

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2023年4月作成

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。－

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

薬価基準収載

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<sup>®</sup>カプセル 50mg

Orphacol<sup>®</sup> capsules

処方箋医薬品：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

製造販売元

株式会社レクメド

## はじめに

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ります。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  $3\beta$ -HSD 欠損症及び  $\Delta^4$ -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<sup>®</sup> (以下、本剤) として承認を取得しました。

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 Asklepiion 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ます。

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ます<sup>[1], [2], [3], [4]</sup>。

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ました。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ました。

本剤の国内開発では、令和 2 年 7 月に日本人の先天性代謝異常症の患者を対象とした本剤の国内第 III 相試験を外国と同じ用法・用量で開始し、投与 74 週の長期投与による評価で、本剤が異常胆汁酸の産生抑制効果を示し、臨床検査の肝機能指標等による評価で良好な状態が維持されていることが確認されています。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。なお、本剤の使用に際しましては、電子添文及びインタビューフォームもご参照下さい。

### 電子添文の掲載場所

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ :

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

### 弊社ホームページ (医療関係者向けページ)

<https://www.reqmed.co.jp/precautions-for-use/>

## 目次

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） .....	- 1 -
4. 効能又は効果 .....	- 1 -
5. 効能又は効果に関連する注意 .....	- 1 -
6. 用法及び用量 .....	- 2 -
7. 用法及び用量に関連する注意 .....	- 2 -
8. 重要な基本的注意 .....	- 3 -
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	- 3 -
9.1 合併症・既往歴等のある患者 .....	- 3 -
9.5 妊婦 .....	- 4 -
9.6 授乳婦 .....	- 4 -
9.7 小児等 .....	- 4 -
9.8 高齢者 .....	- 4 -
10. 相互作用 .....	- 4 -
10.2 併用注意（併用に注意すること） .....	- 4 -
11. 副作用 .....	- 5 -
11.2 その他の副作用 .....	- 6 -
14. 適用上の注意 .....	- 6 -
14.1 薬剤交付時の注意 .....	- 6 -
参考文献 .....	- 6 -

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

### 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

<解説>

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため、注意喚起として記載した。

## 4. 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 $\alpha$ -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。

## 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, BAAL) 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, BAAL) 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。

## 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。

<解説>

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て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、欧州の承認に用いられた文献<sup>[1]、[5]、[6]</sup>中の1日投与量は、体重換算で評価した15名の3β-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。

## 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数値は設定していない。

## 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。

<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「7. 用法及び用量に関連する注意」に示した。

## 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<sup>[7]</sup>、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。

<解説>

通常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。通常用量上限を超える投与を行う場合の注意事項について、「7. 用法及び用量に関連する注意」に記載した。

## 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<sup>[8][9][10]</sup>。

<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。

## 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<sup>[11]</sup>。

<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。

## 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。

## 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。

# 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)、 プリミドン	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	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

	こと。	ノバルピタール、プリミドン（投与後その一部がフェノバルピ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	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。	胆汁酸の肝臓取込み及び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。
ウルソデオキシコール酸	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。

<解説>

機序・危険因子の項に記載のとおり。

## 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 <sup>注1)</sup>
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。

## 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。

<解説>

一般的注意事項として設定した。

### 参考文献

- [1] E. Gonzales, M. F. Gerhardt, M. Fabre, K. D. R. Setchell, A. Davit-Spraul, I. Vincent, J. E. Heubi, O. Bernard and E. Jacquemin, "Oral Cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy," *Gastroenterology* 137: 1310-20, 2009.
- [2] K. D. R. Setchell and N. C. O'Connell, "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, 2007.
- [3] S. S. Sundaram, K. E. Bove, M. A. Lovell and R. J. Sokol, "Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis," *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 5(8): 456-68, 2008.
- [4] E. Gonzales, L. Matarazzo, S. Franchi-Abella, A. Dabadie, J. Cohen, D. Habes, S. Hillaire, C. Guettier, A. Taburet, A. Myara and E. Jacquemin, "Cholic acid for primary bile acid synthesis defects: a life-saving therapy allowing a favorable outcome in adulthood," *Orphanet J Rare Dis* 13(1): 190, 2018.

- [5] P. Subramaniam, P. T. Clayton, B. C. Portmann, G. Mieli-Vergani and N. Hadzić, "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, 2010.
- [6] M. Kobayashi, M. Koike, M. Sakiyama, S. Okuda, M. Okuda, T. Tanaka, A. Unno, H. Nittono, H. Takei, T. Murai, T. Yoshimura and T. Kurosawa, "3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman.," *Pediatr Int* 42(6): 685-8, 2000.
- [7] W. C. Duane, L. A. Hartich, A. E. Bartman and S. B. Ho, "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, 2000.
- [8] R. Perez, M. Garcia, N. Ulloa, C. Jara, L. Bardisa and M. I. Rudolph, "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, 1994.
- [9] G. A. Campos, F. A. Guerra and E. J. Israel, "Effects of cholic acid infusion in fetal lambs.," *Acta Obstet Gynecol Scand* 65(1): 23-6, 1986.
- [10] I. Siviero, S. M. R. Ferrante, I. B. Meio, K. Madi and V. L. Chagas, "Hepatobiliary effects of cholic and lithocholic acids: experimental study in hamsters.," *Pediatr Surg Int* 24(3): 325-31, 2008.
- [11] J. S. Forsyth, P. E. Ross and I. A. Bouchier, "Bile salts in breast milk.," *Eur J Pediatr* 140(2): 126-7, 1983.

# 株式会社レクメド

東京都町田市森野一丁目7番23号

2023年4月作成（第1版）