

* 2023年6月作成（第2版）
2023年4月作成（第1版）

貯法：1～25℃
有効期間：2年

先天性胆汁酸代謝異常症治療薬
コール酸カプセル

日本標準商品分類番号 873999

承認番号 30500AMX00125000
販売開始 2023年6月

オファコル®カプセル 50mg

Orphacol® Capsules 50 mg

処方箋医薬品[※]

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

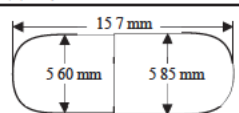
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

先天性胆汁酸代謝異常症

5. 効能又は効果に関連する注意

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, BACL) 欠損症

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。

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。

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。

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。

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⁾。

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 μ mol/L（平均値）であったことが報告されている⁵⁾。

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。

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。

10. 相互作用

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）、ブリミドン [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（コル酸及びケノデオキシコル酸）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、ブリミドン（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る各胆汁酸（コ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。	胆汁酸の肝臓取り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。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ウルソデオキシコル酸 [16.7.3 参照]	本剤及びウルソデオキシコ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ル酸の吸収が競合するおそれがある。
エロピキシバット	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。

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 <small>注1)</small>
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
代謝および栄養障害	低カルシウム血症		

注1) コル酸製剤としての投与経験に基づく。

14. 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者（3β-ヒドロキシ-Δ⁵-ステロイドデヒドロゲナーゼ（以下、「3β-HSD」）2例、Δ⁴-3-オキソステロイド-5β-リダクターゼ（以下、「Δ⁴-3-oxoR」）2例の計4名）に本剤5～15 mg/kg/日を26週間経口投与したとき、いずれの患者においても、本剤投与前と比較して、血清中コル酸（投与前：0.00～0.57 μmol/L、投与26週時：1.58～4.68 μmol/L）及びデオキシコル酸（投与前：0.00～0.13 μmol/L、投与26週時：0.05～3.52 μmol/L）濃度が増加した⁹⁾。

16.2 吸収

コール酸は、胆汁酸トランスポーターである IBAT 及び受動輸送により、主に回腸末端部より吸収され⁸⁾、NTCP 等を介して肝臓に取り込まれる。肝臓においてアミノ酸抱合されたコール酸は主に BSEP により胆汁中に排泄され、小腸内へと分泌された後、回腸末端部において再吸収される（腸肝循環）。

16.3 分布

コール酸及びタウロコール酸のヒト血清におけるタンパク結合率は 90～95%（血清中コール酸として 0.31 μmol/L 未満）及び 46～49.5%（血清中タウロコール酸として 0.12～0.72 μmol/L）であった⁹⁾。

16.4 代謝

コール酸は、肝臓において bile acid-CoA synthase、bile acid-CoA amino acid N-acetyltransferase 等によりアミノ酸（タウリン又はグリシン）抱合される。小腸内へ分泌された後、回腸末端部から再吸収されなかったアミノ酸抱合型コール酸（タウロコール酸、グリココール酸）は、腸内細菌によるアミノ酸の脱抱合、脱水酸化によってデオキシコール酸へと変換される。

16.5 排泄

腸管から吸収されなかった胆汁酸（コール酸及びデオキシコール酸等）は糞中へと排泄される。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フェノバルビタール

外国人健康成人4例を対象に、フェノバルビタール60 mgを1日4回、最大18日間反復投与したとき、コール酸のプールサイズ及び合成速度はフェノバルビタール投与前と比較して増加した¹⁰⁾。[10.2参照]

表1 外国人健康成人4例のフェノバルビタール投与前後におけるコール酸のプールサイズ及び合成速度

	プールサイズ (mg)		合成速度 (mg/日)	
	投与前	投与後	投与前	投与後
フェノバルビタール				
被験者1	358	652	114	195
被験者2	636	1147	186	338
被験者3	827	1207	220	240
被験者4	377	365	149	140

16.7.2 シクロスポリン

ラットにシクロスポリン（0.1～10 mg/kg）又はクレモフォル油を1日1回4日間反復投与したとき、シクロスポリンは、コール酸、タウロコール酸及びデオキシコール酸の血清中濃度を用量依存的に増加させた¹¹⁾。ラット肝スライスをを用いた *in vitro* 試験の結果、シクロスポリンは、コール酸の肝臓内への取込みを阻害し、コール酸及びアミノ酸抱合型コール酸の肝臓からの排出を阻害すると考えられた¹²⁾。[10.2参照]

16.7.3 ウルソデオキシコール酸

回腸瘻を施した外国人被験者8例を対象に、ウルソデオキシコール酸500 mgを単回経口投与したとき、投与後8時間までの回腸におけるコール酸量（平均値±標準誤差）は、ウルソデオキシコール酸投与前で327 ±91 μmol、投与後で517 ±96 μmolと増加した¹³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

先天性胆汁酸代謝異常症患者4例（Δ⁴-3-oxoR欠損症及び3β-HSD欠損症各2例）を対象に、本剤5～15 mg/kg/日（1日投与量として50 mg～500 mg）を1日1～2回に分けて食事と共に、74週間経口投与した。主な有効性の評価項目は表2のとおりであった。なお、4例全例が本剤投与開始前までケノデオキシコール酸による治療を受けていた症例であった。

表2 尿中及び血清中異常代謝産物並びに肝機能検査値の推移

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	3β-HSD欠損症	3β-HSD欠損症
尿中異常代謝産物 (mmol/molCr) : 主要評価項目				
ベースライン	3.33	2.65	1.84	139.44
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 (μmol/L)				
ベースライン	0.50	0.18	2.34	36.99
投与26週	0.20	2.12	9.08	1.69
投与74週	1.12	4.03	7.20	12.71
血清中 AST (U/L)				
ベースライン	20	26	28	228
投与26週	23	27	21	56
投与74週	48	22	20	44
血清中 ALT (U/L)				
ベースライン	10	21	34	197
投与26週	15	14	18	31
投与74週	26	10	14	14

異常代謝産物として、3β-HSD欠損症患者では3β-hydroxy-Δ⁴ bile acids、Δ⁴-3-oxoR欠損症患者ではΔ⁴-3-oxo-bile-acidsが測定された

認められた副作用は低カルシウム血症1例であった⁶⁾。

18. 薬物薬理

18.1 作用機序

先天性胆汁酸代謝異常症の患者では、コレステロールから胆汁酸に代謝されるまでの生合成経路におけるいずれかの酵素の欠損により、胆汁酸の生成まで反応が進まず、毒性の強い中間代謝産物（異常胆汁酸等）が蓄積されることにより肝機能障害が生じる。また、コール酸の不足により、胆汁酸生合成経路の律速酵素であるcholesterol 7α-hydroxylase (CYP7A1) に対する負のフィードバック制御が機能せず、胆汁酸生合成経路が亢進し、異常な中間代謝産物がさらに増加する。本剤の経口投与は、肝臓においてCYP7A1をダウンレギュレーションさせ、異常な中間代謝産物の産生を抑制する¹⁴⁾。さらに、胆汁流量を増加させ、異常な中間代謝産物やビリルビン等の肝クリアランスを促進する。また、コール酸の不足により吸収が低下する脂溶性ビタミンと脂肪の吸収を促進する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：コール酸（Cholic Acid）

化学名：3 α ,7 α ,12 α -トリヒドロキシ-5 β -コラン-24-酸

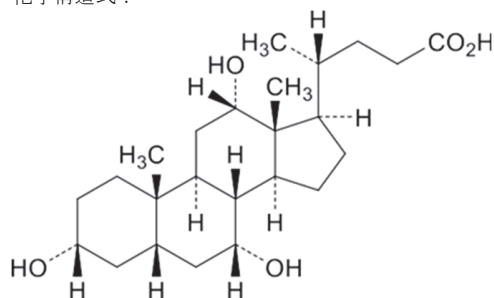
分子式：C₂₄H₄₀O₅

分子量：408.58

性状：白色。本品は、酢酸に溶けやすく、アセトン及びエタノールにやや溶けにくく、エーテル及びクロロホルムに溶けにくく、水及びベンゼンに極めて溶けにくい。

融点：197℃～202℃

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

60 カプセル [10 カプセル (PTP) ×6]

23. 主要文献

- 1) Duane, W. C. et al.: J Lipid Res. 2000; 41: 1384-1389
- 2) Perez, R., et al.: Res Exp Med. 1994; 194: 63- 67
- 3) Campos, G. A., et al.: Acta Obstet Gynecol Scand. 1986; 65: 23- 26
- 4) Siviero, I., et al.: Pediatr Surg Int . 2008; 24: 325-331
- 5) Forsyth, J. S., et al.: Eur J Pediatr. 1983; 140 : 126-127
- 6) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（承認年月日：2023年3月27日、CTD2.7.4.2.1.1.1）
- 7) Ryu, H., et al.: Pharmaceuticals. 2021; 14: 654- 670
- 8) Weiner, I. M., et al.: Am J Physiol. 1962; 202: 155-157
- 9) Burke, C. W., et al.: Clin Chim Acta. 1971; 32: 207-214
- 10) Miller, N. E. & Nestel, P. J.: Clin Sci Mol Med. 1973; 45: 257- 262
- 11) Azer, S. A. & Stacy, N. H.: Toxicol Appl Pharmacol. 1994; 124: 302- 309
- 12) Barth, A., et al.: Exp Toxicol Pathol. 2006; 58: 31- 37
- 13) Stiehl, A., et al.: Gastroenterol. 1990; 98: 424- 428
- 14) Setchell K. D., et al.: Cambridge University Press. 2007; 736- 766

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社レクメド

〒194-0022 東京都町田市森野一丁目7番23号

電話：042-732-2209

FAX：042-732-2208

***25. 保険給付上の注意**

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日付）に基づき、2024年5月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社レクメド

〒194-0022 東京都町田市森野一丁目7番23号