

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児栄養消化器肝臓学会、日本先天代謝異常学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	コール酸 (Cholic acid)
	販売名	Orphacol Kolbam Cholbam
	会社名	Laboratoires CTRS Retrophin Europe Ltd Retrophin
	国内関連学会	日本小児栄養消化器肝臓学会 日本先天代謝異常学会 (選定理由) 先天性胆汁酸代謝異常症とは、胆汁酸生合成経路 (neutral pathway と acidic pathway) の遺伝性酵素欠損を 1 次性の病因とするもので、中間代謝産物である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。遺伝形式は常染色体劣性遺伝である。そのため、上記 2 学会が関連学会となる。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	先天性胆汁酸代謝異常症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	乳幼児、小児、成人に対して通常、本剤を体重 1kg あたりコール酸として 5-15mg を 1 日量として、1 日 1 回朝ないし夕、もしくは 1 日 2 回朝と夕に食直前に経口投与する。 なお、患者の状態によって適宜増減するが、1 日

		50mg を下回らず、最大 500mg を超えないこと。
	備 考	(特記事項等) カプセルが呑み込めない乳幼児にはカプセルを開き、水やジュースなどに混ぜて投与する。 3 か月以内に症状が改善しない場合は投与を中止する。先天性胆汁酸代謝異常症は無治療であれば肝硬変に進展し死亡する。コール酸の内服で肝機能が改善した場合でも、生涯にわたる内服が必要である。
		<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 20 人 <推定方法> 診断には尿中の異常胆汁酸の測定および遺伝子解析が必須であるが、胆汁酸分析法は難しく、胆汁酸分析・遺伝子解析ともに保険適応外である。胆汁酸分析の日本での実施施設は現在「順伸クリニック胆汁酸研究所」のみである。そのため、現在把握されている全患者は以下の報告と同じ7名である。	欠損酵素 性別 文献 3β-HSD F (Kobayashi et al. 2000; Nittono et al. 2010) 3β-HSD M (Terazawa et al. 1998; Yamato et al. 2001; Mizuochi et al. 2010) 3β-HSD F (Mizuochi et al. 2010) Δ4-3-oxoR F (Seki et al. 2013) Δ4-3-oxoR M (Seki et al. 2013) Δ4-3-oxoR F (Ueki et al. 2008) CYP7B1 F (Mizuochi et al.2011)
		極端に患者数が少ないため、国際的な疫学文献・資料はなく、比較的網羅している文献ではフランスで10名(1.5名/1000万人)、イギリスで16名(2.5名/1000万人)と報告されているが、イギリスのものは他国の患者も含んでいる。(Gonzales et al. 2006; Subramaniam et al. 2010) これらを日本に当てはめると、18名~30名と考えられる。
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 該当しない	
「医療上の必要性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)	

エックし、該 当国の承認内 容を記載す る。)	米国	販売名（企業名）	Cholbam (Retrophin)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・単一酵素欠損による胆汁酸代謝異常症 ・肝疾患の兆候、脂肪便、または脂溶性ビタミンの減少からの合併症を持つ患者のうち、Zellweger 症候群スペクトラムを含むペルオキシソーム病に対する補助療法
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・小児および成人患者においての推奨投与量は体重 1kg あたり 10 から 15mg を 1 日 1 回または 2 回投与である。 ・2 次性家族性高トリグリセリド血症患者においての推奨投与量は体重 1kg あたり 11 から 17mg を 1 日 1 回または 2 回投与である。臨床効果に合わせ、用量調節を行う。
	備考	<p>Limitation of use:</p> <p>単一酵素欠損による胆汁酸代謝異常症及び Zellweger 症候群スペクトラムを含むペルオキシソーム病に対する肝外の徴候における安全性と有効性は確立していない。</p>	
	英国	販売名（企業名）	Orphacol (Laboratoires CTRS) Kolbam (Retrophin Europe Ltd)
		効能・効果	<p>Orphacol; 3β-Hydroxy-Δ⁵-C₂₇-steroid oxidoreductase または Δ⁴-3-Oxosteroid-5β-reductase 欠損による先天性胆汁酸代謝異常症</p> <p>Kolbam; Sterol 27-hydroxylase (presenting as cerebrotendinous xanthomatosis, CTX) 欠損、2- (or α-) methylacyl-CoA racemase (AMACR) 欠損および Cholesterol 7α-hydroxylase (CYP7A1) 欠損による先天性胆汁酸代謝異常症</p>
用法・用量		<p>Orphacol; 乳幼児、小児、成人に対して通常、本剤を体重 1kg あたりコール酸として 5-15mg を 1 日量として、1 日 1 回朝ないし夕、もしくは 1 日 2 回朝と夕に食直前に経口投与する。</p> <p>なお、患者の状態によって適宜増減するが、1 日 50mg を下回らず、最大 500mg を超えないこと。</p> <p>Kolbam; 小児および成人患者においての推</p>	

			<p>奨投与量は 10-15mg/kg を 1 日 1 回または 2 回投与である。</p> <p>なお、患者の状態によって適宜増減するが、1 日 50mg を下回らず、最大 1 日 15mg/kg を超えないこと。</p>
	備考		<p>Orphacol; 英国の保険償還を司る行政当局が還付制度について検討中、現在は病院の予算にて患者に提供。</p> <p>Kolbam; 特記事項なし。</p>
独国	販売名 (企業名)		<p>Orphacol (Laboratoires CTRS)</p> <p>Kolbam (Retrophin Europe Ltd)</p>
	効能・効果		<p>Orphacol; 3β-Hydroxy-Δ 5-C27-steroid oxidoreductase または Δ 4-3-Oxosteroid-5β-reductase 欠損による先天性胆汁酸代謝異常症</p> <p>Kolbam; Sterol 27-hydroxylase (presenting as cerebrotendinous xanthomatosis, CTX) 欠損、2- (or α-) methylacyl-CoA racemase (AMACR) 欠損 および Cholesterol 7α-hydroxylase (CYP7A1) 欠損による先天性胆汁酸代謝異常症</p>
	用法・用量		<p>Orphacol; 乳幼児、小児、成人に対して通常、本剤を体重 1kg あたりコール酸として 5-15mg を 1 日量として、1 日 1 回朝ないし夕、もしくは 1 日 2 回朝と夕に食直前に経口投与する。</p> <p>なお、患者の状態によって適宜増減するが、1 日 50mg を下回らず、最大 500mg を超えないこと。</p> <p>Kolbam; 小児および成人患者においての推奨投与量は 10-15mg/kg を 1 日 1 回または 2 回投与である。</p> <p>なお、患者の状態によって適宜増減するが、1 日 50mg を下回らず、最大 1 日 15mg/kg を超えないこと。</p>
	備考		<p>Orphacol; 公的健康保険より還付制度あり。</p> <p>Kolbam; 特記事項なし。</p>
仏国	販売名 (企業名)		<p>Orphacol (Laboratoires CTRS)</p> <p>Kolbam (Retrophin Europe Ltd)</p>

		効能・効果	Orphacol; 3β-Hydroxy-Δ ⁵ -C ₂₇ -steroid oxidoreductase または Δ ⁴ -3-Oxosteroid-5β-reductase 欠損による先天性胆汁酸代謝異常症 Kolbam; Sterol 27-hydroxylase (presenting as cerebrotendinous xanthomatosis, CTX) 欠損、2- (or α-) methylacyl-CoA racemase (AMACR) 欠損および Cholesterol 7α-hydroxylase (CYP7A1) 欠損による先天性胆汁酸代謝異常症
		用法・用量	Orphacol; 乳幼児、小児、成人に対して通常、本剤を体重 1kg あたりコール酸として 5-15mg を 1 日量として、1 日 1 回朝ないし夕、もしくは 1 日 2 回朝と夕に食直前に経口投与する。 なお、患者の状態によって適宜増減するが、1 日 50mg を下回らず、最大 500mg を超えないこと。 Kolbam; 小児および成人患者においての推奨投与量は 10-15mg/kg を 1 日 1 回または 2 回投与である。 なお、患者の状態によって適宜増減するが、1 日 50mg を下回らず、最大 1 日 15mg/kg を超えないこと。
		備考	Orphacol; 公的健康保険より還付制度あり。 Kolbam; 特記事項なし。
	加国	販売名（企業名）	なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕	
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国		ガイドライ	

がない適応外薬についての み、該当国に チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ	

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1) 該当なし

＜海外における臨床試験等＞

1) 該当なし

＜日本における臨床試験等※＞

1) 該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Sundaram et al., Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2008 Aug;5(8):456-68. doi: 10.1038/ncpgasthep1179

先天性胆汁酸代謝異常症は、新生児胆汁うっ滞や神経疾患、脂溶性ビタミン欠損症などを呈する稀少遺伝性疾患である。現在 9 種類の胆汁酸代謝異常症が知られており、その中には、oxysterol 7 α -hydroxylase 欠損症、 Δ 4-3-oxosteroid 5 β -reductase 欠損症、3 β -hydroxy- Δ 5-C27-steroid dehydrogenase 欠損症、脳髄黄色腫症（または sterol 27-hydroxylase 欠損症）、 α -methylacyl-CoA racemase 欠損症、Zellweger 症候群（または脳肝腎症候群）が含まれる。

これらの疾患の特徴として、正常胆汁酸の生成異常と、異常胆汁酸および胆汁酸生合成中間体の蓄積があげられる。先天性胆汁酸代謝異常症の患者は一般的に、正常または低い血清胆汁酸濃度と正常な γ -GTP 値、掻痒感のなさといった特徴を示す。これらの特徴が診断されないまましていると、肝不全や進行性慢性肝疾患に至る可能性がある。早期に発見された場合、多くの患者に経口胆汁酸治療で優れた臨床反応がみられる可能性がある。

2) Clayton et al., J Inherit Metab Dis. 2011 Jun;34(3):593-604.

先天性胆汁酸代謝異常は、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を引き起こす事がある。両疾患ともに胆汁酸補充療法で非常に効果的に治療出来ることが多く、そのため少しでも早い診断が重要である。乳児期の胆汁うっ滞性疾患の特徴は、トランスアミナーゼの上昇を伴う直接型高ビリルビン血症をみとめるが γ グルタミルトランスペプチダーゼは正常値を示すことと、生検時の巨細胞性肝炎像である。通常、脂溶性ビタミンの吸収障害がみられる。神経症状には、上位運動ニューロン障害（痙性対麻痺）の兆候がしばしば含まれる。これらの疾患の多くに最も有効なスクリーニング検査は、尿中のコラノイド（胆汁酸および胆汁アルコール）分析である。現在、この分析はエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析によって行われることが多い。本レビューで議論されるのは、3 β -hydroxysteroid Δ 5-C27-steroid dehydrogenase 欠損症、 Δ 4-3-oxosteroid 5 β -reductase 欠損症、sterol 27-hydroxylase 欠損症（脳髄黄色腫症、CTX）、oxysterol 7 α -hydroxylase 欠損症（遺伝性痙性対麻痺の一形態を含む）と、アミド化異常である bile acid-CoA: aminoacid N-acyltransferase (BAAT) 欠損症と bile acid-CoA ligase 欠損症である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Setchell, K. D. R. (2014). 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 University Press: 567-586.

576-577 ページ

3 β -Hydroxy- Δ 5-C27-steroid oxidoreductase deficiency の項目内に以下の記載あり。

Oral administration of the primary cholic acid (5-15mg/kg body weight daily), the therapeutic approach for these patients, is expected to resolve the biochemical and historical abnormalities and to improve growth. Chenodeoxycholic acid has also been effective but is more cathartic and may cause loose stools or diarrhea in young infants. In some cases, patients have been maintained temporarily on UDCA, which is choleric but does not inhibit bile acid synthesis, or a combination of UDCA and chenodeoxycholic acid. Cholic acid is a ligand for FXR, which downregulates hepatic CYP7A1 activity to limit production of downregulates hepatic CYP7A1 activity to limit production of hepatotoxic 3 β -Hydroxy- Δ 5 bile acids, while additionally providing the stimulus for bile flow. Concomitant with the disappearance of 3 β -Hydroxy- Δ 5-bile acids after initiation therapy, there are clinical and biochemical improvements with a normalization of liver function tests and resolution of jaundice in virtually all treated patients. Furthermore, oral primary bile acid therapy in these patients avoids the need for liver transplantation, which is the only alternative therapy.

それらの患者への治療手段、すなわち一次胆汁酸であるコール酸の経口投与（5-15mg/kg/日）は、生化学的および組織学的異常を回復し、成長を改善すると予想される。ケノデオキシコール酸も有効であるが、瀉下作用がより強く、乳幼児の軟便または下痢の原因となる可能性がある。いくつかの症例においては、利胆作用があるが胆汁酸合成阻害をしない UDCA か、UDCA とケノデオキシコール酸との組み合わせで患者が一時的に維持された。コール酸は FXR のリガンドであり、肝臓における CYP7A1 の活動を低下させ、肝毒性を持つ 3 β -hydroxy- Δ 5-bile acid の産生を抑制すると同時に、胆汁の流れに付加的刺激を与える。治療開始後、3 β -hydroxy- Δ 5-bile acid の消失と同時に、肝機能検査の正常化と黄疸の回復が実質的にすべての患者にみられ、臨床的および生化学的改善がみられる。その上、それらの患者に対する経口一次胆汁酸療法は、残された唯一の選択肢である肝移植の必要性を回避する。

578-579 ページ

Δ 4-3-Oxosteroid-5 β -reductase (AKR1D1) deficiency の項目内に以下の記載あり。

Treatment of this disorder with oral cholic acid (5-15mg/kg body weight daily) has in most patients resulted in clinical and biochemical improvement, resolution of jaundice, and normalization in liver function tests, provided that therapy was initiated before significant liver damage occurred. Use of UDCA was reported not to be ineffective, but it has been used in combination with cholic or chenodeoxycholic acids in some patients. In theory, cholic acid is best administered as a divided dose to

optimize downregulation in bile acid synthesis. The presence of the $\Delta 4$ -3-oxo-bile acids in urine should be monitored and the dose titrated according to biochemical and clinical responses. In a few patients, cholic acid has failed to reverse the liver injury; this was likely because the diagnosis and end-stage liver disease.

経口コール酸による本疾患の治療（5-15mg/kg/日）は、ほとんどの患者において、臨床的および生化学的改善、黄疸の回復、肝機能検査の正常化がみられた。これは、著しい肝損傷が起こる前に治療が開始されたことを条件とするものである。UDCAの使用は無効でないと報告されたが、何名かの患者には、コール酸またはケノデオキシコール酸との組み合わせでUDCAが使用されている。理論上、胆汁酸合成の減少を最適化するためのコール酸投与は、分割投与が最良である。尿中における $\Delta 4$ -3-oxo-bile acidを監視し、生化学的反応と臨床的反応に応じて滴定投与しなければならない。一部の患者において、コール酸による肝損傷の回復が出来なかった。これは、肝硬変や末期の肝疾患の進行期に診断が確立されたためと考えられる。

2) Clayton, P. T. (2011). Disorders of bile acid synthesis. *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:593–604.

600 ページ

Oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency (including one form of hereditary spastic paraparesis)

The first two reported cases of oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency presented with cholestatic jaundice in the first 6mo of life (Setchell et al. 1998; Ueki et al. 2008). Examination revealed enlargement of the liver and, in one case, also the spleen. Liver function tests showed elevated ALT and alkaline phosphatase but normal γ -GT. The liver biopsy showed an established cirrhosis. In the first described case (Setchell et al. 1998) the prothrombin time was prolonged at 41 secs (only dropping to 19 s after parenteral vitamin K). On treatment with ursodeoxycholic acid, LFT's deteriorated. On treatment with cholic acid (15 mg/kg/d), there was no clinical improvement but the plasma bilirubin and transaminases improved slightly. The infant required a liver transplant but unfortunately died post-operatively. In the second case (Ueki et al. 2008), the prothrombin time at presentation was normal. The infant was treated with ursodeoxycholic acid (15 mg/kg/d) but there was no improvement in liver function tests and he was referred for liver transplantation. Unfortunately, liver function deteriorated after an episode of infection and the infant died at the age of 11 mo.

オキシステロール 7 α -ヒドロキシラーゼ欠損症（遺伝性痙性対麻痺の1種を含む）

最初に報告された2症例は、生後6か月において胆汁うっ滞性黄疸の症状を示すオキシステロール 7 α -ヒドロキシラーゼ欠損症であった (Setchell et al. 1998; Ueki et al. 2008)。検査の結果、2例とも肝腫大が見られ、1例では脾腫もみられた。肝機能検査ではALT高値およびアルカリホスファターゼ高値を示したが、 γ -GT値は正常であった。肝生検に

において肝硬変が確定診断された。報告 1 例目 (Setchell et al. 1998) では、プロトロンビン時間は 41 秒と延長していた (ビタミン K の非経口投与後も 19 秒までしか下がらず)。ウルソデオキシコール酸投与後、肝機能検査値は悪化した。コール酸 (15mg/kg/day) 投与後は、臨床症状の改善はみられなかったが、血漿ビリルビンとトランスアミナーゼがわずかに改善した。この幼児は肝移植を施行したが、残念ながら術後死亡した。2 例目 (Ueki et al. 2008) における診察時のプロトロンビン時間は正常であった。この男児はウルソデオキシコール酸 (15mg/kg/day) で治療するも肝機能検査値の改善が見られなかったため肝移植対象となったが、残念なことに、肝機能が感染発生後悪化し、齢 11 ヶ月で死亡した。

<日本における教科書等>

1) 該当なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 該当なし

<日本におけるガイドライン等>

1) 現在作成中(日本先天代謝異常学会、日本小児栄養消化器肝臓学会)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

現在までにコール酸を使用した例は以下の 2 報である。この文献中で使用されているコール酸は試薬である。

1) Kobayashi et al, Pediatrics International (2000) 42, 685-688

<3 β -hydroxy- Δ 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症の 23 歳成人女性例>

今回我々は、3 β -hydroxy- Δ 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症の 23 歳の成人女性患者について報告する。これは同酵素欠損症の日本における初症例報告であり 6、11 年間の追跡調査の報告である。報告内容は、患者の小児期から成人期にかけて観察された臨床的・生化学的特徴と、胆汁酸 (ケノデオキシコール酸 (CDCA)、コール酸 (CA)、ウルソデオキシコール酸 (UDCA)) 経口投与の効果についてである。4 か月間にわたる UDCA 投与は患者の ALT および総ビリルビン値を減少させず、異常胆汁酸量の改善もなかった。CA と CDCA 併用療法は総ビリルビンおよび異常胆汁酸量を改善した。

2) Nittono et al, Pediatrics International (2010) 52, e192-e195

<経口胆汁酸療法を 10 年間受け、健康な 2 児を出産した 3 β -hydroxy- Δ 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase 欠損症患者例>

原因不明の慢性肝疾患のため小児期から経過観察を受けてきた患者が、ガス

クロマトグラフィー・マススペクトロメトリー (GC-MS) 測定法 2 による尿中胆汁酸分析により、 3β -hydroxy- Δ^5 -C27-steroid dehydrogenase/isomerase (3β -HSD) 欠損 1 の先天性胆汁酸代謝異常症 (IEBAM) と診断された。治療として、一次胆汁酸であるケノデオキシコール酸 (CDCA) およびコール酸 (CA) の経口投与を 10 年間行った。経口胆汁酸療法の後、生化学的肝機能値、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値、総ビリルビン (T-Bil) 値は正常値が維持され、 $3\beta, 7\alpha$ -dihydroxy-5-cholenoic acid と $3\beta, 7\alpha, 12\alpha$ -trihydroxy-5-cholenoic acid は著しく低下した。患者は、10 年間の追跡期間中に健康な男児 1 名と女子 1 名を出産した。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) 米国での承認は「単一酵素欠損による胆汁酸代謝異常症。肝疾患の兆候、脂肪便、または脂溶性ビタミンの減少からの合併症を持つ患者のうち、Zellweger 症候群スペクトラムを含むペルオキシソーム病に対する補助療法」であるが、Limitation of use の項目にもあるように単一酵素欠損による胆汁酸代謝異常症及び Zellweger 症候群スペクトラムを含むペルオキシソーム病に対する肝外の兆候における安全性と有効性は確立していない。単一酵素欠損により胆汁酸異常症の一つである CTX は多臓器病変と神経学のおよび非神経学における幅広い範囲で多様な症状を提示する遺伝性脂質代謝性障害である。コール酸は非神経学的症状に対してのみ有効であったが、CDCA(750 mg/day)は CTX の神経学のおよび非神経学的症状を改善したため、治療薬として推奨されている。(Nie et al. 2014, Setchell, K. D. R. 2014)最近の報告(Berendse, et. al, 2016)において発表された 19 名の Zellweger 症候群患者に対し、9 ヶ月間の経口での CA 治療結果は、進行した肝疾患のない Zellweger 症候群患者において胆汁酸合成抑制改善を示した。しかし、進行した肝疾患を併発した Zellweger 症候群患者にとって CA 治療は有害な影響が出るため、避けるべきであると報告している。また、臨床症状への影響を述べるには 9 か月では短い上、今後の症状進行も考えられる。以上により、欧米での承認状況及び国内での臨床研究を鑑み、「先天性胆汁酸代謝異常症」が妥当な効能・効果である。(Gonzales et al. 2006 and 2009; Setchell 2014; Sundaram et al. 2008; Mizuochi et al. 2010)

<要望用法・用量について>

- 1) 効能・効果の要望に記載したとおり、米国での承認内容では安全性および有効性が確立していない項目が多いため、欧州での承認状況及び国内での臨床研究を鑑み、「乳幼児、小児、成人に対して通常、本剤を体重 1kg あたりコール酸として 5-15mg を 1 日量として、1 日 1 回朝ないし

夕、もしくは1日2回朝と夕に食直前に経口投与する。なお、患者の状態によって適宜増減するが、1日50mgを下回らず、最大500mgを超えないこと。」が妥当な用法・用量である。(Gonzales et al. 2006 and 2009; Setchell 2014; Sundaram et al. 2008; Mizuochi et al. 2010)

<臨床的位置づけについて>

- 1) 欧米において標準的療法である。(Gonzales et al. 2006 and 2009; Setchell 2014; Sundaram et al. 2008)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) ケノデオキシコール酸からの切り替え、安全性確認試験

5. 備考

6. 参考文献一覧

1. Clayton, P. T., J. V. Leonard, et al. (1987). "Familial giant cell hepatitis associated with synthesis of 3 beta, 7 alpha-dihydroxy-and 3 beta,7 alpha, 12 alpha-trihydroxy-5-cholenoic acids." *J Clin Invest* 79(4): 1031-1038.
2. Fischler, B., K. Bodin, et al. (2007). "Cholestatic liver disease in adults may be due to an inherited defect in bile acid biosynthesis." *J Intern Med* 262(2): 254-262.
3. Gonzales, E. (2006). Déficiets héréditaires de synthèse des acides biliaries primaires : effets à long terme d'un traitement par l'acide cholique. MD, Université Pierre et Marie Curie.
4. Gonzales, E., M. F. Gerhardt, et al. (2009). "Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long-term therapy." *Gastroenterology* 137: 1310-1320.
5. Kobayashi, M., M. Koike, et al. (2000). "3beta-hydroxy-delta5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a 23-year-old woman." *Pediatr Int* 42(6): 685-688.
6. Mizuochi, T., A. Kimura, et al. (2011). "Successful heterozygous living donor liver transplantation for an oxysterol 7alpha-hydroxylase deficiency in a Japanese patient." *Liver Transpl* 17(9): 1059-1065.
7. Mizuochi, T., A. Kimura, et al. (2010). "Molecular genetic and bile acid profiles in two Japanese patients with 3beta-hydroxy-DELTA5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency." *Pediatr Res* 68(3): 258-263.
8. Molho-Pessach, V., J. J. Rios, et al. (2012). "Homozygosity mapping identifies a bile acid biosynthetic defect in an adult with cirrhosis of unknown etiology." *Hepatology* 55(4): 1139-1145.
9. Nittono, H., H. Takei, et al. (2010). "3beta-hydroxy-Delta(5)-C(2)(7)-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency in a patient who underwent oral bile acid therapy for 10 years and delivered two healthy infants." *Pediatr Int* 52(4): e192-195.

10. Seki, Y., T. Mizuochi, et al. (2013). "Two neonatal cholestasis patients with mutations in the SRD5B1 (AKR1D1) gene: diagnosis and bile acid profiles during chenodeoxycholic acid treatment." *J Inherit Metab Dis* 36(3): 565-573.
11. Setchell, K. D. R. (2014). 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 University Press: 567-586.
12. Subramaniam, P., P. T. Clayton, 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): 61-66.
13. Sundaram, S. S., K. E. Bove, et al. (2008). "Mechanisms of disease: Inborn errors of bile acid synthesis." *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 5(8): 456-468.
14. Terazawa, S., A. Kimura, et al. (1998). "An infant with 3 beta-hydroxy-delta 5-C27-steroid dehydrogenase/isomerase deficiency presenting with typical neonatal hepatitis syndrome: the first Japanese case." *Acta Paediatr Jpn* 40(6): 638-640.
15. Ueki, I., A. Kimura, et al. (2008). "SRD5B1 gene analysis needed for the accurate diagnosis of primary 3-oxo-Delta-steroid 5beta-reductase deficiency." *J Gastroenterol Hepatol*.
16. Yamato, Y., A. Kimura, et al. (2001). "3beta-hydroxy-delta5 -C27-steroid dehydrogenase deficiency: diagnosis and treatment." *J Paediatr Child Health* 37(5): 516-519
17. Orphacol (cholic acid); EUROPEAN MEDICINES AGENCY
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001250/human_med_001419.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
18. Nie et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:179. "Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management"
19. Berendse, et. Al, *J Inherit Metab Dis*, 2016. "Cholic acid therapy in Zellweger spectrum disorders"
20. Clayton, P. T. (2011). "Disorders of bile acid synthesis" *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:593-604.
21. Mizuoci, T., A. Kimura, et al. (2011). "Successful heterozygous living donor liver transplantation for an oxysterol 7 α -hydroxylase deficiency in a Japanese patient.", *Liver Transpl.* 2011, Sep;17(9):1059-65.
22. 先天性胆汁酸代謝異常症 診療ガイドライン
http://jsimd.net/pdf/guideline/BAM/Inborn-Errors-of-Bile-Acid-Metabolism_guideline_v3-2.pdf#search=%27%E5%85%88%E5%A4%A9%E6%80%A7%E8%83%86%E6%B1%81%E9%85%B8%E4%BB%A3%E8%AC%9D%E7%95%B0%E5%B8%B8%E7%97%87%27
23. Cholbam 添付文書
24. Orphacol SmPC 英語
25. Orphacol SmPC フランス語
26. Orphacol SmPC ドイツ語
27. Kolbam SmPC 英語

28. Kolbam SmPC フランス語

29. Kolbam SmPC ドイツ語