができる、3＝ 中等度の障害あり、ある程度介助が必要であるが、介助なしで歩行可能、4＝ 比較的高度の障害、介助なしでは自らの用を満たすことができず、介助なしに歩行もできない、5＝ 重度の障害、常に介護や注意が必要、6＝ 死亡
緑色は改善、黄色は安定、赤色は悪化、灰色は症状なし、ピンクは評価不能、E は経過不明、S は症状の有無に関するデータなし、P は術後であること、MMSE はミニメンタルステート検査、FAB は前頭葉機能検査、MOCA はモントリオール認知度検査をそれぞれ示す。
(Mandia, et al., 2019)による

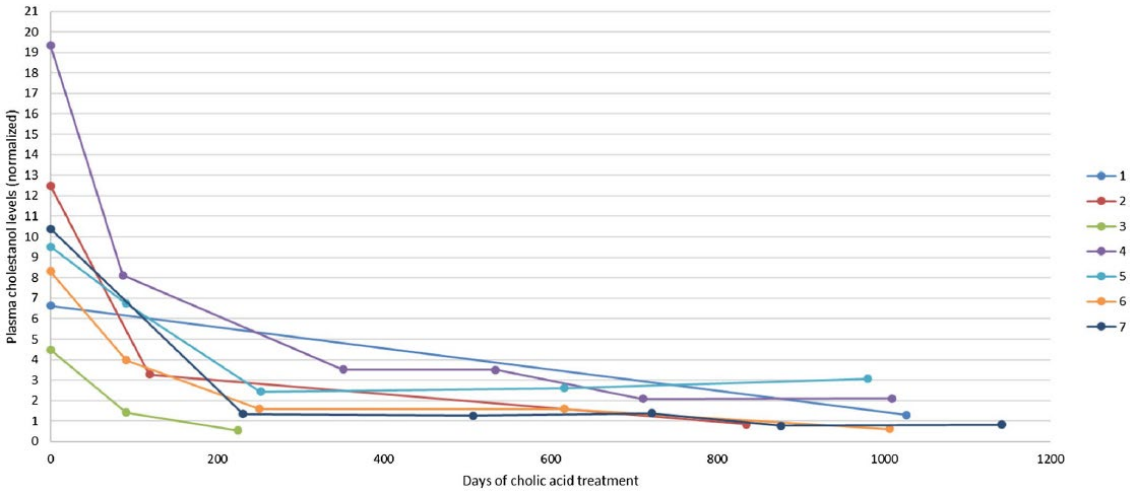
3) 生化学的パラメータの変化

- コレスタノール

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）。

図 2.7.6-21 治療未経験者群(患者 1～7)におけるコール酸投与時の血漿コレスタノール濃度経時変化



(Mandia, et al., 2019)による

- 肝酵素

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）。

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。

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）が続いたことからにより 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。

コール酸投与時に有害事象が生じた症例はなかった。

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。

2.7.6.5.3　(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。

- 治療前の臨床像
  - 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。

  - 家族歴

お互いに血縁関係を持たない健康なアジア人両親から生まれた第 4 子であった。第 1 子の男児には生涯を通じて黄疸がみられ、13 カ月で死亡した。また、第 3 子は死産であった。

他の CTX 患者で過去の病歴をレビューすることで、新生児期の遷延性胆汁うっ滞性黄疸が IEBAS に分類される本症では多くみられることがわかった。また家族歴より、CTX 患者の同胞では胎児死亡や新生児死亡もみられることがわかった。

  - 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 は 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)。

そして 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 2.7.6-22）。

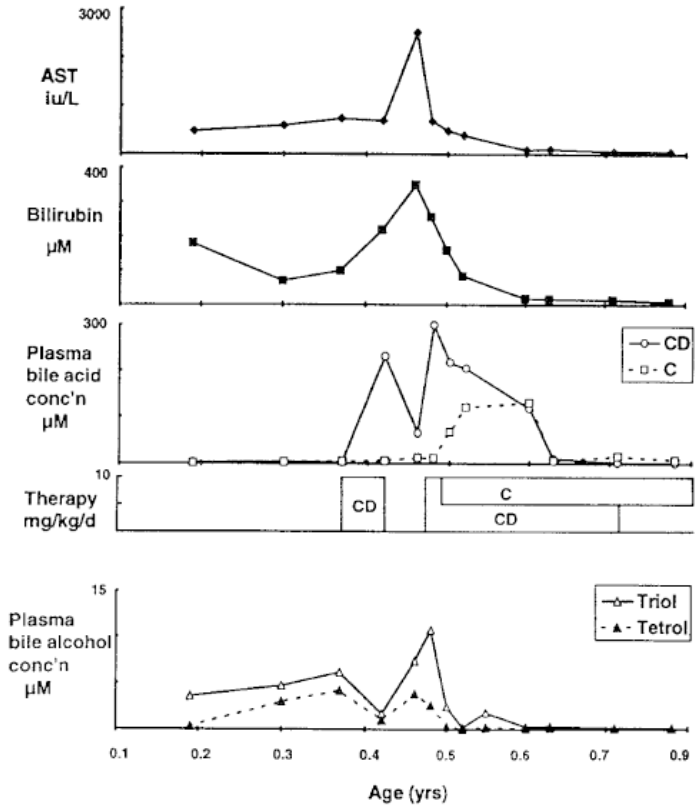
肝臓の組織像を 0.52 歳時に検討したところ、胆汁うっ滞と門脈炎を伴う肝硬変が肝臓の組織像でみられた。これは、肝機能検査値の悪化と関連していた。

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。

図 2.7.6-22 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。コール酸を 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。

ステロール 27-ヒドロキシラーゼ欠損によって新生児期の胆汁うっ滞性黄疸と乳児期の肝炎が生じ、その後、コレステロールとコレスタノールが組織に蓄積する潜伏期間を経て CTX 症状が生じる可能性があるとする結論であった。