

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

先天性胆汁酸代謝異常症治療薬
コール酸カプセルオファコル[®]カプセル 50mg
Orphacol[®] Capsules 50 mg

剤形	硬カプセル剤	
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注1)} 注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	1カプセル中にコール酸 50mg を含有	
一般名	和名: コール酸 洋名: Cholic Acid	
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日	2023年3月27日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	薬価基準収載年月日	2023年5月24日
	販売開始年月日	2023年6月19日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元: 株式会社レクメド	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	株式会社レクメド Tel 042-732-2209	

本 IF は 2023 年 4 月 作成の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。
最新 の 情報 は、 独立 行政 法人 医薬 品 医療 機器 総合 機構 の 医薬 品 情報 検索 ページ で 確認 して ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………3
3. 製品の製剤学的特性……………3
4. 適正使用に関して周知すべき特性……………3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………4
6. RMPの概要……………4

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………5
2. 一般名……………5
3. 構造式又は示性式……………5
4. 分子式及び分子量……………5
5. 化学名(命名法)又は本質……………5
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………7
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………8
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……………8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………9
2. 製剤の組成……………9
3. 添付溶解液の組成及び容量……………10
4. 力価……………10
5. 混入する可能性のある夾雑物……………10
6. 製剤の各種条件下における安定性……………10
7. 調製法及び溶解後の安定性……………10
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………10
9. 溶出性……………10
10. 容器・包装……………10
11. 別途提供される資材類……………11
12. その他……………11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………12
2. 効能又は効果に関連する注意……………12
3. 用法及び用量……………12
4. 用法及び用量に関連する注意……………13
5. 臨床成績……………14

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………24
2. 薬理作用……………24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………29
2. 薬物速度論的パラメータ……………31
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………32
4. 吸収……………32
5. 分布……………33
6. 代謝……………34
7. 排泄……………34
8. トランスポーターに関する情報……………35
9. 透析等による除去率……………35
10. 特定の背景を有する患者……………35
11. その他……………35

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………36
2. 禁忌内容とその理由……………36
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………36
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………36
5. 重要な基本的注意とその理由……………36
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………36
7. 相互作用……………38
8. 副作用……………39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………40
10. 過量投与……………40
11. 適用上の注意……………40
12. その他の注意……………40

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験41
2. 毒性試験42

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分49
2. 有効期間49
3. 包装状態での貯法49
4. 取扱い上の注意49
5. 患者向け資材49
6. 同一成分・同効薬49
7. 国際誕生年月日49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準
収載年月日, 販売開始年月日49
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容49
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容50
11. 再審査期間50
12. 投薬期間制限に関する情報50
13. 各種コード50
14. 保険給付上の注意50

XI. 文献

1. 引用文献51
2. その他の参考文献54

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況55
2. 海外における臨床支援情報55

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって
の参考情報56
2. その他の関連資料56

略 語 表

略語	略語内容
3 β -HSD	3 β -ヒドロキシ- Δ^5 -ステロイドデヒドロゲナーゼ
Δ^4 -3-oxoR	Δ^4 -3-オキシステロイド-5 β -レダクターゼ
ACF	異常腺窩巢
ACOX2	アシル CoA オキシダーゼ
ADP	アデノシン二リン酸
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASBT	頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BACL	胆汁酸 CoA リガーゼ
BSEP	胆汁酸排出ポンプ
BUN	血中尿素窒素
CA	コール酸
Ca	カルシウム
CDCA	ケノデオキシコール酸
CK	クレアチニンキナーゼ
Cl	塩素
CRP	C 反応性タンパク
CYP7A1	コレステロール 7 α ヒドロキシラーゼ
CYP7B1	オキシステロール 7 α ヒドロキシラーゼ
CYP8B1	ステロール 12 α ヒドロキシラーゼ
D-Bil	直接ビリルビン
DBP	D-二頭酵素
DCA	デオキシコール酸
FXR	ファルネソイド X 受容体
GC/MS	ガスクロマトグラフィー質量分析
γ -GTP	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ
GW4064	FXR リガンド
Hb	ヘモグロビン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HSD3B7	3 β -ヒドロキシ- Δ^5 -C ₂₇ -ステロイドオキシドレダクターゼ

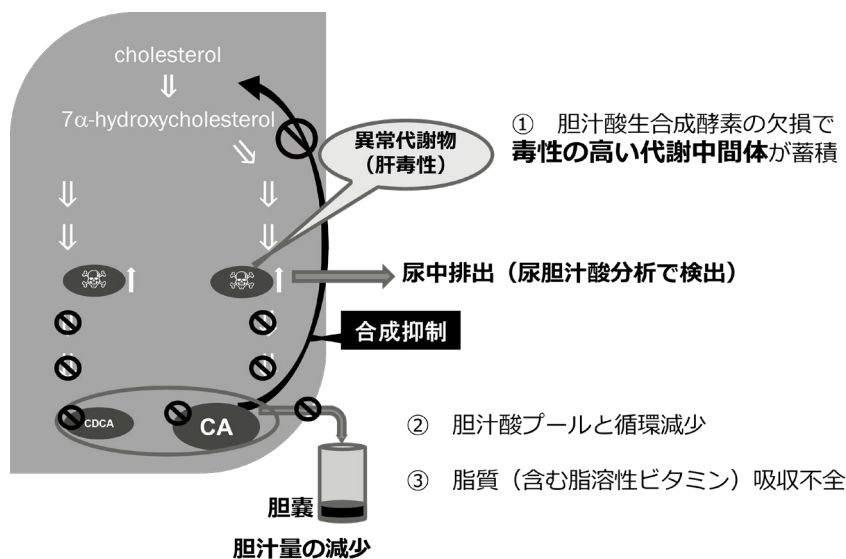
略語	略語内容
Ht	ヘマトクリット
IEBAM	先天性胆汁酸代謝異常症
K	カリウム
LCA	リトコール酸
LD ₅₀	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
mRNA	メッセンジャーRNA
MRP	多剤耐性タンパク質
Na	ナトリウム
NTCP	ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
P	リン
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応
pH	水素イオン指数
PLT	血小板
PTP	Press through packaging
RBC	赤血球
RT-PCR	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
SD	Sprague-Dawley
SHP	Short heterodimer partner
SOC	器官別大分類
TBA	総胆汁酸
T-Bil	総ビリルビン
TCA	タウロコール酸
T-Cho	総コレステロール
UDCA	ウルソデオキシコール酸
WBC	白血球

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

先天性胆汁酸代謝異常症(単独酵素欠損によるもの)は、肝臓内でのコレステロールから胆汁酸までの生合成経路(neutral pathway と acidic pathway)に関与する酵素のうちいずれか一つの遺伝性欠損を病因とするもので、中間代謝物である胆汁酸前駆物質(異常胆汁酸もしくは胆汁アルコール)の肝細胞内蓄積により肝機能障害を生じる疾患である。重篤な胆汁うっ滞性肝疾患(通常は乳児期に発症)や、小児後期または成人期に発症する進行性の神経系疾患、脂溶性ビタミン欠乏症等を引き起こすことがある。進行性であり、未治療の場合、肝硬変及び肝不全により死亡に至る恐れがある。

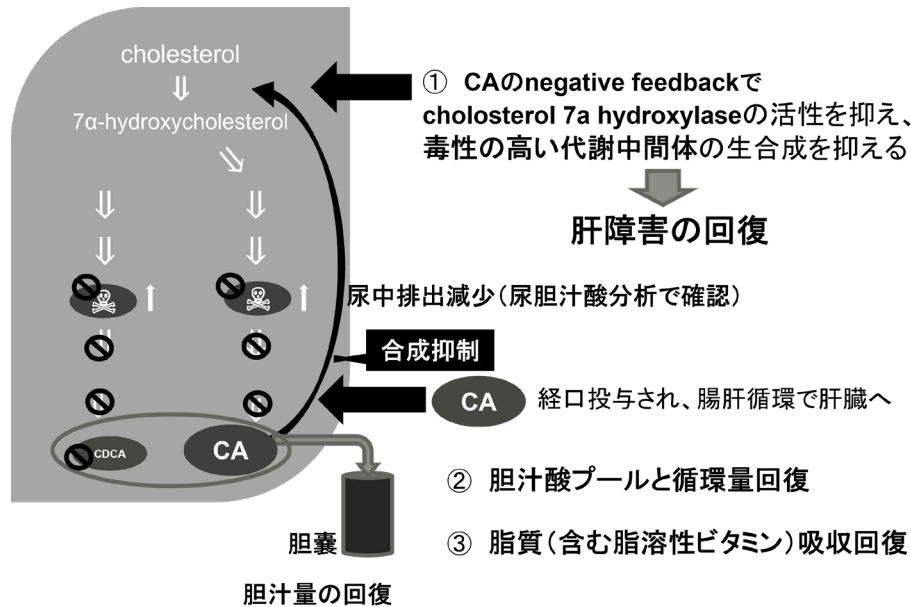
先天性胆汁酸代謝異常症の発症機序



以下の図に示す通り、これら疾患患者ではコール酸が不足しており、コール酸を経口投与することにより、1) 胆汁酸合成を促進する酵素である cholesterol 7α-hydroxylase がダウンレギュレートされることで、異常な胆汁酸の産生を抑制する (Setchell & O'Connell, 2007)。さらに、2) コール酸の経口投与は、胆汁の流れを賦活化し、異常な胆汁酸やビリルビンを含む毒性物質の肝クリアランスを促進することにより、生化学的及び組織学的異常を回復させ、肝機能を改善する。また、3) 脂溶性ビタミンと脂肪の吸収を促進することにより、成長阻害を改善する。

I. 概要に関する項目

コール酸の作用機序



CA: コール酸

コール酸は、欧米においては先天性胆汁酸代謝異常症の治療薬としての使用実績が長く、古くから臨床研究報告が発表され、経験的に有効性及び安全性が確認されてきた歴史がある。フランスのCTRS社はコール酸の医薬品としての開発に着手し、特に3β-HSD欠損症及びΔ⁴-3-oxoR欠損症の患者に対して、研究報告データの網羅的収集と考察結果をまとめ、欧州医薬品庁(European Medicines Agency, EMA)に製造販売承認の申請を行い、2013年に医薬品(商品名Orphacol[®](以下、本剤)として承認を取得した。

また、米国においても同一の有効成分であるコール酸製剤(商品名Cholbam、米国Asklepios Pharmaceuticals社)が開発され、本剤と同様の用法・用量にて、「単一酵素欠損による胆汁酸代謝異常症に対する治療、及び肝疾患の兆候、脂肪便、又は脂溶性ビタミンの減少による合併症を有する患者のうちZellweger症候群を含むペルオキシソーム病に対する補助療法」を適応として、2015年にアメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration; FDA)による承認を取得している。

現在、コール酸は、先天性胆汁酸代謝異常症に対して有効性及び安全性が確立された治療法として、欧米では標準的治療法とされている(Gonzales, et al., 2009; Setchell & O'Connell, 2007; Sundaram, et al., 2008; Gonzales, et al., 2018)。

このように、欧米においてコール酸は先天性胆汁酸代謝異常症に対する標準的治療法として医薬品が使用できる状況にある一方で、国内では、先天性胆汁酸代謝異常症に対して適応を有する薬剤は存在しない。

このような背景から、本剤は日本小児栄養消化器肝臓学会及び日本先天代謝異常学会から厚生労働省に対して開発要望が出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて開発企業募集リスト(平成30年7月31日時点)に掲載され開発企業の募集が行われ

I. 概要に関する項目

た。株式会社レクメドはフランスの CTRS 社との共同開発にて、国内における先天性胆汁酸代謝異常症に対する治療薬として、本剤を開発することとした。

なお、先天性胆汁酸代謝異常症は極めて稀少な疾患であり、欧州においては、先天性一次胆汁酸合成異常の治療に関する規則(EC)No 141/2000 に従って、希少疾病用医薬品として指定されている(希少疾病用医薬品コミュニティ登録番号:EU/3/02/127)。また、本邦においても令和2年8月17日に先天性胆汁酸代謝異常症に対し、希少疾病用医薬品の指定を受けている。(指定番号(R2薬)第481号)

2. 製品の治療学的特性

1. 国内第Ⅲ相試験において、本剤を投与された4例全例が74週投与を完了し、本剤の長期投与に伴う安全性上の問題は認められなかった。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
2. コール酸は、先天性胆汁酸代謝異常症に対して有効性及び安全性が確立された治療法として、欧米では標準的治療法とされている。本剤は2013年に欧州で承認取得、また、米国においても同一の有効成分であるコール酸製剤(商品名 Cholbam)が2015年に承認取得している。(「I. 1. 開発の経緯」の項参照)
3. 海外において、コール酸は妊婦に使用実績がある。(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)
4. ただし、一次胆汁酸のアミノ酸抱合不全をきたす以下の欠損症は本剤の効果は期待できない。
bile acid-CoA: amino acid N-acyltransferase (BAAT) 欠損症
bile acid CoA ligase (SLC27A5, BAAL) 欠損症

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適仕様推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画(RMP)(I-6. RMPの概要)の項参照)	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤は「先天性胆汁酸代謝異常症」を予定効能・効果として令和2年8月17日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定(指定番号:(R2薬)第481号)を受けている。

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、再審査期間中の全投与症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
肝機能障害	胆石症 悪性腫瘍	長期投与時の安全性
1.2 有効性に関する検討事項		
長期投与時の有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査 一般使用成績調査(全例調査)
3. 有効性に関する調査・試験の概要
一般使用成績調査(全例調査)

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ.名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オフアコルカプセル 50mg

(2) 洋名

Orphacol[®] capsules

(3) 名称の由来

希少疾病用医薬品 (Orphan drug) と、コール酸 (cholic acid) から Orphacol とした。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

コール酸 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

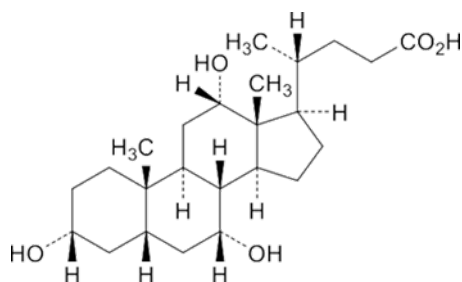
Cholic acid (JAN)

(3) ステム(stem)

該当なし

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₄H₄₀O₅

分子量 : 408.58

5. 化学名(命名法)又は本質

(3α,7α,12α)-trihydroxy-5β-cholan-24-oic acid (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

別名 : Cholalic acid、 17β -(1-methyl-3-carboxy-propyl)etiocholane- 3α , 7α , 12α -triol、Colalin

略号 : CA

開発記号 : RM1319

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒名	溶媒 1 L に溶解する量(g)
水	0.28
アルコール	30.56
エーテル	1.22
クロロホルム	5.08
ベンゼン	0.36
アセトン	28.24
氷酢酸	152.12

(Merck 社より引用)

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 197-202°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa: 6.4

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目:性状, 確認試験, 旋光度, 融点, 純度試験, 乾燥減量, 強熱残分, 定量法

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋(二重) +ファイバードラム	60ヵ月	規格内
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法 : 赤外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー

定量法 : 液体クロマトグラフィー

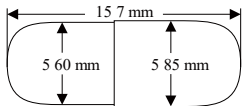
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

ボディが白色でキャップが青色の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	オファコルカプセル 50mg
色・剤形	ボディが白色、キャップが青色の不透明な硬カプセル
外形	 3号カプセル

(3) 識別コード

欧州で販売されているカプセル製剤を輸入した製剤であり、識別コードの表示はない。

(4) 製剤の物性

製剤均一性：質量偏差試験を行うとき、適合する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	オファコルカプセル 50mg
有効成分	1 カプセル中コール酸 50 mg
添加剤	内容物:乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸 カプセル本体:ゼラチン、酸化チタン、青色2号

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

その他の胆汁酸(コール酸メチル、デオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸)

6. 製剤の各種条件下における安定性

測定項目: 含量、性状、確認試験 (HPLC)、崩壊試験、平均質量、質量均一性、製剤均一性(質量偏差試験)、純度試験(類縁物質(HPLC))、溶出性(HPLC)、微生物限度、定量法(HPLC)

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	実生産 4 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	24 カ月	規格内
中間的試験	実生産 4 ロット	30℃	65%RH		18 カ月	規格外
			75%RH		9 カ月	規格外
加速試験	実生産 4 ロット	40℃	75%RH	6 カ月 ^{a)}	規格外	

a) うち1 ロットは3 カ月まで実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

パドル法により試験を行うとき、溶出規格に適合する。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

60 カプセル[10 カプセル(PTP)×6]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP:ポリ塩化ビニル(PVC)、ポリ塩化ビニリデン(PVDC)及びアルミ箔

11. 別途提供される資材類

なし

12. その他

該当しない

1. 効能又は効果

先天性胆汁酸代謝異常症

(解説)

先天性胆汁酸代謝異常症(単独酵素欠損症)は、コレステロールから胆汁酸に代謝される生合成の過程にある 14 種の合成酵素のいずれかの遺伝的欠失により発症する。本剤の作用機序は、コレステロールから胆汁酸を生合成するまでの代謝経路の最初のステップである Cholesterol-7 α -hydroxylase に対して負のフィードバックをかけることにより、それ以降の合成経路の反応を停止させ、毒性のある中間代謝物質の生成を抑制する。また、酵素欠損により合成されなかった最終産物であるコール酸を外部から補充することにより、本来の胆汁酸の機能を回復させる。本作用機序はコレステロールから胆汁酸を生合成するまでの代謝に関わるいずれの病型においても共通している。したがって本剤はコレステロールから胆汁酸までの代謝異常のいずれの病型に対しても治療効果を有することが期待される。

また、本剤は、日本小児栄養消化器学会及び日本先天代謝異常学会から開発要望が出され、未承認薬検討会議での検討結果を受けて開発企業募集リストに掲載された医薬品であり、当該要望書において要望されている適応症は「先天性胆汁酸代謝異常症」であり、コレステロールから胆汁酸への代謝経路における単独酵素欠損症を示すものと解釈される。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関する注意

一次胆汁酸のアミノ酸抱合不全をきたす以下の欠損症は本剤の効果は期待できない。

bile acid-CoA: amino acid N-acyltransferase (BAAT) 欠損症

bile acid CoA ligase (SLC27A5, BAACL) 欠損症

(解説)

単独酵素欠損症に含まれる病型のうち、bile acid-CoA: amino acid N-acyltransferase (BAAT) 欠損症及び bile acid CoA ligase (SLC27A5, BAACL) 欠損症に関しては、ともに、非抱合型胆汁酸から抱合型へのアミノ酸(グリシン, タウリン)抱合不全をきたす疾患であり、非抱合型コール酸の生合成までは代謝が正常に進む。したがって本剤(非抱合型一次胆汁酸)の投与による治療効果が期待されないことから記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、コール酸として 1 日量 5~15 mg/kg を 1 回又は数回に分けて食事中に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減すること。

V. 治療に関する項目

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

外国における用法は”Orphacol capsules must be taken with food”とされており、これは、生体内においてコール酸は食事中に生成・分泌されることから、本剤の投与もそのタイミングに合わせ食事中の服用が推奨されている。したがって本邦における投与タイミングも同様に「食事中に経口投与する」とした。日本人患者を対象とした国内第 III 相試験においても同じ用法で実施した。

外国における用量設定は、過去のコール酸の治療経験に基づくものであり、「幼児、小児、青年及び成人における 1 日量は 5～15 mg/kg である。すべての年齢において、最小用量は 50 mg とし、用量は 50 mg ずつ調整すること。成人の 1 日用量は 500 mg を超えないこと。」とされている。欧州の承認に用いられた文献 (Gonzales, et al., 2009; Subramaniam, et al., 2010; Kobayashi, et al., 2000) 中の 1 日投与量は、体重換算で評価した 15 名の 3 β -HSD の患者で、コール酸の投与開始時、最小 2.3 mg/kg、最大 18.9 mg/kg でその時の平均値は 12.3 mg/kg であった。この最小、最大の 2 名を除く 13 名は、4 mg/kg から 14.7 mg/kg の範囲内であった。これらの結果から、体重当たりの投与量を 5 mg から 15 mg/kg、と設定されている。日本人患者を対象とした国内第 III 相試験においても同じ用量で実施した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

- 7.1 通常、本剤は 1 日 1 回又は 1 日 2 回に分けて投与するが、乳幼児等で必要な場合には 1 日 3 回以上に分けて投与できる。なお、投与の時間帯は原則一定とすること。
- 7.2 定期的に肝機能 (AST、ALT、 γ -GTP 等) や総胆汁酸濃度等を確認し、用量調整を行うこと。また、必要に応じて、血清又は尿中の胆汁酸分画 (コール酸や胆汁酸異常代謝産物を含む) の濃度も確認すること。
- 7.3 投与量の決定に際しては、以下の点も考慮の上で、各患者に対して適切な用量を決定すること。
- ・通常は 1 日投与量として 500 mg までの範囲で用量調整が可能である。1 日投与量として 500 mg を超える用量を投与する場合には肝機能 (AST、ALT、 γ -GTP 等) や総胆汁酸濃度等を確認すること。
 - ・先天性胆汁酸代謝異常症患者に対して 1 日 750 mg を超える投与経験は報告されていない。

(解説)

7.1

外国における用法を基本に設定した。本剤の吸収は食事の影響を受けやすいことと、服薬コンプライアンスが遵守しやすくなることを考慮して設定した。

7.2 及び 7.3

本剤の有効成分は胆汁酸の主要成分であるコール酸であり、過量の場合には肝機能障害を発症する可能性があるため、用量調整の目安となるパラメータを示した。

ただし、本疾患では、個人の遺伝的背景と進行の程度によって、本剤の最適投与量が異なると考え

V. 治療に関する項目

られることと、外国における承認プロセスでは、投与量を検討した治験が実施されたわけではなく、科学的知見と極少数の治療実績に基づいた設定である。このような背景を鑑み、本剤の実際の使用に際しては、主治医が個々の患者の状態を確認し随時治療効果と安全性のチェックを行いながら、その患者にとって適切な用量を設定することが適切であると考え、当該患者の1日最大投与量の具体的な数値は設定していない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

	試験番号	試験の目的 試験の概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象	目的	デザイン			
国内第Ⅲ相試験 (評価)	RM1319-301	小児及び成人の 先天性胆汁酸代謝異常症	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。	非対照、 オープンラベル	●	●	●

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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。
試験デザイン	非対照、オープンラベル
対象	小児及び成人の先天性胆汁酸代謝異常症
主な選択基準	1. 以下の条件を満たすもの 1) 先天性胆汁酸代謝異常症

V. 治療に関する項目

	<p>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</p> <p>2. 上記 1) に該当し、現在、一次胆汁酸(ケノデオキシコール酸)による治療を受けている患者の場合は、本治験の登録時までの 12 週間以上、用法・用量が概ね一定となっている患者</p>
<p>主な除外基準</p>	<p>1. 過去にコール酸を投与して過敏症又は重篤な副作用を発現したことがあり、治験責任医師又は分担医師が治験参加不適切と判断する患者</p> <p>2. ガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠損症、又はグルコース・ガラクトース吸収不全症の疾患を有する患者</p> <p>3. 高トリグリセリド血症又は家族歴を有する患者で、ケノデオキシコール酸の高用量を投与しているにも関わらず効果が確認出来ず、有効な用量が確認出来ずにいる患者</p>
<p>試験方法</p>	<p>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。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。</p> <p>[用法]</p> <p>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かで服用するの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。</p> <p>[用量]</p> <p>1) 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。</p> <p>2) 投与開始後の用量の増減</p> <p>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。</p>
<p>評価項目</p>	<p>[有効性]</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <p>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)</p> <p>(2) 副次的評価項目</p>

V. 治療に関する項目

	<p>1) 治験薬評価期及び継続投与期の各 Visit 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)</p> <p>2) 治験薬評価期及び継続投与期の各 Visit における臨床検査値(血清):AST、ALT、D-Bil、PT(プロトロンビン時間)、ビタミン D</p> <p>3) 投与開始時(Visit1)、投与 26 週後及び継続投与期における 6 ヶ月ごとの肝臓の超音波画像所見及び肝硬度(フィブロスキャン検査)</p> <p>[安全性]</p> <p>有害事象、臨床検査及びバイタルサイン</p> <p>[薬物動態]尿中及び血清中の下記項目</p> <p>1) コール酸(RM1319 の体内濃度として)</p> <p>2) デオキシコール酸(RM1319 の二次代謝産物として)</p> <p>3) ケノデオキシコール酸(前治療薬の体内濃度として)</p> <p>4) リトコール酸(前治療薬の二次代謝産物として)</p>
解析方法	<p>[有効性]</p> <p>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。</p> <p>[安全性]</p> <p>有害事象は MedDRA/J の SOC 及び PT(基本語)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。</p> <p>[薬物動態]</p> <p>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。</p> <p>1) コール酸(RM1319 の体内濃度として)</p> <p>2) デオキシコール酸(RM1319 の二次代謝産物として)</p> <p>3) ケノデオキシコール酸(前治療薬の体内濃度として)</p> <p>4) リトコール酸(前治療薬の二次代謝産物として)</p>
試験結果	<p>有効性解析は有効性解析対象集団(投与症例 4 例全例)を対象とした。</p> <p>[被験者特性]</p> <p>男性 2 名、女性 2 名、同意取得年齢(平均値)16.8、身長(平均値)127.53 cm、体重(平均値)35.75 g、3β-HSD 欠損症 2 名、Δ^4-3-oxoR 欠損症 2 名、肝移植歴及び高トリグリセリド血症患者は 0 名であった。合併症の有無は「あり」2 名、「なし」2 名、既往歴の有無は「あり」3 名、「なし」1 名、併用薬の有無は「あり」4 名、「なし」0 名、併用療法の有無は「あり」0 名、「なし」4 名であった。</p> <p>[有効性]</p>

V. 治療に関する項目

1) 主要評価項目

4 例の日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者に本剤を 74 週間にわたって投与した。4 例の被験者はいずれも本試験開始前に CDCA (ケノデオキシコール酸) による治療を受けていた。

尿中異常胆汁酸に関して、本剤投与開始時に顕著な高値を示していた被験者で、投与 8 週から急激な低下を示し、投与 14 週まで低下を続けその後投与 26 週まで低値を維持した。本剤投与開始時に前治療 (CDCA 投与) により既に低値を示していた他の 3 例に関して、1 例は投与 26 週まで同程度の低値を維持した。他の 2 例では投与 26 週までに若干の上昇が認められた。26 週以降 74 週時点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。

本剤と CDCA の用量

被験者	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4
欠損症	Δ^4 -3-oxoR	Δ^4 -3-oxoR	3 β -HSD	3 β -HSD
組入れ時の CDCA の用量	3.9 mg/kg/日	7.3 mg/kg/日	7.5 mg/kg/日	3.4 mg/kg/日
本剤の開始用量	10.8 mg/kg/日	8.8 mg/kg/日	6.1 mg/kg/日	5.7 mg/kg/日
本剤の 1 日投与量の範囲	400 mg/日	300~400 mg/日	400~500 mg/日	50~100 mg/日

尿中及び血清中異常代謝産物の推移

被験者	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4
欠損症	Δ^4 -3-oxoR 欠損症	Δ^4 -3-oxoR 欠損症	3 β -HSD 欠損症	3 β -HSD 欠損症
尿中異常代謝産物 (mmol/molCr)				
ベースライン	3.33	2.65	1.84	139.44
投与 1 週	4.83	15.04	7.27	153.54
投与 3 週	1.23	9.11	13.77	160.33
投与 6 週	2.62	12.88	14.15	432.54
投与 10 週	2.13	7.55	34.44	146.26
投与 14 週	1.71	7.97	15.44	8.71
投与 20 週	2.08	22.34	8.98	5.84
投与 26 週	1.56	18.06	14.57	7.72
投与 74 週	3.61	5.14	3.30	17.86
血清中異常代謝産物 (μ mol/L)				
ベースライン	0.50	0.18	2.34	36.99
投与 1 週	1.10	2.14	4.28	37.24
投与 3 週	0.80	0.77	10.92	58.47

V. 治療に関する項目

投与 6 週	0.80	1.67	12.59	79.81
投与 10 週	0.80	1.33	27.92	32.15
投与 14 週	0.70	1.02	15.39	3.56
投与 20 週	0.80	2.26	6.88	1.36
投与 26 週	0.20	2.12	9.08	1.69
投与 74 週	1.12	4.03	7.20	12.71

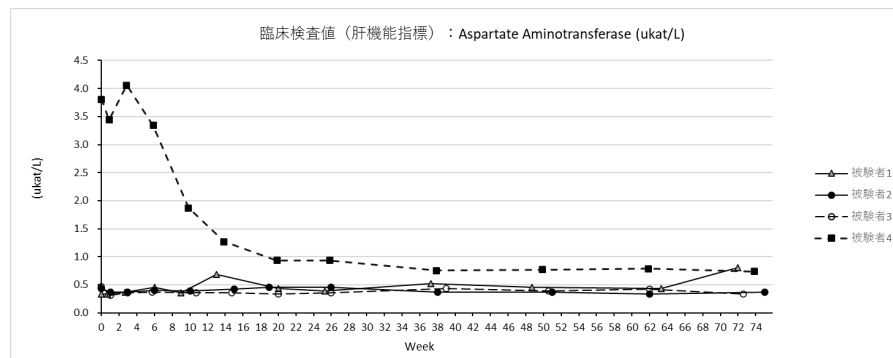
異常代謝産物として、 3β -HSD 欠損症患者では 3β -hydroxy- Δ^5 bile acids、 Δ^4 -3-oxoR 欠損症患者では Δ^4 -3-oxo-bile-acids が測定された

2)副次評価項目

臨床検査値の肝障害指標に関して、被験者 4 で本剤投与開始時では 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、本剤投与後に 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 週まで維持した。その他の 3 例では、本剤投与開始時にいずれの項目も正常範囲であり、AST、ALT、D-Bil 及び PT(プロトロンビン時間)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 3 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 4 では本剤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。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。

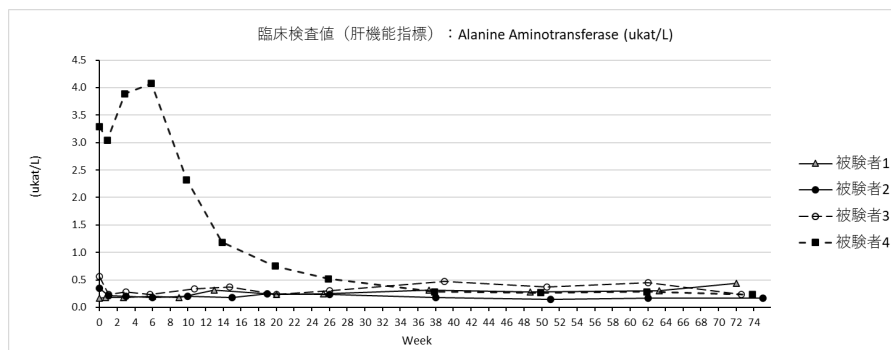
以上の結果を総合的に勘案し、本治療法は先天性胆汁酸代謝異常症患者に対して有効であると判断した。

AST

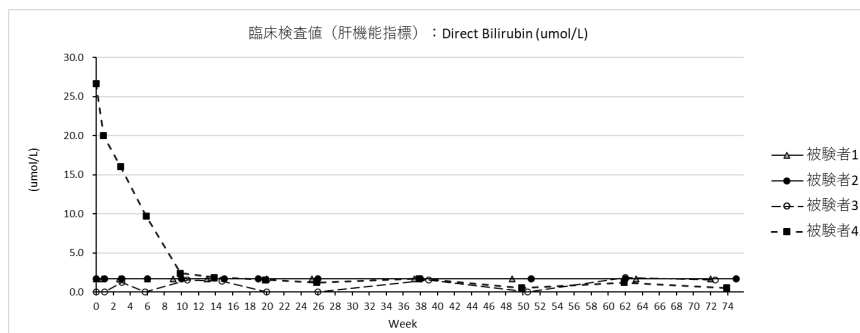


V. 治療に関する項目

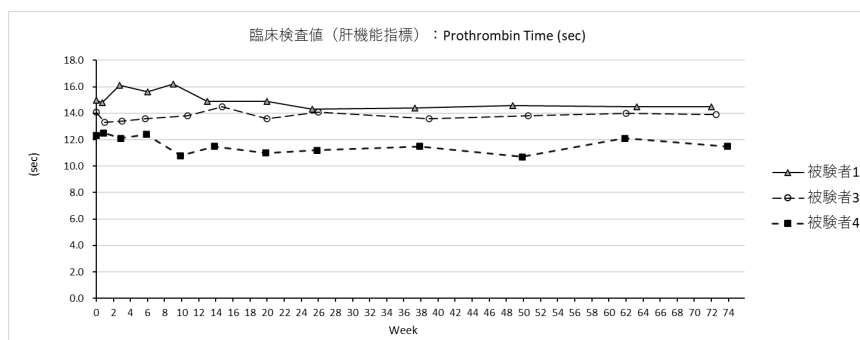
ALT



D-Bil

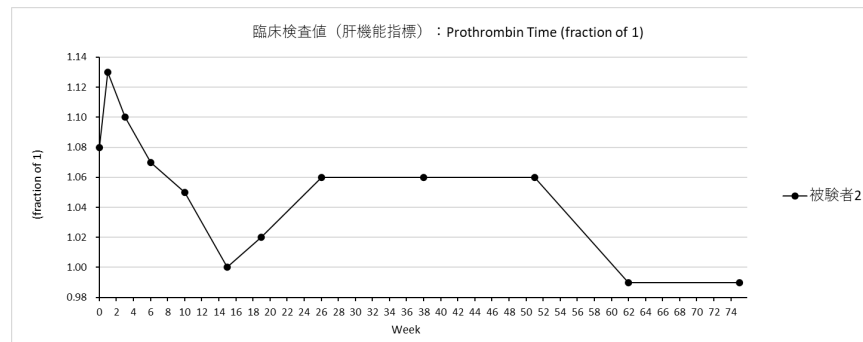


PT(プロトロンビン時間) (sec)

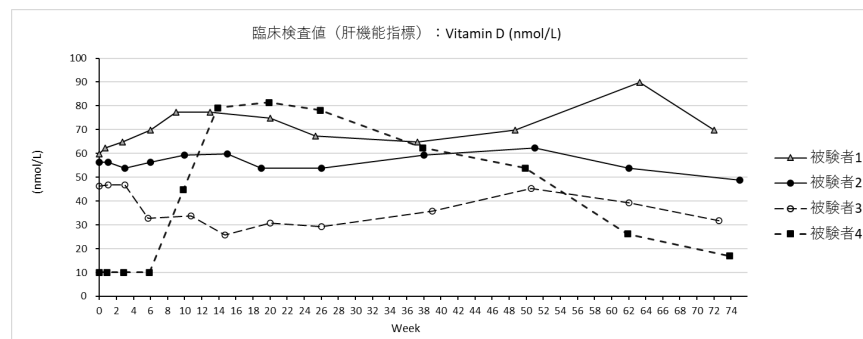


V. 治療に関する項目

PT(プロトロンビン時間)(fraction of 1)



ビタミン D



[安全性]

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問題となるような異常変動は認められなかった。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。

V. 治療に関する項目

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。

[薬物動態]

薬物動態について、本剤を1日1回又は2回経口投与(1日用量として5~15 mg/kgの範囲で
調節)したときの各胆汁酸(コール酸、DCA、CDCA、LCA)の血清中及び尿中濃度は以下の表
のとおりであった。4例の各 Visit の1日平均投与量は平均9.1~10.6 mg/kg/day(範囲:6~16
mg/kg/day)、投与回数は1回~2回/日であり、概ね外国での用法・用量の範囲で治療が行われ
た。

表 本剤を反復投与したときの各測定時点における各胆汁酸の血清中及び尿中の濃度推移

検体	被験者	測定対象	投与前	投与1 週間時	投与3 週間時	投与6 週間時	投与14 週間時	投与20 週間時	投与26 週間時
血清 ($\mu\text{mol/L}$)	1	用量 ^{a)}	—	10.8	10.8	10.8	10.3	10.3	10.0
		コール酸	0.04	2.40	2.29	2.12	2.58	2.20	4.68
		DCA	0.13	1.04	3.77	4.24	3.46	3.66	3.52
		CDCA	1.72	3.54	2.09	1.20	1.46	2.01	0.78
		LCA	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	2	用量 ^{a)}	—	8.8	8.8	8.8	8.6	11.4	11.4
		コール酸	0.00	2.57	1.89	3.25	1.43	3.24	3.30
		DCA	0.00	0.06	0.02	0.05	0.02	0.08	0.05
		CDCA	3.47	3.28	0.82	1.41	1.35	1.53	1.75
		LCA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	3	用量 ^{a)}	—	6.1	6.1	6.1	7.6	7.6	7.5
		コール酸	0.02	0.92	1.52	3.56	3.73	4.33	1.58
		DCA	0.00	0.32	1.64	0.31	0.20	0.33	0.11
		CDCA	1.51	3.95	1.52	0.04	0.03	0.07	0.03
		LCA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	4	用量 ^{a)}	—	8.2	7.8	7.0	13.0	13.0	11.6
		コール酸	0.57	30.25	32.99	20.19	6.94	7.76	4.54
		DCA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.97	1.75
		CDCA	13.00	1.79	2.98	5.48	0.92	0.56	0.45
		LCA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
尿 (mmol/)	1	用量 ^{a)}	—	10.8	10.8	10.8	10.3	10.3	10.0
		コール酸	0.01	0.09	0.02	0.05	0.07	0.05	0.03
		DCA	0.04	0.08	0.11	0.50	0.21	0.38	0.27

V. 治療に関する項目

	Cr mol)		CDCA	0.04	0.03	0.01	0.01	0.04	0.01	0.00
			LCA	0.01	0.05	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01
		2	用量 ^{a)}	—	8.8	8.8	8.8	8.6	11.4	11.4
			コール酸	0.00	0.07	0.06	0.07	0.07	0.10	0.12
			DCA	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.02
			CDCA	0.33	0.05	0.01	0.05	0.42	0.02	0.65
			LCA	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			用量 ^{a)}	—	6.1	6.1	6.1	7.6	7.6	7.5
		3	コール酸	0.00	0.06	0.04	0.15	0.17	0.18	0.05
			DCA	0.00	0.03	0.14	0.10	0.06	0.08	0.04
			CDCA	0.11	0.04	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
			LCA	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			用量 ^{a)}	—	8.2	7.8	7.0	13.0	13.0	11.6
		4	コール酸	3.44	36.32	59.83	47.60	0.69	0.49	0.34
			DCA	0.02	0.02	0.03	0.00	0.00	1.21	1.38
			CDCA	17.27	1.75	2.35	4.07	0.13	0.03	0.06
			LCA	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
			用量 ^{a)}	—	8.2	7.8	7.0	13.0	13.0	11.6

a) 測定時直近の服薬量 (mg/kg)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

【使用成績調査】

目的: 使用実態下での安全性及び有効性の確認、並びに問題点等を迅速に把握し、医療従事者(調査責任医師、調査協力医師、薬剤師等)を含め医療機関へ評価結果等を遅滞なく情報提供することを目的として使用成績調査を実施する。なお、これらの調査から得

V. 治療に関する項目

られた情報は、再審査申請資料に使用する。

調査方式: 全例調査方式。症例数は本剤が処方された前例とする。

調査期間: 本剤の販売開始日より9年間(登録期間は販売開始日より8年間)とする。

主な評価項目: 尿中異常代謝産物の変動、肝機能検査

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

経口胆石溶解剤: ケノデオキシコール酸

肝・胆・消化機能改善剤: ウルソデオキシコール酸

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は, 最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

コール酸の経口投与は、コレステロールから胆汁酸合成を律速する酵素である cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) をダウンレギュレートすることで、異常な胆汁酸の産生を抑制する (Setchell & O'Connell, 2007)。さらに、コール酸の経口投与は、胆汁の流れを賦活化し、異常な胆汁酸やビリルビンを含む毒性物質の肝クリアランスを促進することにより、肝臓における生化学的及び組織学的異常を回復させ、肝機能を改善する。また、脂溶性ビタミンと脂肪の吸収を促進することにより、成長阻害を改善する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) CYP7A1 制御機構に対する作用

①CYP7A1 活性抑制作用 (Kwekkeboom, et al., 1990)

雌性ブタ(7~8 週齢)から単離した肝細胞を 24 時間培養し、コール酸 (100 $\mu\text{mol/L}$) の存在下又は非存在下で 48 時間培養した後に調製したホモジネートを用いて、[4- ^{14}C]cholesterol (105 $\mu\text{mol/L}$) から変換された [4- ^{14}C]7 α -hydroxycholesterol 量を指標として CYP7A1 の酵素活性を検討した。その結果、CYP7A1 の酵素活性の非添加時に対するコール酸添加時の割合 (平均値 \pm 標準誤差) は 20 \pm 14%であった。

②CYP7A1 活性抑制作用 (Pandak, et al., 1994)

雄性 SD ラット(各群 4~5 例)にコール酸 (1%) を 14 日間混餌投与、又は対照群として標準飼料を給餌し、各群で摂餌量が同様になるよう調整した。投与 14 日後における肝ミクロソーム中の CYP7A1 の酵素活性を HPLC、肝臓における CYP7A1 の mRNA 発現をノーザンブロット法、及び肝細胞における CYP7A1 の転写活性を nuclear run-on assay により検討した結果、CYP7A1 の酵素活性、mRNA 発現及び転写活性の標準飼料群に対するコール酸投与群の割合 (平均値 \pm 標準誤差) は、それぞれ 38 \pm 14%、28 \pm 3%及び 56 \pm 3%であった。

③CYP7A1 制御機構における FXR 及び SHP の関与 (Li-Hawkins, et al., 2002)

雄性野生型マウス及び CYP8B1 ノックアウト (Cyp8b1 $^{-/-}$) マウスの主な胆嚢中胆汁酸組成を GC/MS により検討した結果、野生型マウスではコール酸及び β -ムリコール酸を合算して約 85%である一方、CYP8B1 ノックアウトマウスではムリコール酸が大半を占め、コール酸は検出されなかった。野生型マウス及び CYP8B1 ノックアウトマウス(各群 6 例)の肝臓における CYP7A1、SHP 及び FXR の mRNA 発現をノーザンブロット法により検討した結果、CYP8B1 ノックアウトマウスにおいては野生型と比較し、CYP7A1 及び FXR の mRNA 発現は増加し、

VI. 薬効薬理に関する項目

SHP の mRNA 発現は減少した。

雄性野生型マウス及び CYP8B1 ノックアウトマウス(各群 4~5 例)にコール酸(0.1%、0.25%)を 4 日間混餌投与し、対照群として野生型マウス及び CYP8B1 ノックアウトマウスに標準飼料を給餌した。肝臓における CYP7A1 及び SHP の mRNA 発現をリアルタイム PCR 法、胆嚢中胆汁酸組成を GS/MS により検討した。その結果、CYP8B1 ノックアウトマウス及び野生型マウスのいずれにおいても、標準飼料群と比較して、コール酸投与群において用量依存的に肝臓の CYP7A1 の mRNA 発現が減少し、SHP の mRNA 発現が増加した。主な胆嚢中胆汁酸組成について、コール酸 0.1%を投与した野生型マウスではコール酸 78%、ムリコール酸 15%であり、コール酸を 0.25%投与した野生型マウスではコール酸 73%、ムリコール酸 5%であった。コール酸を投与した CYP8B1 ノックアウトマウスの胆嚢中胆汁酸組成は同量のコール酸を投与した野生型マウスとそれぞれ類似していた。

雄性野生型マウス及び FXR ノックアウトマウス(*Fxr*^{-/-})の肝臓から単離した肝細胞にコール酸のタウリン抱合体である TCA (0~50 µmol/L)又は FXRリガンドである GW4064 (0~1 µmol/L)を添加し、16 時間後、リアルタイム RT-PCR 法により SHP の mRNA 発現を検討した。その結果、野生型マウス由来肝細胞において、TCA 又は GW4064 の添加により SHP の mRNA 発現がいずれも濃度依存的に増加したが、FXR ノックアウトマウス由来肝細胞においてはいずれの添加によっても SHP の mRNA 発現に変化は認められなかった。

④CYP7A1 制御機構における FXR 及び SHP の関与 (Wang, et al., 2002)

野生型マウス及び SHP ノックアウトマウス(*Shp*^{-/-}) (8~12 週齢、各群 5~7 例)にコール酸(1%)を 7 日間混餌投与し、対照群として野生型マウス及び SHP ノックアウトマウスに標準飼料を給餌した。肝臓における CYP7A (cholesterol 7 α -hydroxylase)の mRNA 発現をノーザンブロット法及びリアルタイム PCR 法、SHP、CYP8B 及び CYP7B (oxysterol 7 α -hydroxylase)の mRNA 発現をノーザンブロット法により検討した。その結果、SHP の mRNA 発現はコール酸投与群では標準飼料群と比較して野生型マウスでは増加し、SHP ノックアウトマウスでは変化は認められなかった。野生型マウス及び SHP ノックアウトマウスのいずれにおいても、コール酸投与群では標準飼料群と比較して CYP7A、CYP8B 及び CYP7B については mRNA 発現の低下が認められた。なお、CYP7A の mRNA 発現は、標準飼料群の SHP ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して高く、コール酸の投与により野生型マウスではその発現が検出限界未満に低下し、SHP ノックアウトマウスでは発現が低下したものの、検出は可能であった。

野生型マウス及び SHP ノックアウトマウス(8~12 週齢、各群 5 例)に FXR リガンドである GW4064 (30 mg/kg)を 2 回に分け 1 日で経口投与した。ノーザンブロット法により肝臓の CYP7A の mRNA 発現を検討した結果、野生型マウスにおいて、GW4064 投与群では、対照群と比較して CYP7A の mRNA 発現の低下が認められた一方、SHP ノックアウトマウスにおいては GW4064 投与群と対照群で差は認められなかった。

2) 胆汁流量及び胆汁酸分泌に対する作用

①胆汁流量及び胆汁酸の分泌増加作用 (Borgström, et al., 1986)

VI. 薬効薬理に関する項目

雄性 SD ラット(投与前:23 例、コール酸投与:各群 6 例)の胆管にカニューレを留置し末端を結紮して、72 時間後に $[24-^{14}\text{C}]$ 標識したコール酸(15 mmol/L、30 mmol/L)を 2 mL/h の速度で各濃度 12 時間ずつ十二指腸内投与し、投与前 18 時間及びコール酸投与中は 12 時間ごとに胆汁を採取した。胆汁流量及び胆汁中への胆汁酸分泌量を検討した結果、投与前、コール酸 15 mmol/L 及びコール酸 30 mmol/L 投与時の胆汁流量(平均値 \pm 標準誤差)はそれぞれ 23.1 ± 0.5 、 45.0 ± 1.9 及び 63.5 ± 3.5 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{kg}$ 、胆汁への胆汁酸分泌量(平均値 \pm 標準誤差)はそれぞれ 0.31 ± 0.02 、 1.54 ± 0.05 及び 7.78 ± 0.20 $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$ であった。

②胆汁流量及び胆汁酸分泌増加作用における肝細胞トランスポーター発現の影響 (Fickert, et al., 2001)

雄性 Swiss マウス(各群 5 例)にコール酸(1.0%)を 7 日間混餌投与、又は対照群として標準飼料を給餌し、その後、胆管を結紮して胆嚢にカニューレを挿入した 5 分後から 1 時間までの胆汁を採取した。胆汁流量、胆汁中への胆汁酸、リン脂質及びコレステロールの分泌量並びに HPLC により胆汁中胆汁酸組成を検討した。その結果、標準飼料群及びコール酸投与群における胆汁流量(平均値 \pm 標準偏差)はそれぞれ 2.5 ± 1 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{g liver}$ 及び 5.6 ± 1.2 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{g liver}$ であり、胆汁中への胆汁酸、リン脂質及びコレステロールの分泌量は、表 3 のとおりであった。胆汁中の主な胆汁酸組成は、標準飼料群では TCA45%及びタウロ β -ムリコール酸 30%、コール酸投与群では TCA 98%及びタウロ β -ムリコール酸 2%であった。

胆汁中への胆汁酸、リン脂質及びコレステロールの分泌量

	胆汁酸	リン脂質	コレステロール
標準飼料群	112 ± 59	17 ± 1	1.67 ± 0.3
コール酸投与群	539 ± 196	53 ± 14	19.4 ± 4.3

平均値 \pm 標準偏差、単位：nmol/min/g liver

雄性 Swiss マウス(各群 5 例)にコール酸(0.5%、1.0%)を 7 日間混餌投与、又は対照群として標準飼料を給餌し、肝ホモジネートにおける肝細胞基底外側のトランスポーター (NTCP、OATP1) 並びに毛細胆管側のトランスポーター及びポンプ (BSEP、MRP2) の mRNA 発現及びタンパク質発現について、それぞれ RT-PCR 法及びウエスタンブロット法により検討した。その結果、mRNA 発現は、コール酸投与群において標準飼料群と比較して、NTCP に大きな変化はなく、OATP1 は低値であり、BSEP 及び MRP2 は高値であった。タンパク質発現は、コール酸投与群において標準飼料群と比較して、NTCP 及び OATP1 は低値であり、BSEP 及び MRP2 は高値であった。

3) 疾患モデル動物における検討

① β -HSD 欠損症モデルマウスにおける検討 (Shea, et al., 2007)

HSD3B7 ノックアウトマウス (*Hsd3b7*^{-/-}) 又は野生型マウスの胆嚢中胆汁酸に含まれる主な胆汁酸の種類を GC/MS により検討した結果、野生型マウスでは主にコール酸、 β -ムリコール酸及び ω -ムリコール酸が認められた一方、HSD3B7 ノックアウトマウスではこれらに加えて β -ヒドロキシ化胆汁酸 ($3\beta,7\alpha,12\alpha$ -trihydroxy-5 β -cholanoic acid 及び $3\beta,6\alpha$ -dihydroxy-5 β -

VI. 薬効薬理に関する項目

cholanoic acid)が認められた。また、胆汁酸プールサイズ及び糞中胆汁酸排泄量を HPLC により検討した結果、HSD3B7 ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して、胆汁酸プールサイズが減少し、糞中胆汁酸排泄量が増加した。肝臓における mRNA 発現をリアルタイム RT-PCR 法により検討した結果、CYP7A1、CYP8B1、 Δ^4 -3-oxoR 及び racemase は野生型マウスと比較して高値であり、SHP は低値であった。

HSD3B7 ノックアウトマウスの母動物に、コール酸 (0.1%、0.5%) を妊娠 12 日目から出生後 4 週まで混餌投与し、同時に脂溶性及び水溶性ビタミンを飲水投与した。また、対照群として HSD3B7 ノックアウトマウスの母動物に標準飼料を給餌し、脂溶性及び水溶性ビタミンを添加しない飲水にて飼育した。上記母動物からの雌雄新生仔 HSD3B7 ノックアウトマウス(コール酸 0.1%及びビタミン投与群 179 例、コール酸 0.5%及びビタミン投与群 91 例、コール酸及びビタミン非投与群 123 例)及び雌雄新生仔野生型マウス(89 例)の出生後 4 週(出生後 21 日に離乳)までの生存及び外観変化を検討した。その結果、新生仔野生型マウスは出生後 4 週までほとんどの個体が生存した一方、新生仔 HSD3B7 ノックアウトマウスのコール酸及びビタミン非投与群では出生後 4 週までに約 90%の個体が死亡した。新生仔 HSD3B7 ノックアウトマウスのコール酸 0.1%及びビタミン投与群においては生存率がコール酸及びビタミン非投与群の約 2 倍となり、コール酸 0.5%及びビタミン投与群においては生存率が新生仔野生型マウスにより近づいた。また、コール酸及びビタミン投与群では、新生仔 HSD3B7 ノックアウトマウスで認められる油性被毛及び鱗状皮膚が改善した。

②CYP7A1 ノックアウトマウスにおける検討 (Ishibashi, et al., 1996)

CYP7 (cholesterol 7 α -hydroxylase) ノックアウトマウス (*Cyp7*^{-/-}) 同士又は野生型マウス同士を交配し、いずれの母動物も標準飼料で飼育し、上記母動物からの新生仔 CYP7 ノックアウトマウス(91 例)及び新生仔野生型マウス(50 例)の出生後 29 日までの生存を検討した結果、新生仔野生型マウスのほとんどが観察期間を通して生存した一方、新生仔 CYP7 ノックアウトマウスでは、約 40%は出生後 4 日までに、さらに約 45%は出生後 11~17 日に死亡した。出生後 18 日以降の観察期間中の生存率は新生仔野生型マウスと同程度であった。

CYP7 ノックアウトマウス同士を交配し、母動物に授乳期間中コール酸(1%)を混餌投与又は脂溶性及び水溶性ビタミンを飲水投与し、上記母動物からの新生仔 CYP7 ノックアウトマウス(コール酸投与群 64 例、ビタミン投与群 48 例)の出生後 29 日までの生存を検討した結果、母動物に標準飼料を与えた新生仔 CYP7 ノックアウトマウスの生存曲線と比較し、ビタミン投与群において観察期間前半の死亡率が減少し、コール酸投与群では観察期間後半の死亡率が減少した。

CYP7 ノックアウトマウス同士を交配し、母動物に妊娠 12 日目から授乳期間中又は授乳期間中のみにコール酸(1%)を混餌投与並びに脂溶性及び水溶性ビタミンを飲水投与し、上記母動物からの新生仔 CYP7 ノックアウトマウス(コール酸及びビタミンを妊娠 12 日目から投与した母動物からの新生仔群 62 例、コール酸及びビタミンを授乳期間中のみ投与した母動物からの新生仔群 58 例)の出生後 29 日までの生存を検討した。その結果、コール酸及びビタ

VI. 薬効薬理に関する項目

ミンを妊娠 12 日目から投与した母動物からの新生仔群では、野生型マウスと同程度の生存が認められた。一方で、コール酸及びビタミンを授乳期間中のみ投与した母動物からの新生仔群では出生後 14 日までに 60%が死亡したが、出生後 15 日以降は死亡は認められなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

外国人成人(肝機能正常者及び慢性肝疾患を有する被験者)を対象に、コール酸の ^{14}C -標識体 $5\ \mu\text{Ci}$ を単回静脈内投与、及びコール酸の ^3H -標識体 $15\ \mu\text{Ci}$ を単回経口投与してコール酸の薬物動態に対する肝機能障害の影響について検討した結果、肝機能正常者及び慢性肝疾患を有する被験者におけるコール酸の薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった (Kaye, et al., 1973; Gilmore & Thompson, 1980)。

表 慢性肝疾患を有する被験者においてコール酸の ^{14}C -標識体を単回静脈内及びコール酸の ^3H -標識体を経口投与したときの薬物動態パラメータ

対象被験者	例数	CL_{iv} (mL/min·m ²)	CL_{po} (mL/min·m ²)	V (mL/m ²)
肝機能正常者	14	271±15	1248±104	1879±54
活動性慢性肝炎を有する被験者	11	173±23	556±105	2316±195
アルコール性肝硬変を有する被験者	8	220±15	550±93	2428±148
原発性胆汁性肝硬変を有する被験者	1	233	696	2010
黄疸性慢性肝疾患を有する被験者	4	99±22	194±54	2842±60
無黄疸性慢性肝疾患を有する被験者	16	219±19	652±65	2221±134

平均値±標準誤差

CL_{iv} : 静脈内投与時の全身クリアランス、 CL_{po} : 経口投与時の全身クリアランス、V: 静脈内投与時の分布容積

国内第Ⅲ相試験(RM1319-301 試験)において、日本人 $3\beta\text{-HSD}$ 欠損症患者 2 名及び $\Delta^4\text{-3-oxo-R}$ 欠損症患者 2 名に本剤を約 $6.0\sim 15.6\ \text{mg/kg/日}$ で経口投与したときの各被験者における血清中コール酸濃度の推移は下に示した表のとおりであり、本剤投与前と比較して血清中コール酸濃度は、いずれの患者においても投与開始後に増加した。被験者 4 を除き、投与 26 週時までの血清中コール酸濃度は最大で $3.52\sim 4.68\ \mu\text{mol/L}$ であり、投与の継続により血清中コール酸が蓄積する傾向は認められなかった。被験者 4 においては、本剤の投与後 2~4 週にかけて一過性に血清中コール酸濃度の顕著な増加(最大で $32.99\ \mu\text{mol/L}$)を示したが、本剤投与後 10 週までには低下し、それ以降、他の 3 名の被験者と概ね同程度の推移を示した。本剤投与 26 週時における血清中コール酸濃度は、いずれの患者においても健康とされる被験者における血清中/血漿中コール酸濃度と大きな違いは認められなかった。

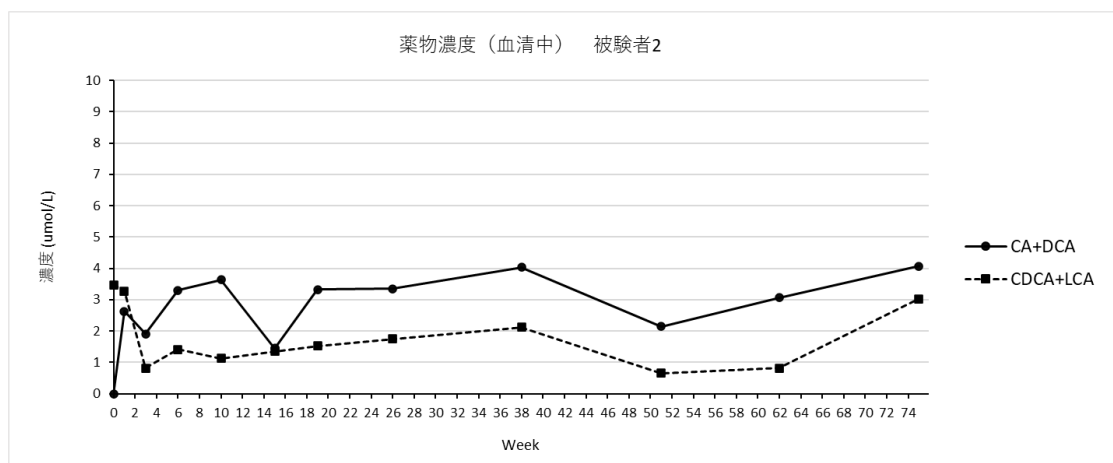
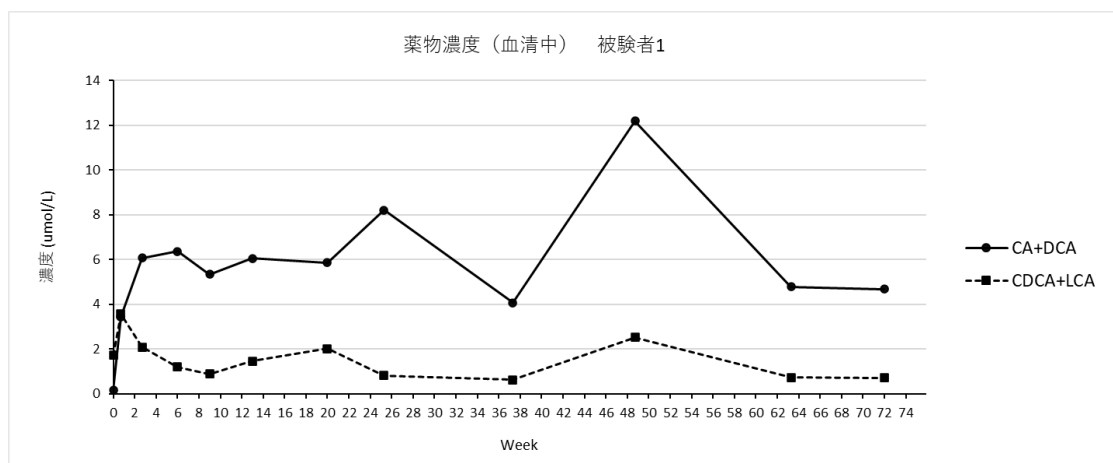
VII. 薬物動態に関する項目

表 本剤を反復投与したときの各測定時点におけるコール酸の血清中濃度推移

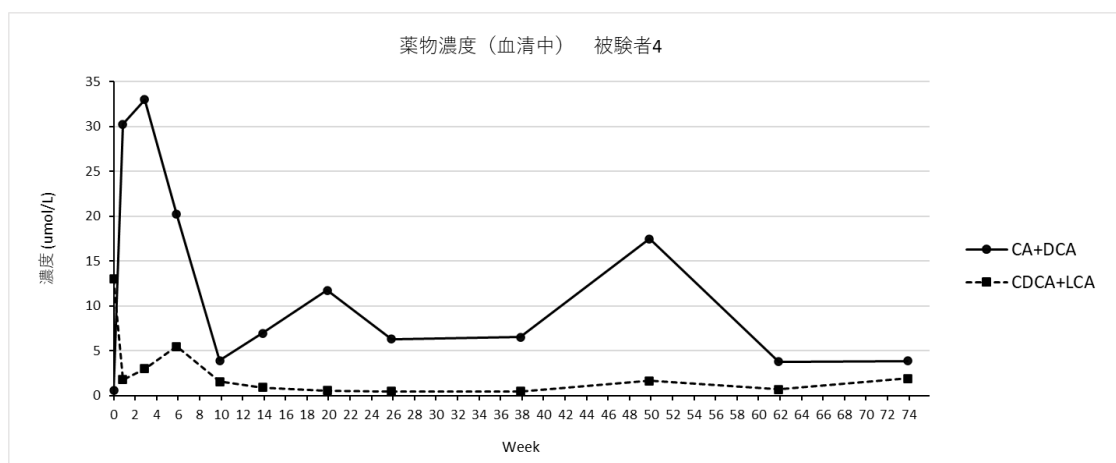
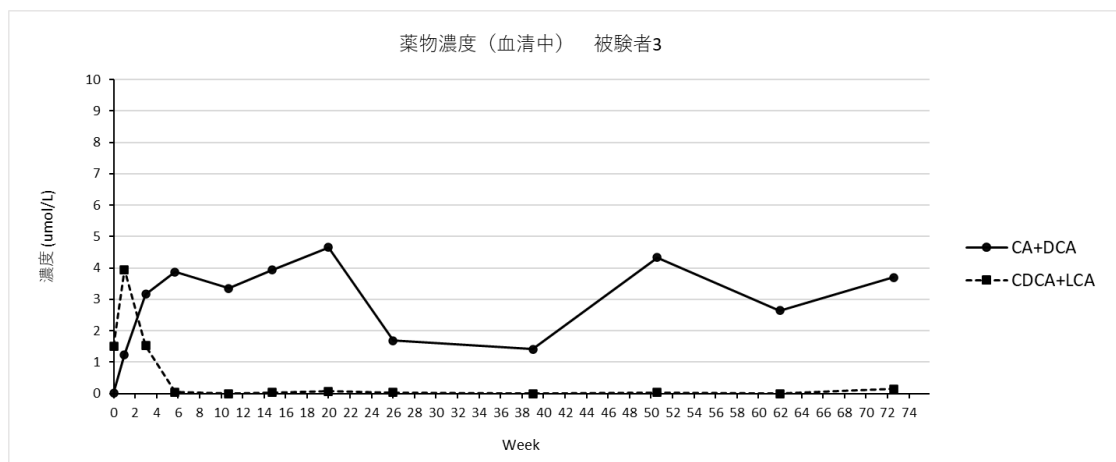
検体	被験者	測定対象	投与前	投与1週 間時	投与3週 間時	投与6週 間時	投与14週 間時	投与20週 間時	投与26週 間時
血清 ($\mu\text{mol/L}$)	1	用量 ^{a)}	—	10.8	10.8	10.8	10.3	10.3	10.0
		コール酸	0.04	2.40	2.29	2.12	2.58	2.20	4.68
	2	用量 ^{a)}	—	8.8	8.8	8.8	8.6	11.4	11.4
		コール酸	0.00	2.57	1.89	3.25	1.43	3.24	3.30
	3	用量 ^{a)}	—	6.1	6.1	6.1	7.6	7.6	7.5
		コール酸	0.02	0.92	1.52	3.56	3.73	4.33	1.58
	4	用量 ^{a)}	—	8.2	7.8	7.0	13.0	13.0	11.6
		コール酸	0.57	30.25	32.99	20.19	6.94	7.76	4.54

a) 測定時直近の服薬量(mg/kg)

前治療薬及び代謝産物濃度(血清中)



VII. 薬物動態に関する項目



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

健康な被験者及び肝硬変患者を対象としてコール酸のクリアランスを定量化した報告がある (Kaye, et al., 1973)。両群において、絶食中、 $[^{14}\text{C}]$ コール酸注射後最初の 100 分間の血清からの放射能の消失曲線は、形が二重指数関数的であった。初期相では、クリアランスは有意に速く、抱合型及び遊離胆汁酸の濃度は肝硬変患者よりも健常ボランティアの方が有意に低かった。放射能は 3 時間以内に健康被験者の全身循環から消失した。コール酸の静脈内クリアランス及び経口クリアランスを定量化したところ、それぞれ $271 \pm 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 及び $1248 \pm 104 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ であった (Gilmore & Thompson, 1980)。

(5) 分布容積

肝機能が正常なヒトにおける内因性胆汁酸の分布のおおよその量はプールサイズ及び血清レベルから計算が可能であり、この方法で計算したところ、コール酸の分布容積は約 3400 L であった (Crosignani, et al., 1996)。これを従来法で体表面積に対して標準化すると、分布容積は $1.879 \pm 0.054 \text{ L/m}^2$ となった (Gilmore & Thompson, 1980)。胆汁酸プールは大部分が腸肝循環内に局限していて全身への分布は少ないため、血清中の総胆汁酸濃度は低い (約 $5 \mu\text{mol/L}$) (Gilmore & Thompson, 1980)。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) 吸収部位

コール酸は、摂取後、まず小腸で吸収され、その後、血流により肝臓に運ばれ肝細胞に取り込まれる。コール酸とその抱合体は、モルモット小腸の近位部ではなく、主に遠位部(回腸)で吸収されることが報告されている (Weiner & Lack, 1962)。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 腸肝循環

コール酸の大部分は腸肝循環に関与する組織内(肝臓、腸、胆嚢)に存在し、末梢血中に存在する量は少ないと考えられている(Little, et al., 1975)。

(3) プールサイズ

コール酸のプールサイズはマウス及びラットでそれぞれ $168 \pm 21 \mu\text{mol/kg}$ 体重及び $106 \pm 12 \mu\text{mol/kg}$ 体重であることが示された。これは、マウス及びラットでそれぞれ $68.5 \pm 8.6 \text{ mg/kg}$ 及び $43.2 \pm 4.9 \text{ mg/kg}$ に相当する(Hulzebos, et al., 2001)。しかし、この結果は、実験を通して反復検体採取中に大量の胆汁が採取されたため値が低く見積もられており、プールサイズに影響を与えたことを筆者らは認めている(Hulzebos, et al., 2001)。このため、この論文に報告されたラットのプールサイズに関する結果は正確なものではないと考える。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

ラットを用いた胎盤通過試験では、胆管結紮後に母獣の血漿中胆汁酸量が 30 倍増加したにもかかわらず、胎児の胆汁酸量には大幅な増加は認められなかったことから、胎盤を通過する胆汁酸量は少ないことが示唆された(Hassan & Subbiah, 1980)。しかし、通常、胎児血清中にはコール酸や他の胆汁酸が存在する (Little, et al., 1975; Hassan & Subbiah, 1980; Campos, et al., 1986; Perez, et al., 1994)ため、胎児が内因性レベルのコール酸及び胎盤を通過したコール酸に曝露されることは生理的に起こりうる。

(3) 乳汁への移行性

外国人授乳婦 8 例を対象に、出産後初週における乳汁及び血清中コール酸濃度はそれぞれ $0.89 \mu\text{mol/L}$ 及び $0.93 \mu\text{mol/L}$ であり、内因性のコール酸は乳汁中に移行すると考えられる (Forsyth, et al., 1983)。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

コール酸の組織分布を検討した非臨床試験は確認されなかった。しかし、一般的に、文献上では、コール酸の大部分は腸肝循環の器官内に存在し、末梢血中に存在する量は少ないと考えられている。このことは、アカゲザル胎児での研究によって裏付けられている (Little, et al., 1975)。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清中におけるコール酸又は TCA のタンパク結合率は、コール酸で 90～95% (血清中コール酸濃度として 0.31 $\mu\text{mol/L}$ 未満)、TCA で 46～49.5% (血清中 TCA 濃度として 0.12～0.72 $\mu\text{mol/L}$) であった (Burke, et al., 1971)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

コール酸及びケノデオキシコール酸から成る一次胆汁酸はグリシン及びタウリンと抱合し、グリココール酸及びタウロコール酸並びにグリコケノデオキシコール酸、タウロケノデオキシコール酸を形成する。胆汁酸は、腸管内に分泌された後、主に回腸で再吸収され、門脈血を介して肝臓に戻る (Ross, 2008)(Ross, 2008)。結腸での再吸収を免れた一次胆汁酸は脱抱合され、腸内細菌の作用により二次胆汁酸に変換される。この経路において最も重要な反応は 7 α -脱水酸化であり、コール酸はデオキシコール酸に、ケノデオキシコール酸はリトコール酸に変換される (Ross, 2008)。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種,寄与率

コール酸の代謝に関与する酵素の該当資料なし。

なお、胆汁酸合成の最初の反応で律速段階は、CYP7A1 (cholesterol 7 α -hydroxylase) によるコレステロール核の C-7 位へのヒドロキシル基の導入である。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比,存在比率

該当資料なし

<参考>

一次胆汁酸の約 80%を占めるコール酸は、タウリンもしくはグリシン抱合胆汁酸として胆汁中に分泌され、胆嚢の収縮に伴って十二指腸に流入する。ステロイド骨格に付加された水酸基やカルボン酸などが形成する親水的領域と反対側が形成する疎水的領域に起因した界面活性作用を有し、食事由来の脂肪やビタミン D を含む脂溶性ビタミンとミセルを形成し、消化管腔内で分散させることができ、界面でのリパーゼの作用による脂質の消化やその後の腸管での吸収に寄与する。そして、胆汁中へと排出されたコール酸の多くは腸管から再吸収され、門脈を通して肝臓に戻り、腸肝循環に戻る (石塚, 2014)。

7. 排泄

胆汁中に分泌された胆汁酸は脱抱合され、一次胆汁酸の一部は腸内細菌の作用によって二次胆汁酸に変換される。胆汁酸の 90～95%は主に小腸下部で再吸収され、腸肝循環を経て、少量が糞

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

便中に排泄され、通常尿中に排泄されるのはごくわずかである。ラットを用いた排泄試験では、コール酸は代謝物の形でほとんど糞便中に排泄されることが示された(Lindstedt & Norman, 1955)。

8. トランスポーターに関する情報

抱合型コール酸はイオン化されているため、腸上皮細胞を通過するにはトランスポーターが必要である。抱合型及び非抱合型コール酸はいずれも、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター (ASBT) により回腸末端部の管腔から腸上皮細胞に輸送される。その後、コール酸は腸上皮細胞内で腸管の胆汁酸結合タンパク質 (IBABP) に結合する。腸上皮細胞から門脈血への排出には、切断型 ASBT (tASBT) 及び/又は多剤耐性関連タンパク質 3 (MRP3) が関与している可能性があるが、この点についてはまだ明らかになっていない。腸上皮細胞からのコール酸輸送には、ヘテロメリックな有機溶質トランスポーター (OST) α 及び OST β 遺伝子産物の両方がさらに関与している可能性がある (Ross, 2008)。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。また、重度の肝機能障害が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。
8.2 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と投与しないこと。

<解説>

本剤の有効成分は胆汁酸の主要成分であるコール酸であり、過量の場合には肝機能障害を発症する可能性があるため、用量調整の目安となるパラメータを「V.4.用法及び用量に関連する注意」に示した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 家族性IV型高脂血症を有する患者
回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター (IBAT) の発現が低下しているとの報告があり¹⁾、本剤を含む胆汁酸の取り込みが低下しているおそれがある。

1): Duane, et al., 2000

9.1.1 通常の用量では本剤の十分な効果を得られない可能性がある。本剤の欧州の添付文書では、当該疾患を有する患者では、コール酸の吸収が不十分であることを踏まえて用量を設定及び調整する必要があり、500mg を超える投与が必要となる場合があると記載されている。

通常の用量上限を超える投与を行う場合の注意事項について「V.4.用法及び用量に関連する注意」

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

に記載した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中にコール酸が投与された先天性胆汁酸代謝異常症患者において、正常な出産が認められたとの報告があるが、妊婦に本剤を含むコール酸製剤を投与した経験は限られている。また、妊娠ヒツジ又はヒツジ胎児にコール酸を投与した際に早産が、妊娠ハムスターにコール酸を投与した際に肝障害が認められたことが報告されている^{2~4)}。

2) Perez, et al., 1994

3) Campos, et al., 1986

4) Siviero, et al., 2008

<解説>

本剤は妊婦での使用経験があり、副作用を示さずに正常で健康な子供を出産した報告があるが、データが限られているため、注意喚起として設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。健康な授乳婦 28 例における乳汁中コール酸濃度は、0.89 $\mu\text{mol/L}$ (平均値) であったことが報告されている⁵⁾。

5) Forsyth, et al., 1983

<解説>

本剤が乳汁中に移行する可能性が考えられることから、その注意喚起として設定した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

新生児を対象とした臨床試験は実施されていない。

<解説>

新生児における本剤の投与経験がないため、注意喚起として設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

<解説>

高齢者における本剤の投与経験がないため、注意喚起として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール (フェノバル等)、 プリミドン [16.7.1 参照]	肝毒性のある胆汁酸異常代謝産物が増加することで、肝トランスアミナーゼの上昇が認められることがあるので、これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	フェノバルビタールの投与により健康成人において内因性の一次胆汁酸(コール酸及びケノデオキシコール酸)のプールサイズ及び合成速度を増加させることが報告されている。フェノバルビタール、プリミドン(投与後その一部がフェノバルビタールへ代謝される)は、患者においてコレステロールから胆汁酸異常代謝産物の合成を促進する作用を有していると考えられることから、原疾患を悪化させるおそれがある。
シクロスポリン [16.7.2 参照]	投与する場合、総胆汁酸濃度を慎重にモニタリングし、必要に応じて本剤の用量を調整すること。また、必要に応じて血清又は尿中におけ	胆汁酸の肝臓取込み及び肝胆汁分泌を阻害することから、本剤の薬物動態を変化させるおそれがある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	る各胆汁酸(コール酸や胆汁酸異常代謝産物を含む)の濃度も確認すること。	
コレステラミン、コレステミド	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与すること。	陰イオン交換樹脂であるこれらの薬剤は本剤を吸着するため、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
制酸剤 水酸化アルミニウムゲル等		アルミニウムを含有する制酸剤は本剤を吸着するため、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
ウルソデオキシコール酸 [16.7.3 参照]	本剤及びウルソデオキシコール酸の効果が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与すること。	本剤及びウルソデオキシコール酸の吸収が競合するおそれがある。
エロビキシバット	本剤の効果が減弱するおそれがある。	回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター (IBAT) 阻害作用により、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。

<解説>

機序・危険因子の項に記載のとおり。

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11. 副作用			
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。			
11.2 その他の副作用			
	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明 ^{注1)}
胃腸障害			下痢
肝胆道系障害			胆石症
皮膚および皮下組織障害			そう痒症
臨床検査			トランスアミナーゼ上昇

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

代謝および栄養障害	低カルシウム血症		
-----------	----------	--	--

注 1) コール酸製剤としての投与経験に基づく。

(解説)

欧州添付文書の記載及び国内で実施した臨床試験成績において認められた副作用に基づき設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

一般的注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

1) 心・血管系

- ① Wistar ラット摘出心房(各群 12 例)に対し、0~12.5 mmol/L で濃度依存的に陰性変時作が認められた(Joubert, 1978a)。
- ② 麻酔 Wistar ラット(各群雄 5 例)において、心拍数について、用量依存的に低下が認められた。心電図について、コール酸 30 mg/kg 以下の投与群では洞性徐脈が認められ、35~55 mg/kg 投与群では 2 度又は 3 度の房室ブロックが認められた。コール酸 55 mg/kg 投与時に 3/5 例及び 60 mg/kg 投与時に 5/5 例が死亡し、致死量では電気活動の停止が認められた(Joubert, P., 1978b)。
- ③ 麻酔 Wistar ラット(雄)にコール酸 30 mg/kg 投与後にイソプレナリン、アドレナリン又はノルアドレナリンを投与した結果、コール酸は各薬剤単独投与時に認められた心拍数上昇、S 波浅化及びQRS 延長作用を抑制した。コール酸投与後にアセチルコリンを投与した結果、コール酸はアセチルコリン単独投与時に認められた心拍数低下、S 波深化及びQRS 延長作用を抑制した (Kadłubowski, et al., 1984)。
- ④ ラット摘出血管(雄)において、コール酸投与後にイソプレナリン、アドレナリン、ノルアドレナリン、アセチルコリン又はピロカルピンを投与した結果、コール酸はイソプレナリンの血管拡張作用を抑制しなかったが、アドレナリン及びノルアドレナリンの血管収縮作用を増大させ、アセチルコリン及びピロカルピンの血管拡張作用を抑制した (Kadłubowski, et al., 1984)。
- ⑤ ネコ摘出右室乳頭筋(10 例)において、コール酸 0.003~0.3 $\mu\text{mol/L}$ 添加により陽性変力作用が認められた。3 $\mu\text{mol/L}$ 以上の添加により、心内膜内皮の形態学的損傷が認められた (Colpaert, et al., 1992)。

2) 自律神経系

Wistar ラット 摘出腸 (雄)において、コール酸 80 $\mu\text{g/mL}$ はイソプレナリン、アドレナリン及びノルアドレナリン誘発小腸弛緩作用を抑制し、アセチルコリン誘発小腸収縮作用を増大させた (Szkudliński, 1984)。

3) 血小板

SD ラット(雄、コール酸投与 19 例)において、ADP/エピネフリン混合物(4 $\mu\text{mol/L}$)に対する血小板の最大凝集率が低下し、血小板凝集速度の低下が認められた (Pereira, et al., 1995)。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウスにコール酸を単回静脈内投与した時の LD₅₀ は 350 mg/kg であった。50 mg/kg を超えるコール酸の単回静脈内投与は麻酔下ラットに致死的であった。30 mg/kg のコール酸を単回静脈内投与されたウサギは忍容性を示したが、60 mg/kg を単回静脈内投与されたウサギは投与直後に死亡した。

単回投与毒性に関する文献情報

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	コール酸プールサイズ比 ^{a)}	主な所見	参考文献
マウス	静脈内	単回	200～500	2.9～7.2	LD ₅₀ : 350 mg/kg 溶血作用が認められた (<i>in vitro</i> 評価)。	(Rothlin & Schalch, 1944)
ラット /Wistar	静脈内	単回	5～60	0.03～0.40	麻酔下ラットにおいて、平均動脈圧の低下を伴う陰性変時作用が用量依存的に認められた。50 mg/kg を超える投与量は致死的であった。	(Joubert, P., 1978b)
ウサギ ^{b)}	静脈内	単回	30～60	未算出	30 mg/kg: 変化なし。 40 mg/kg: 啼鳴 50 mg/kg: 痙攣 (回復性あり) 60 mg/kg: 投与直後死亡	(Gillert, 1926)

a)コール酸プールサイズに対する投与量比を示す。公表文献 (Cronholm, et al., 1974; Carrella & Dietschy, 1977; Hulzebos, et al., 2001) より、マウス及びラットにおけるコール酸プールサイズをそれぞれ 69 及び 150 mg/kg と推定した。

b)コール酸ナトリウムが単回静脈内投与された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性に関する検討 (マウス、ラット、スナネズミ) では、体重低値、下痢、血清トランスアミナーゼ及び総胆汁酸の高値、肝臓及び胆嚢における病理組織学的変化 (肝細胞壊死及び小葉間胆管拡張、胆嚢におけるコレステロール結石形成及び粘膜過形成等) 等が認められた。いずれの試験も、正常動物にコール酸が投与されており、各動物のコール酸プールサイズに対して約 0.17～22 倍のコール酸の反復投与によって、前述の毒性所見が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

反復投与毒性に関する文献情報

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg)	コール酸プール サイズ比 ^{b)}	主な所見	参考文献
マウス /Swiss	混餌	7日間	750、1500	11、22	血清 AST、ALT、AP 及び胆汁酸の高値、胆汁酸量の高値、並びに病理組織学的変化(播種性肝細胞壊死、肝細胞腫大、有糸分裂像増加及び小葉間胆管拡張)が認められた。	(Fickert, et al., 2001)
マウス /Swiss	混餌	2~8カ 月間	750、1500	11、22	胆嚢におけるコレステロール結石形成及び粘膜過形成、肝臓重量増加、並びに肝臓における脂肪変性等が認められた。	(Besançon, et al., 1970)
マウス /C57L/J	混餌 ^{c)}	1年間	750	11	コレステロールとの混餌投与により、胆汁中コレステロール増加及び胆石形成促進が認められた。	(Wang, et al., 1999)
ラット /Wistar	混餌	2週間	250、500	1.7、3.3	血清トランスアミナーゼ及び総胆汁酸の高値が認められた。肝小葉構造にほとんど変化は認められなかった。	(Delzenne, et al., 1992)
ラット /Sprague-Dawley	混餌	26日間	75	0.5	体重低値が認められた。心臓、肝臓、十二指腸、回腸及び結腸に病理組織学的変化は認められなかった。	(Bray & Gallagher Jr, 1969)
ラット /Holzman	混餌 ^{d)}	28日間	50、1000	0.33、6.7	1000 mg/kg 投与群において下痢を伴う死亡が認められた。	(Visek, et al., 1965)
ラット /Wistar	混餌 ^{e)}	5週間	500	3.3	成長及び体脂肪沈着を抑制し、下痢を誘発した。	(Gambal & Quackenbush, 1960)
ラット /Wistar	混餌 ^{f)}	1年間	25	0.17	体重低値、脾臓腫大、肝臓における病理組織学的変化(脂肪変性、門脈腔内リンパ組織球形浸潤及び類洞内皮細胞肥大)等が認められた。	(Lacassagne, et al., 1967)

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

スナネズミ	混餌 [○]	4カ月間	833	未算出	コレステロールとの混餌投与により、腹水、胆嚢拡張、胆石形成、脾臓腫大、肝臓重量高値、血清コレステロール高値、肝臓における脂肪変性及び線維化、細網内皮系における脂質及びコレステロール結晶の蓄積等が認められた。	(Bergman & van der Linden, 1971)
-------	-----------------	------	-----	-----	---	----------------------------------

- a) 餌中コール酸濃度、体重及び1日摂餌量から算出した。体重及び1日摂餌量についてそれぞれの参考文献中に情報がない場合、各動物種の体重又は摂餌量に関する背景情報を参考に各動物の体重及び1日摂餌量を仮定した。
- b) コール酸プールサイズに対する投与量比を示す。公表文献(Lipids 1974; 9: 844-9, Dig Dis 1977; 22: 318-26, J Lipid Res 2001; 42: 1923-9)より、マウス及びラットにおけるコール酸プールサイズをそれぞれ69及び150 mg/kgと推定した。
- c) コレステロール及びコール酸を反復混餌投与した。
- d) コール酸ナトリウムを反復混餌投与した。
- e) 必須脂肪酸を含まない低脂肪餌にコール酸を添加して混餌投与した。
- f) 低タンパク食にコール酸を添加して混餌投与した。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する検討では、一部の公表文献においてコール酸による復帰変異コロニー数の増加が認められた。ネズミチフス菌 TA98 株では、50 µg/mL で復帰変異コロニー数の増加が認められ、ネズミチフス菌 TA100 株では、40 µg/mL で復帰変異コロニー数の増加が認められた。復帰変異コロニー数の増加を示したコール酸濃度は、一次胆汁酸代謝が正常な成人の空腹時血清中コール酸濃度(約 0.5 µmol/L(約 204 ng/mL))の約 200 又は 250 倍であった。

遺伝毒性に関する文献情報

試験の種類	試験系	濃度	主な所見	参考文献	
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100	15~75 µg/mL	復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	(Mori, et al., 1991)
	ネズミチフス菌 TA98、TA100	15~75 µg/mL	復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	(Venitt, et al., 1987)	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

		ネズミチフス菌 TA98、TA100	15～75 µg/mL	TA98 株では、50 µg/mL で復帰変異コロニー数の増加が認められた(検討したコール酸濃度:25～75 µg/mL)。TA100 株では、40 µg/mL で復帰変異コロニー数の増加が認められた(検討したコール酸濃度:15～50 µg/mL)。なお、TA100 株を用いたプレート変異原性試験において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった(検討したコール酸濃度:20～500 µg/2 mL top agar)。	(Watabe & Bernstein, 1985)
		ネズミチフス菌 TA1535、 TA1536、 TA1537、 TA1538、TA98、 TA100	5000 µg/mL	復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	(Silverman & Andrews, 1977)
	小核試験	ヒト食道腺癌 細胞株 OE33	50～1000 µmol/L	小核数の増加は認められなかった。	(Jenkins, et al., 2007)
	細胞毒性	雄性 Wistar CF ラット肝細胞	10～1000 µmol/L	ニュートラルレッドの取込みの低下は認められなかった。	(Martinez-Diez, et al., 2000)

(4) がん原性試験

ラットを用いたがん原性に関する検討では、コール酸が発がんプロモーターとして作用する可能性が示唆された。いずれの試験も、正常ラットにコール酸が投与されており、コール酸プールサイズに対して約0.7～1.3倍のコール酸の反復投与によって、発がんプロモーター作用を示唆する変化が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

がん原性に関する文献情報

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg)	コール酸 プールサ イズ比 ^{b)}	主な所見	参考文献
DEN ⁹⁾ 誘発 性病変に対 する 作用	ラット/F344	混餌	8週間	150	1.0	DEN のみ投与された対照群と比較して、 肝臓における γ -グルタミルトランスペプチ ダーゼ陽性細胞巢の数及び面積の増加 が認められた。	(Tsuda, et al., 1984)
AOM ¹⁰⁾ 誘発 性病変に対 する作用	ラット/F344	混餌	18 又は 8 週間	200	1.3	18 週間試験 (AOM 投与なし) では、対 照群と比較してコール酸単独投与群の結 腸に異常腺窩巢の増加は認められなか った。 8 週間試験では、AOM のみ投与された 対照群と比較して AOM 及びコール酸投 与群では結腸に異常腺窩巢の増加が認 められた。	(Seraj, et al., 1997)
AOM ¹⁰⁾ 誘発 性病変に対 する作用	ラット /Sprague- Dawley	混餌	20 週間	100	0.67	AOM のみ投与された対照群と比較し て、AOM 及びコール酸投与群では結腸 における平均異常腺窩巢 multiplicity、 平均中型 ACF 数及び平均大型 ACF 数、結腸腫瘍発生率の増加等が認めら れた。	(Baijal, et al., 1998)
MNU ⁹⁾ 誘発 性病変に対 する 作用	ラット/F344	混餌	27 週間	100	0.67	MNU のみ投与された対照群と比較し て、MNU 及びコール酸投与群では結腸 腫瘍の発生率及び平均発生数等の増加 が認められた。	(McSherry, et al., 1989)

a) 餌中コール酸濃度、体重及び 1 日摂餌量から算出した。体重及び 1 日摂餌量についてそれぞれの参考文献中に情報がない場合、体重又は摂餌量に関する背景情報を参考に各動物の体重及び 1 日摂餌量を仮定した。

b) コール酸プールサイズに対する投与量比を示す。公表文献(Cronholm, et al., 1974; Carrella & Dietschy, 1977)より、ラットにおけるコール酸プールサイズを 150 mg/kg と推定した。

c) ジエチルニトロソアミン:200 mg/kg を単回腹腔内投与

d) アゾキシメタン:15 mg/kg を 1 週間間隔で 2 回皮下投与

e) N-メチル-N-ニトロソウレア:2 mg/body を 1 日目及び 4 日目に結腸内投与

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験

胚・胎児発生への影響に関する検討では、正常ハムスター及びヒツジが用いられ、早産又は新生児の肝臓における病理組織学的変化(肝外胆管上皮の過形成、肝臓門脈域における胆管増生等)が認められた。妊娠ヒツジを用いた検討では、投与直後の妊娠ヒツジの血漿中コール酸濃度は定常状態(投与後 1 時間から 2 時間)と比較して約 6 倍、投与後 40 分の胎児の血漿中コール酸濃度は投与直後と比較して約 3 倍であり、ヒツジ胎児を用いた検討では、コール酸を投与した胎児における血漿中総胆汁酸濃度はそのベースライン濃度と比較して約 34 倍であった。

生殖発生毒性に関する文献情報

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量	コール酸 プールサ イズ比	主な所見	参考文献
胚・胎児発生への影響	ゴールデンハムスター	混餌	18 日間 ^{a)}	540~720 mg/kg ^{b)}	未算出	母動物において、肝臓門脈域の胆管増生及び炎症細胞浸潤、肝内及び肝外胆管上皮細胞の過形成等が認められた。新生児において、肝臓門脈域の胆管増生、肝外胆管上皮細胞の過形成、肝臓における髓外造血亢進等が認められた。	(Siviero, et al., 2008)
	ヒツジ	静脈内 (ボーラス)	単回 ^{c)}	0.41 mg/kg	未算出	妊娠ヒツジ 1/5 例において、コール酸投与直後の子宮収縮によって早産が生じたが、その分娩は正常であった。胎児の心血管系パラメータ及び血液ガスは、投与後 24 時間まで変化は認められなかった。	(Perez, et al., 1994)

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

	ヒツジ (胎児)	静脈内 (持続 注入)	反復 ^{d)}	934 mg/ 日	未算出	コール酸投与胎児(双子で対照群 に振り分けられた 1 例を含む)では 早産となったが(対照群の妊娠期 間は 147±4.6 日、コール酸群では 131±2.5 日)、生存分娩であった。 投与期間中、コール酸投与胎児に おける血液ガス、pH、心拍数及び 動脈圧に変化はみられず、分娩 時、胎児において血漿中胆汁酸の 高値が認められた。	(Campos, et al., 1986)
	ニワトリ受精 卵	卵黄内 投与又 は気室 投与	単回 ^{e)}	最大 25 mg/卵	未算出	催奇形性作用は認められなかつ た。	(Verrett, et al., 1980)

- a) 交配翌日から出産後まで
- b) 餌中コール酸濃度、体重又は 1 日摂餌量から算出した。体重又は 1 日摂餌量について参考文献中に情報がない場合、各動物種の体重又は摂餌量に関する背景情報を参考に各動物の体重又は 1 日摂餌量を仮定した。
- c) 妊娠末期
- d) コール酸投与群の投与は妊娠 120±3.06 日から、対照群では妊娠 123±3.3 日から開始された。
- e) 孵卵前又は孵卵 4 日目に投与された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: オファコルカプセル 50 mg、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分: コール酸

2. 有効期間

有効期間: 2年間

3. 包装状態での貯法

貯法: 1～25℃

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド: なし

くすりのしおり: なし

その他の患者向け資材: オファコルカプセル 50mg を服用される方へ

その他の医療従事者向け資材: オファコルカプセル 50mg をお使いいただくにあたって

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分: なし

同効薬: なし

7. 国際誕生年月日

2013年9月12日 (EU)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
オファコルカプセル 50mg	2023年3月27日	30500AMX00125000	2023年5月24日	2023年6月19日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年:2023年3月27日～2033年3月27日(希少疾患用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため, 厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日)に基づき, 2024年5月末日までは, 投薬(あるいは投与)は1回14日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理シ ステム用コード
オフアコルカプセル 50mg 10カプセル(PTP)×10	3999059M1020	3999059M1020	129430901	622943001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- Baijal, P. K., Clow, E. P., Fitzpatrick, D. W. & Bird, R. P., 1998. *Tumor-enhancing effects of cholic acid are exerted on the early stages of colon carcinogenesis via induction of aberrant crypt foci with an enhanced growth phenotype.*, : Can J Physiol Pharmacol 76(12): 1095-102.
- Bergman, F. & van der Linden, W., 1971. *Reaction of the mongolian gerbil to a cholesterol-cholic acid-containing gallstone inducing diet.*, : Acta Pathol Microbiol Scand [A] 79(5): 476-86.
- Besançon, F., Marche, C. & Parrot, J., 1970. *Experimental lithiasis due to excess cholic acid in mice.*, : Biol Gastroenterol (Paris) 2: 147-60.
- Borgström, B. et al., 1986. *Effects of cholic acid, 7 beta-hydroxy- and 12 beta-hydroxy isocholic acid on bile flow, lipid secretion and bile acid synthesis in the rat.*, : Scand J Clin Lab Invest 46(2): 167-75.
- Bray, G. A. & Gallagher Jr, T. F., 1969. *Weight gain and intestinal histology of rats fed cholic, lithocholic, hyodeoxycholic, chenodeoxycholic, and deoxycholic acids.*, : Proc Soc Exp Biol Med 130(1): 175-7.
- Burke, C. W., Lewis, B., Panveliwalla, D. & Tabaqchali, S., 1971. *The binding of cholic acid and its taurine conjugate to serum proteins.*, : Clin Chim Acta 32(2): 207-14.
- Campos, G. A., Guerra, F. A. & Israel, E. J., 1986. *Effects of cholic acid infusion in fetal lambs.*, : Acta Obstet Gynecol Scand 65(1): 23-6.
- Carrella, M. & Dietschy, J. M., 1977. *Comparison of the effects of cholic acid and chenich acid feeding on rates of cholesterol synthesis in the liver of the rat.*, : Am J Dig Dis 22(4): 318-26.
- Colpaert, C. G. et al., 1992. *Role of endocardial endothelium in the positive inotropic effect of cholic acid in isolated myocardium.*, : J Cardiovasc Pharmacol 20 Suppl 12: S179-82.
- Cronholm, T., Einarsson, K. & Gustafsson, J. A., 1974. *Changes in in vivo metabolism of bile acids in rat after treatment with phenobarbital.*, : Lipids 9(11): 844-9.
- Crosignani, A. et al., 1996. *Clinical pharmacokinetics of therapeutic bile acids.*, : Clin Pharmacokinet 30(5): 333-58.
- Delzenne, N. M., Calderon, P. B., Taper, H. S. & Roberfroid, M. B., 1992. *Comparative hepatotoxicity of cholic acid, deoxycholic acid and lithocholic acid in the rat: in vivo and in vitro studies.*, : Toxicol Lett 61(2-3): 291-304.
- Duane, W. C., Hartich, L. A., Bartman, A. E. & Ho, S. B., 2000. *Diminished gene expression of ileal apical sodium bile acid transporter explains impaired absorption of bile acid in patients with hypertriglyceridemia.*, : J Lipid Res 41(9): 1384-9.
- Fickert, P. et al., 2001. *Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver.*, : Gastroenterology 121(1): 170-83.
- Forsyth, J. S., Ross, P. E. & Bouchier, I. A., 1983. *Bile salts in breast milk.*, : Eur J Pediatr 140(2): 126-7.
- Gambal, D. & Quackenbush, F. W., 1960. *Effects of cholesterol and other substances on essential fatty acid deficiencies.*, : J Nutr 70: 497-501.

- Gillert, E., 1926. *Toxicity of bile acids.*, : Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin einschließlich experimentelle Chirurgie 52(5/6): 779-90.
- Gilmore, I. T. & Thompson, R. P., 1980. *Plasma clearance of oral and intravenous cholic acid in subjects with and without chronic liver disease.*, : Gut 21(2): 123-7.
- Gonzales, E. et al., 2009. *Oral Cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy.*, s.l.: Gastroenterology 137: 1310-20.
- Gonzales, E. et al., 2018. *Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood*, s.l.: Orphanet J Rare Dis 13(1): 190.
- Hassan, A. S. & Subbiah, M. T., 1980. *Bile acids in the fetal rat: effect of maternal bile duct ligation.*, : Steroids 36(6): 709-15.
- Hulzebos, C. V. et al., 2001. *Measurement of parameters of cholic acid kinetics in plasma using a microscale stable isotope dilution technique: application to rodents and humans.*, : J Lipid Res 42(11): 1923-9.
- Ishibashi, S. et al., 1996. *Disruption of cholesterol 7 α -hydroxylase gene in mice. I. Postnatal lethality reversed by bile acid and vitamin supplementation*, : J Biol Chem 271(30):18017-23.
- Jenkins, G. S. J. et al., 2007. *Deoxycholic acid at neutral and acid pH, is genotoxic to oesophageal cells through the induction of ROS: The potential role of anti-oxidants in Barrett's oesophagus.*, : Carcinogenesis 28(1): 136-42.
- Joubert, P., 1978b. *An in vivo investigation of the negative chronotropic effect of cholic acid in the rat.*, : Clin Exp Pharmacol Physiol 5(1): 1-8.
- Joubert, P., 1978a. *Cholic acid and the heart: in vitro studies of the effect on heart rate and myocardial contractility in the rat.*, : Clin Exp Pharmacol Physiol 5(1): 9-16.
- Kadłubowski, R., Szkudliński, J. & Grzywacz, M., 1984. *Further studies on the properties of bile acids. I. Bile acid-induced changes of the action of drugs acting on the autonomic nervous system on the heart and blood vessels.*, : Acta Physiol Pol 35(5-6): 491-9.
- Kaye, M. D. et al., 1973. *Factors Affecting Plasma Clearance of [14C] Cholic Acid in Patients with Cirrhosis.*, : Clinical Science and Molecular Medicine 45: 147-61.
- Kobayashi, M. et al., 2000. *3 β -hydroxy- Δ 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman.*, : Pediatr Int 42(6): 685-8.
- Kwekkeboom, J., Princen, H. M., Voorthuizen, E. M. & Kempen, H. J., 1990. *Bile acids exert negative feedback control on bile acid synthesis in cultured pig hepatocytes by suppression of cholesterol 7 α -hydroxylase activity.*, : Hepatology 12(5): 1209-15.
- Lacassagne, A., Buu-Hoi, N. P. & Hurst, L., 1967. *Comparative study of the liver of rats receiving cholic acid or lithocholic acid, alone or associated with butter yellow.*, : Tumori 53(1): 43-54.
- Li-Hawkins, J. et al., 2002. *Cholic acid mediates negative feedback regulation of bile acid synthesis in mice.*, : J Clin Invest 110(8): 1191-200.
- Lindstedt, S. & Norman, A., 1955. *On the excretion of bile acid derivatives in feces of rats fed cholic acid-*

XI. 文献

- 2414C and chenodesoxycholic acid-2414C; bile acids and steroids 19., : Acta Physiol Scand 34(1): 1-10.
- Little, J. M. et al., 1975. *Bile-salt metabolism in the primate fetus.*, : Gastroenterology 69(6): 1315-20.
- Martinez-Diez, M. C., Serrano, M. A., Monte, M. A. & Marin, J. J., 2000. *Comparison of the effects of bile acids on cell viability and DNA synthesis by rat hepatocytes in primary culture.*, : Biochim Biophys Acta 1500(2): 153-60.
- McSherry, C. K. et al., 1989. *Effects of calcium and bile acid feeding on colon tumors in the rat.*, : Cancer Res 49(21): 6039-43.
- Mori, Y. et al., 1991. *Absence of mutagenic action of 5 beta-cholan-24-oic acid derivatives in the bacterial fluctuation and standard Ames tests.*, : Mutat Res 262(4): 267-74.
- Pandak, W. M. et al., 1994. *Effects of different bile salts on steady-state mRNA levels and transcriptional activity of cholesterol 7 alpha-hydroxylase.*, : Hepatology 19(4): 941-7.
- Pereira, J. et al., 1995. *In vivo effect of bile salts on platelet aggregation in rats.*, : Thromb Res 80(4): 357-62.
- Perez, R. et al., 1994. *A single intravenous high dose of cholic acid to a pregnant ewe does not affect fetal well-being.*, : Res Exp Med (Berl) 194(1): 63-7.
- Ross, P. E., 2008. *Bile-Acid Physiology and Measurement.*, : Bile Acids: Toxicology and Bioactivity. G. Jenkins and L. J. Hardie. Cambridge (UK), Royal Society of Chemistry: 14-47.
- Rothlin, E. & Schalch, W. R., 1944. *Comparative study of some bile acids.*, : Helv. Physiol. Pharmacol. Acta. 2: 249-68.
- Seraj, M. J. et al., 1997. *Effects of dietary bile acids on formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in F344 rats.*, : Cancer Lett 115(1): 97-103.
- Setchell, K. D. R. & O'Connell, N. C., 2007. *Disorders of bile acid synthesis and metabolism: a metabolic basis for liver disease Liver disease in children.*, : F. J. Suchy, R. J. Sokol and W. F. Balistreri. Cambridge Cambridge University Press: 736-66.
- Shea, H. C., Head, D. D., Setchell, K. D. R. & Russell, D. W., 2007. *Analysis of HSD3B7 knockout mice reveals that a 3alpha-hydroxyl stereochemistry is required for bile acid function.*, : Proc Natl Acad Sci U S A 104(28): 11526-33.
- Silverman, S. J. & Andrews, A. W., 1977. *Bile acids: co-mutagenic activity in the Salmonella-mammalian-microsome mutagenicity test: brief communication.*, : J Natl Cancer Inst 59(5): 1557-9.
- Siviero, I. et al., 2008. *Hepatobiliary effects of cholic and lithocholic acids: experimental study in hamsters.*, : Pediatr Surg Int 24(3): 325-31.
- Subramaniam, P. et al., 2010. *Variable clinical spectrum of the most common inborn error of bile acid metabolism-3beta-hydroxy-Delta 5-C27-steroid dehydrogenase deficiency.*, : J Pediatr Gastroenterol Nutr 50(1): 61-6.
- Sundaram, S. S., Bove, K. E., Lovell, M. A. & Sokol, R. J., 2008. *Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis.*, : Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 5(8): 456-68.

- Szkudliński, J., 1984. *Further studies on the properties of bile acids. II. Effect of bile acids on the reactivity of adrenergic and cholinergic receptors in rat intestine*, : Acta Physiol Pol 35(5-6): 500-8.
- Tsuda, H. et al., 1984. *Promotive effect of primary and secondary bile acids on the induction of gamma-glutamyl transpeptidase-positive liver cell foci as a possible endogenous factor for hepatocarcinogenesis in rats.*, : Gann 75(10): 871-5.
- Venitt, S., Bosworth, D. & Easton, D. F., 1987. *Lack of mutagenic activity of bile acids in bacterial fluctuation tests.*, : Mutat Res 190(3): 191-6.
- Verrett, M. J. et al., 1980. *Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo.*, : Toxicol Appl Pharmacol 56(2): 265-73.
- Visek, W. J., Dang, H. C., Kirby, S. R. & Sperling, G. A., 1965. *Growth of rats fed bile salts, urea and chlortetracycline.*, : Proc Soc Exp Biol Med 120(1): 48-51.
- Wang, D. Q. et al., 1999. *Cholic acid aids absorption, biliary secretion, and phase transitions of cholesterol in murine cholelithogenesis.*, : Am J Physiol 276(3 Pt 1): G751-60.
- Wang, L. et al., 2002. *Redundant pathways for negative feedback regulation of bile acid production.*, : Dev Cell 2(6): 721-31.
- Watabe, J. & Bernstein, H., 1985. *The mutagenicity of bile acids using a fluctuation test.*, : Mutat Res 158(1-2): 45-51.
- Weiner, I. M. & Lack, L., 1962. *Absorption of bile salts from the small intestine in vivo.*, : Am J Physiol 202: 155-7.
- 石塚, 敏., 2014. *胆汁酸分子種の多様性 構造・代謝と生理作用*, : 化学と生物 52(5): 301-6.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

オファコルの世界各国での製造販売承認状況及び販売状況を以下に示す。

オファコルの世界各国での製造販売承認状況及び販売状況

国	製剤	承認取得日
EU 加盟国		
EU 各国 ^{a)}	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤 ^{a,b)}	2013 年 9 月 12 日
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤	
EU 加盟国以外		
アルゼンチン	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤	2019 年 5 月 17 日
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤	
コロンビア ^{b)}	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤	2019 年 8 月 15 日
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤	2023 年 1 月 31 日
アラブ首長国連邦	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤	2021 年 1 月 18 日
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤	
アルジェリア	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤	2021 年 7 月 11 日
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤	
英国	Orphacol 50 mg、硬カプセル剤	2013 年 9 月 12 日 ^{c)}
	Orphacol 250 mg、硬カプセル剤	

a) Orphacol is commercialised in Portugal and Ireland based on a special agreement for treatment reimbursement without a formal commercialisation declaration (in Portugal on a “named-patient basis for reimbursement”).

b) Despite receiving the marketing authorisation for Orphacol 50 mg, 30 hard capsules in Colombia on 15 August 2019, the product was still supplied through named patient programme until December 2019.

c) The marketing authorisation for the UK was automatically authorised after BREXIT on 01 January 2021; this was previously approved under the centralised EU procedure, initially granted on 12 September 2013.

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資料: オファコルカプセル 50mg を服用される方へ

医療従事者向け資料: オファコルカプセル 50mg をお使いいただくにあたって

日本標準商品分類番号：873999

オフアコル[®]カプセル 50mg

Orphacol[®] Capsules 50 mg

 製造販売：
株式会社レクメド

東京都町田市森野 1-7-23

2023年6月作成 (Ver. 2.0)