

審議結果報告書

令和 7 年 9 月 2 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] フジケノン粒状錠125
[一 般 名] ケノデオキシコール酸
[申 請 者 名] 藤本製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 2 月 26 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和7年8月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] フジケノン粒状錠 125
- [一 般 名] ケノデオキシコール酸
- [申 請 者] 藤本製薬株式会社
- [申請年月日] 令和7年2月26日
- [剤形・含量] 1包中に、1錠中ケノデオキシコール酸 25 mg を含有する錠剤を 5 錠含有する（ケノデオキシコール酸として 125 mg）
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8 の 2）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
- [特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（R4 薬）第 552 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審発 1216 第 1 号）
- [審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の脳腱黄色腫症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

脳腱黄色腫症

[用法及び用量]

通常、成人にはケノデオキシコール酸として 1 日量 250 mg より投与開始し、250 mg ずつ増量した後、維持量として 1 日量 750 mg を、1 日 3 回に分けて連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量として 1000 mg を超えないこと。また、1 回あたりの投与量として 375 mg を超えないこと。

通常、小児にはケノデオキシコール酸として 1 日量 5 mg/kg より投与開始し、5 mg/kg ずつ増量した後、維持量として 1 日量 15 mg/kg を、1 日 3 回に分けて連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量として 15 mg/kg 及び 750 mg のいずれも超えないこと。また、1 回あたりの投与量として 250 mg を超えないこと。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 7 月 4 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] フジケノン粒状錠 125
[一 般 名] ケノデオキシコール酸
[申 請 者] 藤本製薬株式会社
[申請年月日] 令和 7 年 2 月 26 日
[剤形・含量] 1 包中に、1 錠中ケノデオキシコール酸 25 mg を含有する錠剤を 5 錠含有する（ケノデオキシコール酸として 125 mg）

[申請時の効能・効果]

脳腱黄色腫症

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはケノデオキシコール酸として 1 日量 250 mg より投与開始し、250 mg ずつ増量した後、維持量として 1 日量 750 mg を 1 日 3 回経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日量として 1000 mg を超えないこと。ただし、1 回あたりの最大投与量は 375 mg とする。

通常、小児にはケノデオキシコール酸として 1 日量 5 mg/kg より投与開始し、5 mg/kg ずつ増量した後、維持量として 1 日量 15 mg/kg を 1 日 3 回経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日量として 15 mg/kg かつ 750 mg を超えないこと。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	12
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	15
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	31
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	31

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

脳腱黄色腫症（CTX）は、*CYP27A1* 遺伝子変異による常染色体潜性の遺伝性疾患である。*CYP27A1* 遺伝子がコードするステロール 27-水酸化酵素（CYP27A1）は、肝臓における一次胆汁酸の合成に必須の酵素であり、CTX 患者では、CYP27A1 の活性が低下することにより一次胆汁酸の 1 つであるケノデオキシコール酸（CDCA）の合成量が減少し、血清コレスタノール値が上昇する。さらに、CDCA は胆汁酸合成経路の律速酵素であるコレステロール 7 α -水酸化酵素（CYP7A1）に対する負のフィードバックを引き起こすことから、CTX では CDCA が減少することにより CYP7A1 に対する負のフィードバック機構が機能せず、コレスタノールの産生が亢進する。CTX は、増加したコレスタノールが脳、脊髄、腱等の全身臓器に沈着することで様々な臨床症状を生じ、多彩な臨床症状（黄疸、胆汁うっ滞、下痢、白内障、神経発達遅延、てんかん、歩行障害等）を呈する古典型、痙性対麻痺を主な症状とする脊髄型、神経症状を認めない非神経型に大別される。

本邦において、「脳腱黄色腫症」を効能・効果として承認されている薬剤はない。コール酸（販売名：オファコルカプセル 50 mg）が CTX を含む先天性胆汁酸代謝異常症を効能・効果として承認されているものの、脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018（日本神経学会 2018 年 5 月 23 日承認）¹⁾においては、CTX に対する治療は CDCA の補充療法が中心とされており、CDCA 製剤であるチノカプセル 125²⁾が適応外使用されている実態がある。CDCA の投与により、CYP7A1 に対するフィードバック機構が正常化し、血清コレスタノール値の上昇等の生化学的所見が改善し、組織へのコレスタノールの蓄積が抑制されることが期待される。

以上の背景等から、CDCA の脳腱黄色腫症に対する適応について、一般社団法人日本神経治療学会から厚生労働省に対し開発要望書が提出され、第 31 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が高いと判断されたことを踏まえ、申請者に対して開発要請がなされた。申請者は、遺伝性疾患である CTX は早期の治療開始が重要と考え、小児でも服用しやすい剤形を検討した結果、ミニタブレット製剤（1 包あたり 5 錠を含む）である本剤の開発を行った。

今般、申請者は、臨床試験成績等により脳腱黄色腫症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

本剤は海外では承認されていないものの、脳腱黄色腫症を効能・効果とする他の CDCA 製剤が欧米で承認されている。

なお、本剤は、脳腱黄色腫症を予定する効能・効果として希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（R4 薬）第 552 号、令和 4 年 12 月 16 日付け薬生薬審発 1216 第 1 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬の CDCA は日局収載品であり、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）が製造中間体として用いられている。原薬の規格及び試験方法として、日局「ケノデオキシコール酸」の規格及び試験方法に加えて類縁物質（HPLC）が設定されている。

1) https://www.ctx-guideline.jp/wp-content/uploads/2021/04/141_19.pdf（最終確認日：2025 年 6 月 27 日）

2) 1983 年 5 月に「チノカプセル「フジモト」」の販売名で、「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」を効能・効果として承認され、2006 年 3 月に「チノカプセル 125」へ販売名が変更された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1包中に、1錠中原薬 25 mg を含有する錠剤（ミニタブレット）を 5錠含有する。錠剤には、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂脂肪酸エステル、ヒプロメロース、マクロゴール 400 及びタルクが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は受入れ試験、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、打錠、フィルムコーティング、包装、表示・保管・試験からなる工程により製造される。XXXX及びXXXX工程が重要工程とされ、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、CPP の特定

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（TLC）、製剤均一性〔質量偏差試験〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット ^{a)} 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	アルミニウムラミネートフィルム（ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン／アルミニウム箔／ポリエチレン／低密度ポリエチレン ^{b)} ）、紙箱	36 カ月
	実生産 3 ロット				12 カ月 ^{c)}
加速試験	実生産 3 ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

a) 実生産スケールとは原薬のXXXXXXXXXXが異なる。

b) 製剤と接するのは、低密度ポリエチレン層である。

c) XXXXカ月まで安定性試験継続中。

以上より、製剤の有効期間は、アルミニウムラミネートフィルム（ポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン／アルミニウム箔／ポリエチレン／低密度ポリエチレン）に包装し、遮光して室温保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の安定性について

申請者は、市販予定製剤の製造に用いられる原薬とは[]が異なる原薬を用いて製造されたパイロットスケールロットの安定性試験成績に基づき製剤の有効期間を設定しており、その適切性について、以下のように説明している。

パイロットスケールロットは、既存の CDCA 製剤であるチノカプセルの製造にも用いられている[]由来の[]を出発物質として合成される原薬 (*A-CDCA) を用いて製造したが、安定供給の観点から、市販予定製剤は、[]由来の[]を出発物質として合成される原薬 (*B-CDCA) を用いて製造することとした。*A-CDCA と *B-CDCA は出発物質及びその由来並びに[]が異なっているが、いずれも日局の CDCA の規格に適合し、同じ結晶形であること及び[]も *A-CDCA と *B-CDCA とで同様であることを確認した。さらに、複数の検出器 ([]、[] 及び []) を用いた純度試験 (HPLC) により *A-CDCA と *B-CDCA の不純物プロファイルを比較した結果、*B-CDCA において、*A-CDCA では検出されていない新規の類縁物質が 2 つ検出されたことから、これらの類縁物質の含量が ICH Q3A ガイドラインにおける構造決定及び安全性確認の必要な閾値 (0.10%) 以下となるように原薬の[]並びに[]で管理することとした。また、苛酷試験 (温度、湿度及び光) で純度試験 (HPLC) を評価した結果、*A-CDCA と *B-CDCA 共に類縁物質の増加は認められなかった。以上より、*B-CDCA は *A-CDCA と同等の品質であると判断した。その上で、*A-CDCA を用いて製造されたパイロットスケールロットは安定性試験 (長期保存試験 36 カ月、加速試験 6 カ月、苛酷試験 (温度、湿度及び光)) の結果、品質の変化は認められず安定であり、*B-CDCA を用いて製造された市販予定製剤の安定性試験 (長期保存試験 12 カ月、加速試験 6 カ月、苛酷試験 (温度、湿度及び光)) の結果もパイロットスケールロットの安定性試験の結果と同様であったことから、パイロットスケールロットの長期保存試験成績に基づき、製剤の有効期間を 36 カ月と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな非臨床薬理試験は実施されていない。効力を裏付ける試験として、公表文献に基づき、本薬の CYP7A1 発現に対する作用、HMG-CoA 還元酵素発現に対する作用等が検討された。副次的薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験及び安全性薬理試験に該当する公表文献は提出されなかった。以下に、主な公表文献の内容を示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 各種胆汁酸の FXR 活性化作用 (CTD4.2.1.1-2 : 参考資料 (Mol Cell 1999; 3: 543-53))

FXR 遺伝子及び RXR 遺伝子を一過性に発現させたサル腎由来 CV-1 細胞に、CDCA、DCA、LCA 又は CA (各 100 $\mu\text{mol/L}$) を処置し、約 45 時間後にレポーターアッセイにより FXR 活性を評価した。その結果、胆汁酸無処置細胞と比較して、FXR 活性は CDCA 処置では 346 倍、DCA 処置では 246 倍、LCA 処置では 106 倍であった一方、CA 処置では FXR 活性は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

3.1.1.2 肝細胞における FGF-19、SHP 及び CYP7A1 mRNA 発現に対する作用 (CTD4.2.1.1-4 : 参考資料 (Pharmacol Res Perspect 2017; 5: e00329))

ヒト初代培養肝細胞に溶媒又は CDCA (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) を処置し、72 時間後の SHP、FGF-19 及び CYP7A1 mRNA 発現量を qPCR 法にて評価した。その結果、CDCA (10 $\mu\text{mol/L}$ 以上) 処置では、SHP 及び FGF-19 mRNA 発現量の増加、並びに CYP7A1 mRNA 発現量の低下が用量依存的に認められた。100 $\mu\text{mol/L}$ CDCA 処置時の SHP、FGF-19 及び CYP7A1 の mRNA 発現量は、それぞれ溶媒処置時の約 4.5 倍、約 1430 倍及び約 0.01 倍であった。

3.1.1.3 肝細胞における BSEP mRNA 発現に対する作用 (CTD4.2.1.1-4 : 参考資料 (Pharmacol Res Perspect 2017; 5: e00329))

ヒト初代培養肝細胞に溶媒又は CDCA (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) を処置し、72 時間後の BSEP mRNA 発現量を qPCR 法にて評価した。その結果、CDCA (10 $\mu\text{mol/L}$ 以上) 処置では BSEP mRNA 発現量は用量依存的に増加し、100 $\mu\text{mol/L}$ CDCA 処置時の発現量は、溶媒処置時の約 8.9 倍であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 マウスを用いた CYP7A1、CYP8B1 及び SHP の mRNA 発現に対する作用 (CTD4.2.1.1-7 : 参考資料 (Toxicol Appl Pharmacol 2015; 283: 57-64))

雄性 C57BL/6 マウス (約 9 週齢、5 例/群) に CDCA (0.03~0.3 w/w% ³⁾) を 7 日間混餌投与、又は対照として標準飼料を給餌し、肝臓における CYP7A1、CYP8B1 及び SHP mRNA の発現量を、ハイブリダイゼーション法及びストレプトアビジン-ビオチン相互作用を利用して評価した。その結果、CYP7A1 mRNA は、CDCA のいずれの用量群においても対照群と比較して低値であり、CYP8B1 mRNA は、CDCA 群 (0.3 w/w%) で対照群と比較して低値となった。SHP mRNA は、CDCA のいずれの用量群においても対照群と比較して高値であった。

3.1.2.2 ハムスターを用いた CYP7A1 及び HMG-CoA 還元酵素の活性低下作用 (CTD4.2.1.1-8 : 参考資料 (J Lab Clin Med 1973; 82: 858-68))

雄性 Golden Syrian ハムスター (12 例/群) に、CDCA (43 mg/kg) 又は溶媒を 2 週間連日経口投与した後、肝ホモジネート及び肝ミクロソームを調製した。肝ホモジネートに 4-¹⁴C 標識コレステロールを添加して 30 分間インキュベートした後、生成した 4-¹⁴C 標識 7 α -ヒドロキシコレステロールの放射線量を測定することで CYP7A1 の活性を評価した。また、肝ミクロソームに 3-¹⁴C 標識 HMG-CoA を添加し、30 分間インキュベートした後、放射線量を測定することで HMG-CoA 還元酵素の活性を評価した。その結果、CYP7A1 の活性 (nmol/mg protein/hr) (平均値 \pm 標準誤差) は溶媒群で 0.090 \pm 0.001、CDCA 群で 0.046 \pm 0.005 であり、HMG-CoA 還元酵素の活性 (nmol/mg protein/hr) (平均値 \pm 標準誤差) は溶媒群で 8.14 \pm 0.41、CDCA 群で 3.16 \pm 0.08 であった。

3) 飼料中の CDCA 濃度。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の薬理作用について

申請者は、以下のように説明している。一次胆汁酸である CDCA は、肝臓でコレステロールを出発物質として生合成される。コレステロールの 7 α 位を水酸化する CYP7A1 は、胆汁酸合成経路の律速酵素であり、CDCA は負のフィードバックにより CYP7A1 の発現を抑制する。また、コレステロールの C27-ステロール側鎖を水酸化する CYP27A1 は一次胆汁酸の合成に必須の酵素であるが、CTX 患者では、CYP27A1 の活性低下により、CDCA の生合成が著しく低下し、CDCA の中間代謝物から生じるコレスタノールが過剰産生される。さらに、CDCA の減少により CYP7A1 に対する負のフィードバック機構が機能しないことから、コレスタノールの産生がさらに亢進し、コレスタノールが脳、腱、血管等の各臓器に蓄積することで、様々な臓器障害を呈する（神経内科 2017; 86: 346-51）。したがって、CTX 患者に CDCA を投与することにより、CYP7A1 に対するフィードバック機構の正常化及びコレスタノール産生の抑制が期待される。

CDCA による CYP7A1 の発現抑制の機序について、以下のように検討した。肝臓内において、胆汁酸をリガンドとする核内受容体である FXR は、同じく核内受容体である RXR とヘテロ二量体を形成することにより、他の核内受容体等の活性を抑制させる機能を有する SHP の発現を誘導し（J Bio Chem 2001; 276: 37735-8）、SHP は CYP7A1 の発現を正に制御する LRH-1 の機能を阻害させること（Mol Cell 2000; 6: 507-15）が報告されている。ヒト初代培養肝細胞やマウスを用いた検討において、CDCA は FXR を活性化させ（「3.1.1.1 各種胆汁酸の FXR 活性化作用」の項を参照）、SHP mRNA 発現量を増加、CYP7A1 mRNA 発現量を減少させた（「3.1.1.2 肝細胞における FGF-19、SHP 及び CYP7A1 mRNA 発現に対する作用」及び「3.1.2.1 マウスを用いた CYP7A1、CYP8B1 及び SHP の mRNA 発現に対する作用」の項を参照）。したがって、CDCA は、FXR の活性化を介して CYP7A1 の発現を低下させるものと考えられる。また、ヒト初代培養肝細胞を用いた検討において、CDCA は FGF-19 mRNA 発現量を増加させたが（「3.1.1.2 肝細胞における FGF-19、SHP 及び CYP7A1 mRNA 発現に対する作用」の項を参照）、FGF-19 は SHP mRNA の発現量に影響を及ぼさずに CYP7A1 mRNA の発現を抑制させることが報告されていることから（Genes Dev 2003; 17: 1581-91）、CDCA による CYP7A1 の発現抑制には、FGF-19 を介した経路の活性化が関与している可能性もある。さらに、ハムスターを用いた検討において、CDCA はコレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素の活性を抑制した（「3.1.2.2 ハムスターを用いた CYP7A1 及び HMG-CoA 還元酵素の活性低下作用」の項を参照）。CTX 患者に対して CDCA 及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用投与すると、CDCA 単独投与よりも血中コレスタノールが低下するとの報告（Metabolism 1999; 48: 233-8）も踏まえると、HMG-CoA 還元酵素の活性低下を介したコレステロール合成阻害作用も、CTX 患者における CDCA による血中コレスタノール濃度の低下に寄与する機序の一つと考えられる。CDCA による HMG-CoA 還元酵素の活性低下の機序としては、HMG-CoA 還元酵素の発現は SHP によって負に制御されることが報告されていることから（J Biol Chem 2006; 281: 807-12、Dev Cell 2002; 2: 721-31）、SHP mRNA の発現量増加を介した HMG-CoA 還元酵素の転写抑制が関与している可能性がある。

以上より、CDCA は、FXR を活性化させ、主に CYP7A1 の発現を抑制することでコレスタノールの産生を抑制すると考えられる。また、CDCA は、HMG-CoA 還元酵素の活性を低下させ、コレステロールの産生を抑制することによってもコレスタノールの産生を抑制すると考えられる。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験として提出された公表文献から、CDCA による CYP7A1 発現低下作用は示されており、CTX 患者においては当該作用によりコレスタノールの産生を減少させることが期待できる。ヒトにおける有効性については、「7.R.2 有効性について」の項で引き続き議論する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」はチノカプセルの初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際して新たな毒性試験は実施されていない。

チノカプセルの初回承認申請時の提出資料にはがん原性試験が含まれていなかったため、公表文献等に基づき本薬のがん原性が評価された。以下に、主な公表文献の内容を示す。

5.1 がん原性試験

CDCA のがん原性に関する公表文献の内容は表 3 のとおりであった。申請者は、本薬の腸管におけるプロモーター作用が示唆されたが、プロモーター作用は本薬の代謝物である LCA に起因する可能性が考えられたと説明している。

表 3 CDCA の発がんプロモーター作用に関する公表文献の情報

動物種	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (mg/kg/日)	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌性マウス (C57BL/6J- Min/+)	混餌	10 週間	750	大腸がんモデルマウスに CDCA 混合飼料又は標準飼料を投与し、がん原性について検討した。	CDCA 群では、標準飼料群と比較して十二指腸における腫瘍発生数の高値が認められた。	参考 4.2.3.4.2-1 (Carcinogenesis 1999; 20: 299-303)
雄性ラット (SD)	混餌	6 週間	77	正常ラットに NDEA ^{b)} 及び AOM ^{c)} を投与した後、CDCA を投与し、イニシエーター誘発性病変に対する作用を検討した。	CDCA 群では、CDCA 非投与群と比較して結腸における異常腺窩巣数の高値が認められた。	参考 4.2.3.4.2-2 (Cancer Lett 1996; 105: 71-5)
雄性ラット (WKY/N)	混餌	18 週間	270	正常ラットに MNNG ^{d)} を投与した後、CDCA を投与し、イニシエーター誘発性病変に対する作用を検討した。	CDCA 群では、標準飼料群と比較して胃内のペプシノーゲン変異幽門腺の病変数の高値は認められなかった。	参考 4.2.3.4.2-3 (Teratog Carcinog Mutagen 1992; 12: 179-86)
雄性ラット (F344)	混餌	6 週間	99	正常ラットに DEN ^{e)} を投与し、肝部分切除を行った後、CDCA を投与し、イニシエーター誘発性病変に対する作用を検討した。	CDCA 群では、CDCA 非投与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の病巣数及び面積の高値は認められなかった。	参考 4.2.3.4.2-6 (Gan 1984; 75: 871-5)
雄性ラット (F344)	混餌	8 週間 又は 18 週間	180	8 週間投与試験では正常ラットに AOM ^{e)} を投与した後、CDCA を投与し、イニシエーター誘発性病変に対する作用を検討した。 18 週間投与試験では正常ラットに CDCA を投与し、がん原性について検討した。	8 週間投与試験では、CDCA 群で CDCA 非投与群と比較して結腸における異常腺窩巣数の高値が認められた。 18 週間投与試験では、CDCA 群で CDCA 非投与群と比較して結腸における異常腺窩巣数の高値は認められなかった。	参考 4.2.3.4.2-7 (Cancer Lett 1997; 115: 97-103)

a) 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 日摂餌量を推定し、公表文献中の餌中 CDCA 濃度を基に算出した。

b) NDEA は 200 mg/kg を単回腹腔内投与、AOM は 15 mg/kg を 4 日間間隔で 2 回腹腔内投与

c) 160 mg/kg を経口投与

d) 200 mg/kg を単回腹腔内投与

e) 15 mg/kg を 7 日間間隔で 2 回皮下投与

5.2 その他の試験

5.2.1 代謝物に関する試験

CDCA の主な代謝物である LCA 及び UDCA の遺伝毒性、がん原性等について、公表文献に基づき評価された（表 4 及び表 5）。

LCA について、コメット試験及びマウスリンフォーマ試験において S9 非存在下で陽性の結果が得られたものの、ラット及びマウスを用いたがん原性試験において腫瘍性病変は認められなかった。一方、MNNG 誘発性病変に対する作用を検討した試験において、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。

UDCA について、細菌を用いる復帰突然変異試験及び *in vitro* 小核試験において陽性の結果が得られた。

表 4 LCA に関する公表文献の情報

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	添付資料 CTD
単回投与	マウス (CF1)	経口	単回	1000 mg/kg	肝臓の多発的な凝固壊死巣、壊死部位からの出血及び肝実質細胞増殖亢進が認められた。	参考 4.2.3.7.5-1 (Gastroenterology 1978; 74: 188-92)
反復投与	マウス (B6C3F1)	経口	7 週間	464～2150 mg/kg/日 (3 回/週)	464 mg/kg/日以上で死亡が認められた。	参考 4.2.3.7.5-2 (Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser 1979; 175)
	ラット (F344)	経口	7 週間	464～2150 mg/kg/日 (3 回/週)	464 mg/kg/日以上で、雄では体重の低値、雌では体重の高値が認められた。	
	ウサギ (系統不明)	経口	3 カ月	20 mg/kg/日	肝細胞水腫様変性及び肝硬変が認められた。	参考 4.2.3.7.5-3 (Nature 1960; 186: 250)
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA1538	<i>in vitro</i>	—	100～500 µg/plate	S9 存在下及び非存在下で、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	参考 4.2.3.7.5-4 (J Natl Cancer Inst 1977; 59: 1557-9)
	ネズミチフス菌 TA98、TA100	<i>in vitro</i>	—	TA98 : 10～40 µg/mL TA100 : 10～20 µg/mL	S9 存在下及び非存在下で、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	参考 4.2.3.7.5-5 (Mutant Res 1985; 158: 45-51)
コメット試験	HT29 細胞	<i>in vitro</i>	—	25～300 µmol/L	S9 非存在下で陽性であった。	参考 4.2.3.7.5-6 (Free Radic Res 1997; 26: 135-44)
マウスリンフォーマ試験	L5178Y 細胞	<i>in vitro</i>	—	5～100 µg/mL	S9 非存在下では、40 µg/mL 以上で陽性であった。	参考 4.2.3.7.5-7 (Environ Mol Mutagen 1991; 17: 196-219)
				42～115 µg/mL	S9 存在下で陰性であったが、S9 非存在下では 61.1 µg/mL 以上で陽性であった。	参考 4.2.3.7.5-8 (Environ Mol Mutagen 1998; 12: 37-101)
				1.88～125 µg/mL	S9 存在下及び非存在下で陰性であった。	参考 4.2.3.7.5-9 (Environ Mol Mutagen 1998; 12: 103-94)
がん原性試験	マウス (B6C3F1)	経口	103 週間	125、250 mg/kg/日 (3 回/週)	腫瘍性病変の増加は認められなかった。	参考 4.2.3.7.5-2 (Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser 1979; 175)
	ラット (F344)	経口	103 週間	250、500 mg/kg/日 (3 回/週)	腫瘍性病変の増加は認められなかった。	
がん原性：MNNG ^{a)} 誘発性病変に対する作用	ラット (F344)	注腸	46 週間	125 mg/kg/日 ^{b)} (3 回/週)	MNNG 投与時と比較して MNNG 及び LCA 投与時に、結腸腫瘍の発生率が増加した。	参考 4.2.3.7.5-10 (Cancer Res 1979; 39: 1521-4)
	ラット (F344)	注腸	11 カ月	3.6～6.3 mg/kg/日 ^{b)} (5 回/週)	MNNG 投与時と比較して MNNG 及び LCA 投与時に、結腸腫瘍の発生率が増加した。	参考 4.2.3.7.5-11 (J Natl Cancer Inst 1974; 53: 1093-7)
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット (SD)	混餌	妊娠 0～20 又は 21 日目	約 800 mg/kg/日	母動物では肝障害が、仔動物では体重の低値、肝障害及び ALP の高値が認められた。	参考 4.2.3.7.5-12 (Teratology 1991; 43: 355-61)
	ラット (SD)	飲水	妊娠 0～19 日目	約 2000 mg/kg/日	胎児では体重の低値、胎盤・肝臓重量の低値、肝障害及び ALP の低値が、仔動物では ALP の高値が認められた。	

a) 21 mg/kg を 2 回/週で 2 週間注腸投与 (CTD4.2.3.7.5-10)、27～35 mg/kg を単回注腸投与 (CTD4.2.3.7.5-11)

b) ラットの体重に関する背景情報を参考に、公表文献中の LCA の 1 回投与量を算出した。

表 5 UDCA に関する公表文献の情報

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	添付資料 CTD
単回投与	マウス (dd)	経口	単回	5000、10000 mg/kg	LD ₅₀ は 10000 mg/kg 超であった。	参考 4.2.3.7.5-13 (基礎と臨床 1975; 9: 3159-66)
	ラット (Wistar)	経口		2000、5000 mg/kg	LD ₅₀ は 5000 mg/kg 超であった。	
反復投与	ラット (Wistar)	経口	5 週間	500、1000、2000、4000 mg/kg/日 (6 回/週)	毒性変化は認められなかった。	参考 4.2.3.7.5-14 (基礎と臨床 1975; 9: 3167-81)
	ラット (Wistar)	経口	3 カ月	500、1000、2000、4000 mg/kg/日 (6 回/週)	2000 mg/kg/日で肝臓の小壊死巣が、4000 mg/kg/日で体重増加抑制が認められた。	参考 4.2.3.7.5-15 (基礎と臨床 1975; 9: 3203-8)
	ラット (Wistar)	経口	6 カ月	500、1000、2000、4000 mg/kg/日 (6 回/週)	1000 mg/kg/日以上で肝臓の胆管炎、胆管増殖及び小壊死巣が認められ、4000 mg/kg/日で死亡の増加傾向及び体重増加抑制が認められた。	参考 4.2.3.7.5-16 (基礎と臨床 1975; 9: 3209-22)
	アカゲザル	経口	6 カ月	40、100 mg/kg/日	毒性変化は認められなかった。	参考 4.2.3.7.5-17 (Gastroenterology 1978; 74: 75-81)
細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 TA98、TA100	<i>in vitro</i>	—	20～50 µg/mL	TA98 は 40 µg/mL 以上で陽性であり、TA100 は陰性であった。	参考 4.2.3.7.5-5 (Mutant Res 1985; 158: 45-51)
	ネズミチフス菌 TA100	<i>in vitro</i>	—	20～500 µg/2 mL top agar	S9 存在下及び非存在下で陰性であった。	
<i>in vitro</i> 小核試験	ヒト末梢血リンパ球	<i>in vitro</i>	—	10、30、100 µg/mL	100 µg/mL で陽性であった。	参考 4.2.3.7.5-18 (Mutant Res 2001; 495: 1-9)
がん原性：AOM ^{a)} 誘発性病変に対する作用	ラット (F344)	混餌	28 週間	53、107 mg/kg/日 ^{b)}	AOM 投与時と比較して AOM 及び UDCA 投与時に、結腸腫瘍の発生率が減少した。	参考 4.2.3.7.5-19 (Cancer Res 1994; 54: 5071-4)
がん原性：MNU ^{c)} 誘発性病変に対する作用	ラット (F344)	混餌	27 週間	42、212 mg/kg/日 ^{b)}	MNU 投与時と比較して MNU 及び UDCA 投与時に、結腸腫瘍の発生率が減少した。	参考 4.2.3.7.5-20 (Jpn J Cancer Res 1998; 89: 1009-13)
妊娠前・妊娠初期投与試験	ラット (Wistar)	経口	雄：交配開始前 63 日間 雌：交配開始前 14 日～妊娠 7 日目	250、1000、2000 mg/kg/日	2000 mg/kg/日で交配率及び妊娠率の低下傾向、並びに生存児数の減少が認められた。	参考 4.2.3.7.5-21 (応用薬理 1978; 15: 923-30)
器官形成期投与試験	マウス (dd)	経口	妊娠 7～12 日目	300、1500 mg/kg/日	1500 mg/kg/日で母体の平均体重減少、胎児の平均体重減少が認められた。	参考 4.2.3.7.5-22 (基礎と臨床 1975; 9: 3223-42)
	ラット (Wistar)	経口	妊娠 7～17 日目	250、1000、2000 mg/kg/日	2000 mg/kg/日で吸収胚を主とする死亡胎児の増加、胎児・新生児の体重減少が認められた。	参考 4.2.3.7.5-23 (応用薬理 1978; 15: 931-45)
	ラット (Wistar)	経口	妊娠 9～14 日目	300、4000 mg/kg/日	4000 mg/kg/日で母体の体重増加抑制、胎児の平均体重減少が認められた。	参考 4.2.3.7.5-22 (基礎と臨床 1975; 9: 3223-42)
	ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～18 日目	5、10、20 mg/kg/日	毒性変化は認められなかった。	参考 4.2.3.7.5-24 (応用薬理 1978; 5: 1133-40)
周産期・授乳期投与試験	ラット (Wistar)	経口	妊娠 17 日目～分娩後 21 日目	250、1000、2000 mg/kg/日	2000 mg/kg/日で母体の体重増加の抑制が認められた。	参考 4.2.3.7.5-25 (応用薬理 1978; 15: 1141-55)

a) 15 mg/kg を 1 回/週で 2 週間皮下投与

b) ラットの体重又は摂餌量に関する背景情報を参考に体重及び 1 日摂餌量を仮定し、公表文献中の餌中 UDCA 濃度を基に算出した。

c) 15 mg/kg を 3 回/週で 3 週間注腸投与

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

機構は、本薬と同一の有効成分であるチノカプセルにおいて、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与が禁忌と設定されていることを踏まえ、上記の集団に対する本剤の投与の可否について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。チノカプセルの承認申請時に提出した生殖発生毒性試験では、CDCA の投与により正常なアカゲザルの胎児の肝臓、腎臓及び副腎において臓器重量の高値及び組織学的変化が認められ (Toxicology 1974; 2: 239-46)、正常なヒヒの出生児及び死産児では肝臓で炎症細胞の浸潤、胆管増生及び肝壊死が認められた (Ann Surg 1976; 184: 490-9)。上記の試験における最小毒性量は、アカゲザル及びヒヒでそれぞれ 60 mg/kg/日及び 18 mg/kg/日であり、それぞれの最小毒性量を本剤の臨床最高用量 (1000 mg/日) と体表面積換算で比較すると、アカゲザルで 1.2 倍、ヒヒで 0.6 倍であった⁴⁾。しかしながら、以下の点を踏まえると、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌とは設定せず、有益性が危険性を上回ると判断される場合には投与を許容することが適切と考える。

- 胆石症患者に CDCA を投与した際の投与前及び投与後の CDCA のプールサイズを比較した報告 (J Clin Invest 1973; 52: 2809-21、Gastroenterology 1975; 69: 1301-14) から、CDCA を約 1000 mg 投与すると、投与前と比較してプールサイズが平均 1486 mg 増加することが示唆されている。日本人の健康成人における CDCA のプールサイズは 618~1235 mg との報告 (胆道 1989; 3: 456-62)、CTX 患者での CDCA の体内プールサイズは健康な集団の 11% との報告 (J Clin Invest 1985; 76: 744-51) も踏まえると、本剤の臨床最高用量 (1000 mg) を CTX 患者に投与した場合に想定される CDCA のプールサイズは 1554~1622 mg であり、健康な集団における CDCA のプールサイズを大幅に超える可能性は低いと考えられること。
- 妊娠中に CDCA の投与を継続した 7 例の CTX 患者 (11 回の妊娠) において、1 例で産後に子癇前症が認められたものの、いずれの患者においても母体の妊娠時及び出生時並びに出生児には CDCA に関連する副作用は認められず、出生児において奇形等を示唆する事象は認められなかったこと。また、妊娠中に CDCA を投与していない 3 例 (妊娠中に CDCA 投与を中断した 1 例を含む) の CTX 患者 (8 回の妊娠) において、母体の神経学的症状の悪化が 1 例、出生児のビリルビン増加が 2 例、受容-表出混合性言語発達障害が 1 例認められており、以下の報告も踏まえると、妊娠中の CTX 患者が治療を受けない場合、コレスタノールや胆汁アルコール等が胎児の発育に影響を及ぼす可能性が考察されていること (Genet Med 2024; 26: 101086)。
 - CDCA による治療を受けていない妊娠した CTX 患者 4 例において、1 例で 1 回の死産、1 例で 2 回の流産が認められたとの報告 (Clin Neuropharmacol 2013; 36; 78-83)。
 - CDCA による治療を受けていない妊娠した CTX 患者 9 例から出生した児 18 例のうち、2 例で知的障害が認められたとの報告 (Am J Med Genet 1988; 31; 11-6)。

機構は、以下のように考える。本剤を臨床推奨用量で投与した場合に想定される CDCA のプールサイズは、健康な集団における CDCA のプールサイズを大きく超える可能性は低いとの申請者の説明は理解可能であり、CTX に対する治療選択肢は限られること等も踏まえると、妊婦への本剤の投与を禁忌とし

4) 体重 60 kg の患者に本剤 1000 mg/日を投与した場合、体表面積換算の投与量は 617 mg/m²/日と推定され、サル (換算係数 12) 又はヒヒ (換算係数 20) にそれぞれ CDCA 60 mg/kg/日又は 18 mg/kg/日を投与した場合、体表面積換算の投与量はそれぞれ 720 mg/m²/日又は 360 mg/m²/日と推定された。

ないことは妥当と判断した。また、初回承認申請時に提出された試験以外の生殖発生毒性試験も含め、提出された CDCA の生殖発生毒性試験では、胚の吸収率高値が認められた報告はあるものの、胎児及び出生児に催奇形性は認められていないこと（応用薬理 1978: 15; 1047-55、応用薬理 1978: 16; 39-49 等）に加え、原疾患自体が胎児や出生児へ影響を及ぼす可能性が考察されていることも考慮すると、CDCA の非臨床試験で認められた胎児での所見を情報提供した上で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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旨を注意喚起することは妥当と判断する。

5.R.2 本薬のがん原性について

申請者は、以下のように説明している。チノカプセルの承認申請時に提出した、復帰突然変異試験、*in vivo* 小核試験及び優性致死試験の結果からは、遺伝毒性を示唆する結果は得られていないものの、CDCA をマウス及びラットに混餌投与した結果、腸管におけるプロモーター作用が示唆されたことが報告されている（Carcinogenesis 1999; 20: 299-303、Cancer Lett 1996; 105: 71-5）。また、無菌状態のラットに MNNG 及び CDCA を投与した結果、結腸腫瘍の発生率に影響は認めなかったものの、通常のラットに MNNG 及び CDCA を投与した後、結腸腫瘍の発生率が上昇したとの報告（Cancer Res 1977; 37: 3238-42）や、無菌状態のラット又は正常のラットに MNNG 及び LCA を投与した結果、結腸腫瘍の発生率が上昇したとの報告（Cancer Res 1979; 39: 1521-4）があり、CDCA は腸内細菌により LCA に代謝されることを踏まえると、CDCA で示唆されたプロモーター作用は、CDCA より代謝された LCA に起因する可能性が考えられた。

CTX 患者における LCA のプールサイズに関して検討した報告はないものの、本剤の最大用量(1000 mg)を CTX 患者に投与した場合、健康な集団における CDCA のプールサイズを大幅に超える可能性は低いと考えられることを考慮すると（「5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について」の項を参照）、本剤を最大用量で投与した場合でも、LCA のプールサイズが健康な集団のプールサイズに比べて大きく超える可能性は低いと考える。以上より、CTX 患者への本薬投与時に発がんプロモーター作用が発現する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤について、CTX 患者を対象とした国内第 III 相試験（FPF1011-03-01 試験）で用いられた製剤は、原薬の製造方法が異なること以外は市販予定製剤と同一の製剤である（「2.R.1 製剤の安定性について」の項を参照）。

6.2 臨床薬理試験

本剤の臨床薬理試験は実施していない。参考資料として、CTX 患者に CDCA が投与されたときの公表文献等が提出された。以下に、主な公表文献の内容を示す。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 CTX 患者におけるコレステロール及びコレステロール代謝物量の検討 (CTD5.4.1-110 : 参考資料 (J Lipid Res 2001; 42: 291-300))

外国人 CTX 患者 2 例 (患者 1 (CDCA 未投与、40 歳男性) 及び患者 2 (CDCA を 3 年間投与、42 歳女性)) における肝臓⁵⁾中のコレステロール及びコレステロール代謝物量を、健康成人の肝臓⁶⁾中のコレステロール及びコレステロール代謝物量と比較した結果は表 6 のとおりであった。

表 6 外国人 CTX 患者及び健康成人の肝臓中のコレステロール及びコレステロール代謝物量

測定対象	患者 1 (CDCA 未投与)	患者 2 (CDCA 投与)	健康成人 (4 例)
コレステロール	84	68	61±4
コレスタノール	2.4	1.0	0.16±0.01
7 α -ヒドロキシコレステロール ^{a)}	331	139	38±8
7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one ^{b)}	191	2.9	0.6±0.1
7 α , 12 α -dihydroxy-4-cholesten-3-one ^{c)}	898	11	2.0±0.3
5 β -cholestane-3 α , 7 α , 12 α , 25-tetrol ^{d)}	263	48	2.3±0.6
5 β -cholestane-3 α , 7 α , 12 α , 23R, 25-pentol ^{d)}	514	44	1.7±0.6
5 β -cholestane-3 α , 7 α , 12 α , 24R, 25-pentol ^{d)}	144	8.2	3.2±0.9
5 β -cholestane-3 α , 7 α , 12 α , 24S, 25-pentol ^{d)}	91	2.0	2.2±0.4
5 β -cholestane-3 α , 7 α , 12 α , 25, 27-pentol ^{d)}	6.1	3.2	1.3±0.3
27-ヒドロキシコレステロール ^{e)}	0.2 未満	0.2 未満	7.5±0.8
5 β -cholestane-3 α , 7 α , 12 α , 27-tetrol ^{e)}	0.05 未満	0.05 未満	0.15±0.03

単位：コレステロール及びコレスタノールは nmol/mg protein、それ以外は pmol/mg protein

患者は個別値、健康成人は平均値±標準誤差

a) コレステロールの CYP7A1 による代謝物

b) 7 α -ヒドロキシコレステロールの HSD3B7 による代謝物

c) コレステロールの CYP7A1 及び CYP8B1 による代謝物

d) コール酸までに至る代謝過程における中間代謝物 (胆汁アルコールの一種)

e) コレステロールの CYP27A1 による代謝物

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 成人及び小児 CTX 患者に本剤を投与したときの胆汁酸動態について

申請者は、以下のように説明している。CDCA は、コレステロールから胆汁酸合成律速酵素である CYP7A1 等により代謝されて生成される、主要な胆汁酸の 1 つである。CDCA は肝臓で合成された後、主にアミノ酸抱合され、BSEP 等によって胆汁中に排泄され、食事等により胆汁とともに十二指腸管内に分泌される。分泌された CDCA 又はそのアミノ酸抱合体は、受動的に (ビフィズス 1992; 5: 157-72) 又は ASBT を介して能動的に (化学と生物 2014; 52: 301-7) 腸管から吸収され、門脈血中に移行した後、NTCP や OATP1B1/1B3 によって肝臓中に再度取り込まれる。したがって、CDCA の大部分は腸肝循環に関与する肝胆道系及び消化管の組織内に存在しており、末梢血への移行量は少ない (化学と生物 2014; 52: 301-7、胆道 2011; 25: 189-95 等) ことから、CDCA の吸収を正確に評価するためには、CDCA を投与し、胆汁中の CDCA を採取することで胆汁中への CDCA の排泄量を測定する必要がある。一方で、当該検討方法は侵襲性が高いことから、CTX 患者における CDCA の薬物動態は、既存の知見に基づき検討することとした。

成人 CTX 患者に本剤を投与した場合、内因性の CDCA と同様に腸管から吸収され、腸肝循環されるものと考えられる。小児における CDCA の薬物動態については、以下のとおり検討した。胎児期から成人まで CDCA の腸管での受動輸送による吸収過程に顕著な違いはないと考えられることから、成人と小児で受動輸送を介した吸収の程度に大きな差異はないと考える。一方で、胆汁酸の腸肝循環に関与する

5) 患者 1 は CTX 診断時の組織学的検査時に肝生検を実施し、患者 2 は肺炎による死後 1 時間後に肝標本を採取した。

6) 予期せず死亡し、肝移植の適合者が認められなかった外国人健康成人 4 例から採取された。

トランスポーター (BSEP、ASBT、NTCP、OATP1B1/1B3 等) の発現の年齢や成長による差異については、以下の報告があり、新生児から小児の CTX 患者において、CDCA の薬物動態に関連する一部のトランスポーターについては成人と同程度までに成熟していると考えられる。

- ・ 各年齢層における BSEP の発現量について検討した結果、BSEP タンパク質の発現量 (中央値 [範囲]、以下同様) は、胎児⁷⁾では 18.4 [11.4, 33.7] pmol/g tissue、新生児⁸⁾では 35.9 [10.6, 49.8] pmol/g tissue、成人では 47.7 [40.3, 67.0] pmol/g tissue であった (Drug Metab Dispos 2016; 44: 1005-13)。
- ・ 新生児及び小児の腸管における ASBT のタンパク質の発現について検討した結果、新生児又は乳児 (生後 0.5~48 週齢) の 12 検体中 1 検体のみで ASBT のタンパク質が確認された一方、小児 (60~417 週齢) の 7 検体ではすべてで ASBT のタンパク質が確認された (Int J Pharm 2024; 654: 1-10)。
- ・ 各年齢層における NTCP 及び OATP1B1/1B3 の発現について検討した結果、胎児⁹⁾、新生児 (早産児¹⁰⁾、満期児¹¹⁾)、小児¹²⁾及び成人の肝臓検体において、NTCP は胎児、新生児、小児、成人の順にタンパク質の発現量が上昇する傾向が認められ、OATP1B1/1B3 は各年齢層の検体で概ね同様のタンパク質の発現量を示した (Eur J Pharm Sci 2018; 124: 217-27)。

また、胆汁酸の生合成に関与する CYP7A1、及び CYP7A1 発現の負のフィードバックに関与する核内受容体である FXR の発現の年齢や成長過程による差異については、以下の報告があり、CYP7A1 の負のフィードバック機構に年齢差が認められる可能性はあるが、小児においても一定の機能を有しているものと考えられる。

- ・ コレステロールの CYP7A1 による代謝物である 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) の血漿中濃度を用いて CYP7A1 発現レベルを評価した結果、正期産児、早産児における血漿中 C4 は妊娠 30 週までは検出されず、その後妊娠 40 週までに約 3 ng/mL まで増加する傾向が認められた (J Matern Fetal Neonatal Med 2020; 33: 987-92)。健康成人の C4 濃度は 22.3 ng/mL であるとの報告 (Neurogastroenterol Montil 2009; 21: 734-e43) と比較すると、新生児における血漿中 C4 濃度は低値であり、新生児の CYP7A1 発現レベルは低い可能性がある。
- ・ 妊娠 14~20 週の胎児及び成人の肝臓検体における FXR の mRNA 発現量を検討した結果、胎児における FXR の mRNA 発現量は成人の 75% であり、胎児においても一定の FXR の発現が認められた (J Hepatol 2005; 43: 472-7)。

小児 CTX 患者においても、CYP27A1 の活性低下により CDCA の産生が低下しコレステロールの産生が上昇することは成人と同様と考えられるが、以上の報告を踏まえると、本薬の投与によって血清コレステロール濃度が低下することが期待される。

機構は、以下のように考える。CTX 患者に本剤を投与すると、基本的に内因性の CDCA と同様の動態を示すものと考えられる。成人と小児患者での差異に関して、小児 CTX 患者に本剤を投与した場合、CDCA は腸管から受動的に吸収されることが期待されること、胆汁酸の腸肝循環に関与するトランスポーター (ASBT、NTCP、BSEP 等) は小児期においても一定の発現が認められていることを踏まえると、小児 CTX 患者に本剤を投与した際、胆汁酸動態が成人 CTX 患者と大きく異なる可能性は低いものと考え

7) 在胎週数の中央値 [範囲] は 23.2 [16.4, 37.9] 週間。

8) 在胎週数の中央値 [範囲] は 35.1 [27.1, 41.0] 週間、生後週数の中央値 [範囲] は 1 [0, 11.4] 週齢。

9) 在胎週数の中央値 [範囲] は 23.4 [15.3, 41.3] 週間。

10) 在胎週数の中央値 [範囲] は 30.2 [24.9, 36.7] 週間、生後週数の中央値 [範囲] は 1.0 [0.14, 11.4] 週齢。

11) 在胎週数の中央値 [範囲] は 40.0 [39.7, 41.3] 週間、生後週数の中央値 [範囲] は 3.86 [0.29, 18.1] 週齢。

12) 生後年齢の中央値 [範囲] は 4.13 [1.08, 7.44] 歳。

えられる。また、胎児においても本薬の CYP7A1 の負のフィードバック機構に関与する FXR の発現が認められていることを考慮すると、小児 CTX 患者においても、本剤投与により CYP27A1 が欠損することにより増加する血清コレスタノール濃度を低下させることが期待できる。一方で、胆汁酸の腸肝循環に関与するトランスポーター及び胆汁酸合成に関与する CYP7A1 は、成長過程によって発現量が異なる可能性があることが報告されており、成人患者と小児患者に本剤を同一用法・用量で投与したときの CTX に対する効果の大きさに差が認められる可能性はあり、臨床推奨用量が異なる可能性があることから、小児 CTX 患者における本剤の用法・用量の適切性等については「7.R.5.2 小児患者に対する用法・用量について」の項で引き続き議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 7 に示す 1 試験の成績が提出された。

表 7 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	FPF1011-03-01	III	CTX 患者	15	以下の用量で 1 日 3 回に分けて連日経口投与。 ・ CDCA 製剤の未治療例では、成人では本剤を 250 mg/日で、小児では 5 mg/kg/日で開始する。成人では 2 週毎に 500 mg/日、750 mg/日に漸増する。小児では 2 週毎に 10 mg/kg/日、15 mg/kg/日に漸増する。 ・ CDCA 製剤の既治療例では、組入れ前の CDCA 製剤の投与量で本剤の投与を開始し、成人では 750 mg/日まで、小児では 15 mg/kg/日まで漸増する。 ・ 漸増後の投与量は、原則、成人は 750 mg/日、小児は 15 mg/kg/日とするが、症状等により本剤の投与量は適宜増減し、最大投与量は成人では 1000 mg/日、小児では 15 mg/kg/日かつ 750 mg/日とされた。	有効性 安全性

7.1 国内第 III 相試験 (CTD5.3.5.2.1 : FPF1011-03-01 試験<2020 年 8 月～2022 年 10 月>)

CTX 患者（目標被験者数：成人コホートは 5 例以上、小児コホートは 1 例以上¹³⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検単群試験が実施された。

主な選択基準は、CTX の診断基準（表 8）に基づく診断カテゴリーが Definite 若しくは Probable、又は血清コレスタノール濃度が 4.5 µg/mL 以上かつ CYP27A1 遺伝子の変異が認められる、成人（18 歳以上）又は小児（0 歳以上 18 歳未満）の CTX 患者とされた。

表 8 CTX の診断基準

項目	診断カテゴリー
A : 以下のいずれかの症状を示す：臍黄色腫、進行性の神経症状又は精神発達遅滞、若年期発症の白内障、若年期発症の冠動脈疾患、小児～若年期発症の慢性の下痢、若年期発症の骨粗鬆症、新生児～乳児期発症の遷延性黄疸及び胆汁うっ滞	Definite : A～D のいずれにも合致 Probable : A、B 及び D に合致 Possible : A 及び B に合致
B : 血清コレスタノール濃度が 4.5 µg/mL 以上	
C : CYP27A1 遺伝子の変異を認める	
D : 以下の疾患が除外される：家族性高コレステロール血症、シトステロール血症、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症	

本試験は、観察期（12 週間）及び治療期（52 週間）で構成された。観察期では、CDCA 製剤の既治療例には組入れ前の CDCA 製剤の投与量で CDCA 製剤の投与が継続され、未治療例には CDCA 製剤は投与されなかった。治療期における本剤の用法は 1 日 3 回連日経口投与とされ、本剤の 1 日あたりの用量

13) 本邦で確認されている CTX 患者は 40 例であり（J Hum Genet 2018; 63: 271-80）、実施可能性を考慮して目標被験者数を成人コホートでは 5 例以上、小児コホートでは 1 例以上と設定され、試験の成功基準は設定されなかった。

は、CDCA 製剤の治療歴等により、成人コホート及び小児コホートそれぞれで表 9 のとおり規定された。ただし、被験者の症状等により本剤の投与量は適宜増減可能とされた。

表 9 治療期における本剤の用量

コホート	CDCA 製剤 の治療歴	組入れ前の CDCA 製剤の 投与量	本剤の用量		
			開始用量	投与 6 週時まで	投与 6 週時以降
成人 コホート	未治療	—	250 mg/日	投与 2 週後に 500 mg/日に、投与 4 週後に 750 mg/日に増量し、その後継続する。	原則 750 mg/日で投与する ^{a)} 。 最大 1000 mg/日まで増量可能 ^{b)} 。
	既治療	500 mg/日未満	観察期の CDCA 製剤と同量	投与 2 週後に 750 mg/日に増量し、その後継続する。	
		500 mg/日以上 750 mg/日未満		開始用量で継続する。	
		750 mg/日以上		開始用量で継続する。	
小児 コホート	未治療	—	5 mg/kg/日 (最大 250 mg/日)	投与 2 週後に 10 mg/kg/日 (最大 500 mg/日) に、投与 4 週後に 15 mg/kg/日 (最大 750 mg/日) に増量し、その後継続する。	原則 15 mg/kg/日 (最大 750 mg/日) で投与する ^{c)} 。
	既治療	10 mg/kg/日未満	観察期の CDCA 製剤と同量	投与 2 週後に 15 mg/kg/日 (最大 750 mg/日) に増量し、その後継続する。	
		10 mg/kg/日以上 15 mg/kg/日未満		開始用量で継続する。	
		15 mg/kg/日以上		開始用量で継続する。	

—：該当なし

- a) 投与 6 週時で本剤の用量が 750 mg/日未満の被験者は、安全性に問題がないと判断された場合、2 週間毎に 250 mg/日ずつ 750 mg/日まで増量が可能とされた。
- b) 投与 6 週時又はそれ以降で本剤の用量が 750 mg/日以上、1000 mg/日未満の被験者は、安全性に問題がなく更なる治療効果が期待できると判断された場合、250 mg/日以下の用量幅で 1000 mg/日まで増量が可能とされた。
- c) 投与 6 週時点又はそれ以降で本剤の用量が 15 mg/kg/日未満の被験者は、安全性に問題がないと判断された場合、2 週間毎に 5 mg/kg/日ずつ 15 mg/kg/日 (最大 750 mg/日) まで増量が可能とされ、最大投与量は 15 mg/kg/日かつ 750 mg/日とされた。

成人コホートには 15 例 (CDCA 製剤の未治療例 3 例、既治療例 12 例) が組み入れられた。全例に本剤が投与され、安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。試験中止例は、既治療例の 2 例 (同意撤回 1 例及び治験責任医師の判断 1 例¹⁴⁾) であった。

小児コホートに組み入れられた被験者はいなかった。

成人コホートの有効性について、主要評価項目である試験期間中の血清コレステロール濃度の推移は図 1 のとおりであった。また、CTX 診断時、治療期のベースライン時及び投与 52 週時における血清コレステロール濃度及びその変化量は表 10 のとおりであった。

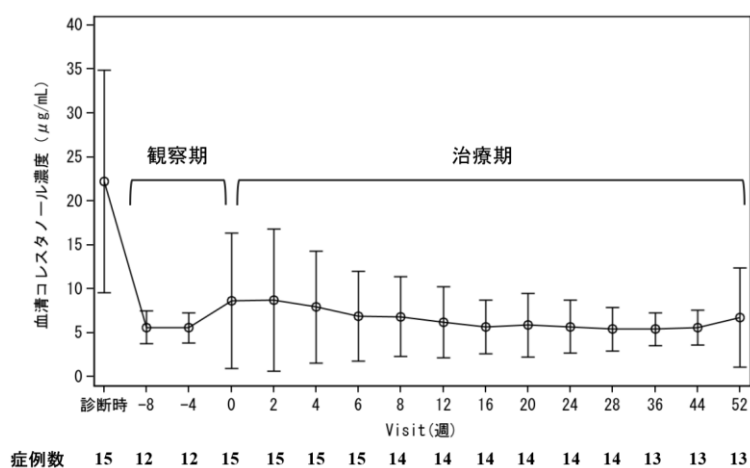


図 1 試験期間中の血清コレステロール濃度の推移
(ITT 集団 (観察期は CDCA 既治療例のみ)、平均値 ± 標準偏差)

14) 本剤投与後に胆石症の悪化 (本剤との因果関係なし) を発現、胆嚢摘出術を実施した 1 例であり、胆嚢摘出によって評価に影響を及ぼす可能性を考慮し、治験中止とされた。

表 10 血清コレステロール濃度及びその変化量 (ITT 集団)

項目	観察期以前	治療期	
	CTX 診断時 (15 例)	ベースライン時 (15 例)	投与 52 週時 (13 例)
血清コレステロール濃度	22.25±12.66	8.66±7.70	6.73±5.67
CTX 診断時からの変化量	—	−13.59±15.88	−16.64±14.94
ベースライン時からの変化量	—	—	−2.22±8.56

単位：μg/mL、平均値±標準偏差、—：該当なし

安全性について、有害事象は 73.3% (11/15 例) に認められ、治療期に 2 例以上に発現した有害事象は、発熱 26.7% (4/15 例)、挫傷 20.0% (3/15 例)、上咽頭炎 13.3% (2/15 例)、肝機能異常 13.3% (2/15 例) であり、副作用は 20.0% (3/15 例：肝機能異常 2 例、鼓腸 1 例) に認められた。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 13.3% (2/15 例：胆石症及び発熱各 1 例) に認められたが、いずれも副作用とは判断されなかった。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の開発方針について

申請者は、本剤の開発方針について、以下のように説明している。CTX は、*CYP27A1* 遺伝子変異による常染色体潜性の遺伝性疾患であり、一次胆汁酸の合成に必須の酵素である *CYP27A1* の活性低下により CDCA 等の胆汁酸の合成量が減少し、血清コレステロールが上昇する。増加したコレステロールが全身臓器に沈着することにより、小脳失調、錐体外路症状、腱黄色腫、白内障等の臓器障害が生じる。国内外において CTX の治療における CDCA の有効性を評価した多数の症例報告があり、また、脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018 (日本神経学会 2018 年 5 月 23 日承認) において、CTX の治療は CDCA の補充療法が中心と位置付けられ、CDCA の投与により血清コレステロールの上昇等の生化学的所見が改善し、組織へのコレステロールの蓄積が抑制されると記載されている。また、海外においても、CDCA は CTX に対して有効であるとされ、CDCA の投与は CTX に対する標準的な治療法として位置付けられている (Orphanet J Rare Dis 2021; 16: 353, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409> (最終確認日：2025 年 6 月 27 日))。しかしながら、国内において CTX を効能・効果とする CDCA 製剤は承認されておらず、他の効能・効果で承認された CDCA 製剤 (チノカプセル) が適応外使用されている実態があった。

上記の状況を踏まえ、一般社団法人日本神経治療学会より、成人の CTX に対する CDCA 製剤の開発要望書が厚生労働省に提出され、第 31 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が高いと判断され、開発要請がなされた。CTX では、一旦重篤な精神・神経症状が顕在化すると、治療による症状の改善は限定的であることが報告されているため (Eur J Neurol 2011; 18: 1203-11, Pediatrics 2009; 123: 143-7)、本剤の開発対象には小児 CTX 患者も含めることとし、それに伴い、既存の CDCA 製剤であるチノカプセルの効能・効果に CTX を追加するのではなく、小児において服用しやすいミニタブレット製剤である本剤の開発を行うこととした。このような背景に加え、疫学調査によると本邦で確認された CTX 患者は 40 例と限られており (J Hum Genet 2018; 63: 271-80)、統計学的に有効性を検証できる規模の臨床試験の実施は困難であること、CTX は進行性の神経症状等を呈する重篤な疾患であり、プラセボ群を設定した臨床試験の実施は困難であること等も考慮し、本剤を用いた国内試験として非盲検単群試験を実施するとともに、既存の CDCA 製剤での使用成績や研究報告の情報等を活用し、本剤の有効性及び安全性について説明することとした。

機構は、以下のように考える。CTX は遺伝性疾患であり、小児期から継続した治療が必要と考えられ

ることから、開発要請がなされた成人 CTX 患者に加え、小児 CTX 患者も対象に開発を行ったことは適切と考えられ、小児患者の服薬の利便性を考慮したミニタブレット製剤を開発したことも適切と考える。また、本剤の開発方針について、疾患の希少性や既に CTX に対して国内で CDCA 製剤が適応外使用されている実態があることに伴う実施可能性上の課題に加え、国内外における CTX に対する CDCA の使用実績等を踏まえると、国内第 III 相試験を非盲検単群試験として実施し、同試験成績及び公表文献から本剤の有効性及び安全性の評価を行うとの方針は妥当と考える。本剤の有効性及び安全性については、次項以降で議論する。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、国内第 III 相試験及び公表文献に基づき、以下のように説明している。

7.R.2.1 成人における有効性について

7.R.2.1.1 国内第 III 相試験について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験の有効性の主要評価項目は、脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018（日本神経学会 2018 年 5 月 23 日承認）において診断基準の生化学的検査所見及び治療効果判定の指標と位置付けられている血清コレステロール濃度の試験期間中の推移とした。その結果は図 1 及び表 10 のとおりであり（「7.1 国内第 III 相試験」の項を参照）、血清コレステロール濃度の平均値は CTX 診断時と比較して本剤投与後に低下し、治療期のベースライン時と比較しても治療期を通じて低値を示す傾向が認められた。主な副次評価項目の結果は表 11 のとおりであり、概ね維持される傾向が示された。

表 11 主な副次評価項目の結果（国内第 III 相試験（治療期）：ITT 集団）

評価項目			ベースライン時 (15 例)	投与 28 週時 (14 例)	投与 52 週時 (13 例)
MMSE-J			26.5±4.1	26.0±3.8	25.8±4.2
Rankin Scale	症状なし		0 (0/14)	7.1 (1/14)	7.7 (1/13)
	障害なし		21.4 (3/14)	21.4 (3/14)	23.1 (3/13)
	軽度		28.6 (4/14)	21.4 (3/14)	15.4 (2/13)
	中等度		21.4 (3/14)	21.4 (3/14)	23.1 (3/13)
	中等度から重度		28.6 (4/14)	21.4 (3/14)	30.8 (4/13)
	重度		0 (0/14)	7.1 (1/14)	0 (0/13)
	死亡		0 (0/14)	0 (0/14)	0 (0/13)
脳 MRI	異常あり		66.7 (10/15)	64.3 (9/14)	69.2 (9/13)
	ベースライン時 からの比較	改善	—	0 (0/14)	0 (0/13)
		変化なし	—	100 (14/14)	100 (13/13)
		悪化	—	0 (0/14)	0 (0/13)
脊髄 MRI	異常あり		60.0 (9/15)	57.1 (8/14)	61.5 (8/13)
	ベースライン時 からの比較	改善	—	0 (0/14)	0 (0/13)
		変化なし	—	100 (14/14)	100 (13/13)
		悪化	—	0 (0/14)	0 (0/13)
骨密度	腰椎 (g/cm ²)		0.84±0.13	0.85±0.14	0.85±0.13
	大腿骨頸部 (g/cm ²)		0.67±0.16	0.66±0.16	0.66±0.15

MMSE-J、骨密度：平均値±標準偏差

Rankin Scale、脳 MRI 及び脊髄 MRI：割合%（該当例数/評価例数）

—：該当なし

CDCA 製剤の未治療又は既治療別の主要評価項目の結果は、図 2 及び表 12 のとおりであり、未治療例（3 例）の血清コレステロール濃度は、治療期のベースライン時と比べて投与 4 週時から徐々に低下し、投与 36 週時以降は低値を維持した。既治療例（12 例）では、治療期のベースライン時には診断時

に比較して血清コレステロール濃度の低下が認められており、本剤の投与開始後、試験期間を通じて血清コレステロール濃度はベースライン時と同程度に維持された。

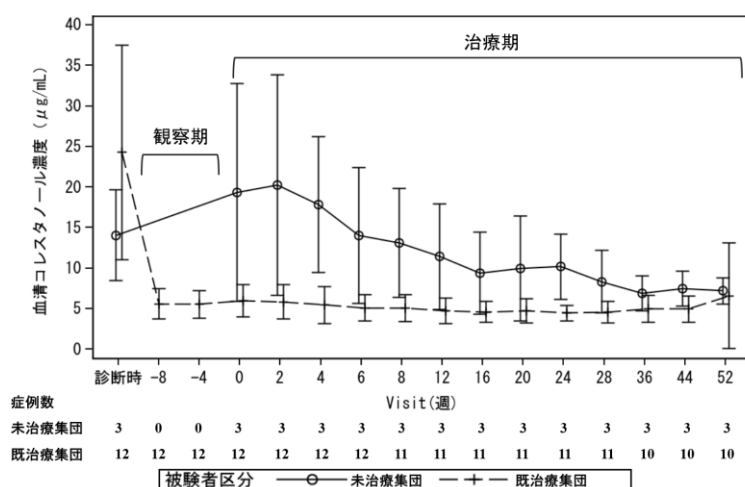


図2 投与集団別の試験期間中の血清コレステロール濃度の推移（国内第III相試験：ITT集団、平均値±標準偏差）

表 12 投与集団別の血清コレステロール濃度及びその変化量（国内第III相試験：ITT 集団）

項目	未治療集団			既治療集団		
	CTX 診断時 (3 例)	ベースライン時 (3 例)	投与 52 週時 (3 例)	CTX 診断時 (12 例)	ベースライン時 (12 例)	投与 52 週時 (10 例)
血清コレステロール濃度	14.07±5.58	19.33±13.42	7.20±1.60	24.29±13.25	5.99±1.97	6.59±6.49
CTX 診断時からの変化量	—	5.27±9.19	−6.87±3.99	—	−18.30±13.58	−19.57±15.90
ベースライン時からの変化量	—	—	−12.13±12.01	—	—	0.76±4.79

単位：μg/mL、平均値±標準偏差、—：該当なし

CTX の病型別（古典型 11 例、脊髄型 3 例、非神経型 1 例）の、血清コレステロール濃度のベースライン時からの変化量は図 3 のとおりであり、古典型の患者集団では他の集団に比較してベースライン時からの変化量が大きい傾向が認められたものの、未治療例の 3 例全例が古典型であったためと考えられ、病型により本剤の有効性に差異がある傾向は認められなかったものと考えた。

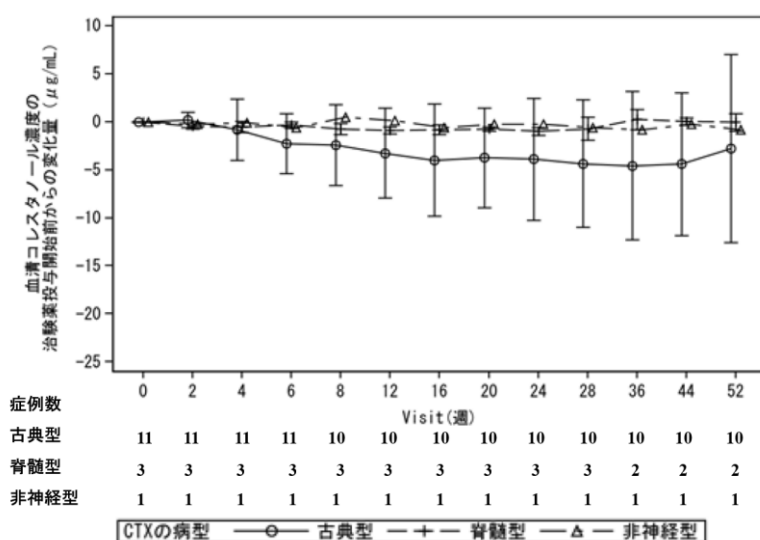


図3 病型別での血清コレステロール濃度の治療期のベースライン時からの変化量（国内第III相試験：ITT集団、平均値±標準偏差）

以上のとおり、国内第III相試験の結果から、本剤のCTXに対する有効性が示唆されたものと判断した。

7.R.2.1.2 公表文献について

申請者は、以下のように説明している。国内において、CTX に対する CDCA 製剤による治療は 30 年以上に亘って行われているため、日本人の成人 CTX 患者における CDCA の有効性について記載されている公表文献を検索¹⁵⁾した。その結果、21 報で 28 例に投与された報告が確認され、このうち、CDCA の用量に関する記載がある 2010 年以降の文献（表 13）では、個々の症例において発現している症状は異なり、CDCA の投与後にも臨床症状の改善が認められなかった報告も一部認められたものの、血清コレステロール濃度はすべての症例で低下しており、腱黄色腫の縮小や認知機能の改善等、臨床症状の改善が認められた報告もあった。

表 13 日本人の成人 CTX 患者に対する CDCA 投与に関する主な文献（2010 年以降）

No	文献	年齢・性別	CDCA の用量	血清コレステロール濃度 (μg/mL) の推移	CTX に関する主な症状の記載内容
1	Prog Med 2013; 33: 1659-61	45 歳・女性	375 mg/日	5.8 (投与開始前) →2.9 (投与期間不明)	記載なし。
2	神経治療 2013; 30: 357-61	42 歳・男性	250~500 mg/日	31.2 (投与開始前) →6.1 (投与約 1 カ月後)	運動機能、嚥下機能及び認知機能の改善並びに腱黄色腫の縮小が認められた。
3	Intern Med 2014 53: 2725-9	47 歳・男性	750 mg/日	35.6 (投与開始前) →4.1 (投与約 1 年後)	臨床症状や所見の悪化は認められなかった。
4	Intern Med 2018; 57: 1611-6	50 歳・女性	500 mg/日	25.2 (投与開始前) →7.8 (投与 6 カ月後) →4.5 (投与 12 カ月後) →5.4 (投与 18 カ月後)	外科的切除した腱黄色腫の再発抑制が認められた。
5	臨皮 2018; 72: 169-74	53 歳・女性	375 mg/日	23 (投与開始前) →12 (投与約 6 カ月後)	認知機能の軽度改善が認められた。
6	Neurol Clin Neurosci 2019; 7: 209-11	43 歳・女性	625 mg/日	27.6 (投与開始前) →5.0 (投与約 1 年後)	歩行障害の軽度改善が認められた。
7	Intern Med 2020; 59: 2587-91	61 歳・男性	125~250 mg/日	14.1 (投与開始前) →9.1 (投与 21 日後)	記載なし。
8	BMC Neurol 2022; 22: 193	30 歳・女性	15 mg/kg/日	33.6 (投与開始前) →5.0 未満 (投与約 60 カ月後)	下痢の早期の改善、脳波異常の正常化及び IQ の改善が認められた。一過性の強迫性障害以外の神経症状の発現は認められず、MRI 及び骨密度で悪化は認められなかった。
9		32 歳・男性	750 mg/日	27.5 (投与開始前) →5.0 未満 (投与約 60 カ月後)	下痢の速やかな消失が認められた。脳波の異常に変化は認められず、構音障害、嚥下障害、痙攣性麻痺等の精神・神経症状は悪化が認められた。MRI では、小脳において進行性の信号異常とびまん性脳萎縮が認められた。

以上のとおり、国内第 III 相試験で得られた結果及び公表文献の情報を踏まえると、本剤は成人 CTX 患者に対して有効であると考ええる。

機構は、7.R.2.1.1 及び 7.R.2.1.2 項における申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。CTX の病態及び本剤の作用機序を考慮すると、国内第 III 相試験における主要評価項目を血清コレステロール濃度の推移と設定したことは適切と考える。国内第 III 相試験の結果、既治療例では血清コレステロール濃度が維持される傾向が、未治療例では本剤投与前と比較して本剤投与後に血清コレステロール濃度が低下する傾向が認められた。また、国内第 III 相試験では、CTX の病型により本剤の有効性に明確な差異は認められないことを確認した。さらに、成人 CTX 患者に対して CDCA を投与した公表文献から、血清コレステロール濃度の低下や、認知機能等の臨床症状の改善が認められた報告があり、長期に亘って有効性が維持された報告も確認した。以上の検討に加え、国内外において CTX に対する CDCA 製剤の投

15) 検索式：“cerebrotendinous xanthomatosis” and “chenodeoxycholic acid”、検索データベース：医中誌、Embase 及び MEDLINE

与が標準的な治療法として位置付けられていることを考慮すると、成人 CTX 患者に対して本剤の有効性は期待できるものと判断する。

7.R.2.2 小児における有効性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験では小児コホートを設け、関連学会を通じた CTX の啓発活動や組入れ期間の延長等の組入れ促進に関する方策も講じたものの、小児患者は組み入れられなかった。したがって、小児 CTX 患者に対する有効性については、公表文献を基に評価を行った。小児 CTX 患者に対して CDCA を使用した国内の公表文献を検索した結果、1 報（神経治療 2016; 33: S198）が確認された。上記の公表文献では、14 歳の CTX 患者に CDCA（投与量不明）を投与後、コレステロール濃度の低下が認められ（投与前：23.9 µg/mL、投与後：3.4 µg/mL）、両手指の振戦の消失及び IQ の改善も認められたことが報告されている。なお、当該公表文献において、安全性に関する情報は記載されていなかった。

本邦での小児 CTX 患者の報告は限られているが、CTX の発現機序、診断基準、治療法に国内外差は認められなかった（脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018、Orphanet J Rare Dis 2021; 16: 353、<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409>（最終確認日：2025 年 6 月 27 日））ことから、外国人の小児 CTX 患者における有効性について報告された公表文献を検索¹⁶⁾し、小児 CTX 患者に対する CDCA の有効性を検討した。その結果、公表文献 29 報 89 例（重複例含む）が確認され、このうち、15 歳以下の小児 CTX 患者に対して CDCA が投与され、CDCA の用量及び CDCA 投与前後における血清コレステロール濃度の推移が確認できる 2019 年以降の文献は表 14 のとおりであり、いずれの報告でも血清コレステロール濃度の低下が認められた。また、公表文献から確認された小児 CTX 患者 89 例のうち、CDCA 投与により血清コレステロール濃度が低下した旨が確認された症例は 55 例であり、下痢の改善(31 例)、知的障害・精神発達遅滞の改善（14 例）、てんかんの改善（2 例）を認めた報告もあった。なお、小児 CTX 患者に CDCA を投与した公表文献のうち、CDCA 投与前の血清コレステロール濃度の情報がある文献 13 報 26 例¹⁷⁾に基づき集計した結果、小児 CTX 患者（1.4 週齢～17 歳）の CDCA 投与前の血清コレステロール濃度（平均値±標準偏差〔範囲〕、以下同様）は 24.2±8.2 [8.36, 40.9] µg/mL であり、国内第 III 相試験での成人 CTX 患者 15 例における診断時の血清コレステロール濃度(22.25±12.66[7.2, 49.6] µg/mL)と同程度であった。

16) 検索式：“cerebrotendinous xanthomatosis” and “chenodeoxycholic acid”、検索データベース：Embase、MEDLINE

17) 小児 CTX 患者に CDCA を投与した公表文献 29 報（検索式：“cerebrotendinous xanthomatosis” and “chenodeoxycholic acid”、検索データベース：Embase、MEDLINE）のうち、CDCA 投与前の血清コレステロール濃度の記載がある 13 報の公表文献を対象に集計した。

表 14 外国人の小児 CTX 患者に対する CDCA 投与に関する主な文献 (2019 年以降)

No	文献	年齢・性別	CDCA の用量	血清コレステロール濃度 (μg/mL) の推移	CTX に関する主な症状の記載内容
1	Turk Pediatri Ars 2019; 54: 113-8	7 歳・男性	10 mg/kg/日	21.89 (投与開始前) →5.46 (投与 2 年 7 カ月後)	投与前後で血漿 25-ヒドロキシビタミン D 濃度及び骨密度に有意差は認めなかった。
2		13 歳・男性	10 mg/kg/日	22.39 (投与開始前) →6.12 (投与 2 年 1 カ月後)	投与前後で血漿 25-ヒドロキシビタミン D 濃度及び骨密度に有意差は認めなかった。
3	Acta Neurol Belg 2019; 119: 343-50	7 歳・男性	10 mg/kg/日	21.89 (投与開始前) →2.55 (投与 3 カ月後)	振戦及び認知状態の改善が認められた。小脳所見、運動失調性歩行の変化、悪化した症状、神経学的悪化及び新たな神経学的所見は認められなかった。
4		11 歳・女性	10 mg/kg/日	18.41 (投与開始前) →7.95 (投与 3 カ月後)	運動失調性歩行、振戦及び認知状態の改善が認められた。神経学的悪化及び新たな神経学的所見は認められなかった。
5		12 歳・男性	10 mg/kg/日	22.3 (投与開始前) →6.12 (投与 1 年後)	運動失調性歩行、振戦及び行動障害の改善が認められた。悪化した症状、神経学的悪化及び新たな神経学的所見は認められなかった。
6		15 歳・女性	10 mg/kg/日	27.48 (投与開始前) →2.83 (投与 3 カ月後)	運動失調性歩行及び振戦の改善が認められた。精神障害の変化、悪化した症状、神経学的悪化及び新たな神経学的所見は認められなかった。
7	Front Pediatr 2020; 8: 382	8 カ月齢・女性	10~15 mg/kg/日	31.4 (投与開始前) →5 未満 (投与 12 年 4 カ月後)	投与開始後、肝機能検査値及び腹部超音波検査は正常であり、CTX の合併症は認められず、アキレス腱やその他の領域に黄色腫も認められなかった。

また、小児 CTX 患者を対象に CDCA を用いた海外臨床試験 (Genet Med Open 2025; 3: 102862、<https://mirumpharma.com/wp-content/uploads/2025/04/Dutta-R-ACMG-2025-Safety-and-tolerability-of-CDCA-in-pediatric-patients-with-CTX.pdf> (最終確認日: 2025 年 6 月 27 日)) では、小児 CTX 患者 5 例 (4~14 歳) に対して CDCA を 5、10 又は 15 mg/kg/日を 1 日 3 回に分けて、24 週間投与した際の血漿コレステロール濃度の変化が検討され、5 例中 4 例でベースライン時と比較して投与 24 週時で低下が認められた。更に、外国人の小児又は成人 CTX 患者 4 例に CDCA を 14 年間投与した報告 (Pediatrics 2009; 123: 143-7) では、診断時に 2 歳及び 7 歳であった CTX 患者 2 例では、CDCA 投与後に CTX に関連する症状の発現は認められず、長期に亘って経過は良好であった一方、診断時に 16 歳及び 27 歳であった CTX 患者 2 例では、CDCA 投与後に血清コレステロール濃度は低下したものの、認知機能の低下、筋力低下、腱黄色腫等が認められた。

以上の公表文献で得られた情報を踏まえると、小児 CTX 患者においても本剤の有効性は期待でき、CTX の精神・神経症状に対しては早期の段階で治療を開始することが重要と考える。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験において小児患者は組み入れられなかったものの、CDCA の薬物動態に關与するトランスポーターは小児期においても一定の発現が認められており、小児 CTX 患者に CDCA を投与したときの胆汁酸動態は成人と大きく異なるとは想定されないこと、CDCA のターゲットとなる FXR も小児期に発現していることから (「6.R.1 成人及び小児 CTX 患者に本剤を投与したときの胆汁酸動態について」の項を参照)、薬物動態及び作用機序の観点からは、成人と同様に小児期においても CTX に対する本剤の効果は期待できると考えられる。以上に加え、公表文献の情報からは、小児 CTX 患者においても成人 CTX 患者と同様に血清コレステロール濃度は高値であることが確認でき、実際に小児 CTX 患者に対して CDCA の投与により血清コレステロール濃度の低下や自覚症状の改善等を認めた海外の文献が複数報告されていることや、早期に治療を行うことがより有用であることを示唆する報告もあることを踏まえると、小児の CTX 患者に対しても本剤の有効性は期待できると

判断して差し支えない。ただし、小児の CTX 患者に対する本剤の用法・用量の適切性については、「7.R.5.2 小児患者に対する用法・用量」の項で引き続き議論する。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、国内第 III 相試験及び公表文献に基づき、以下のように説明している。

7.R.3.1 成人における安全性について

7.R.3.1.1 国内第 III 相試験の結果について

国内第 III 相試験における CDCA の治療歴別又は CTX の病型別の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであった。重篤な有害事象として認められた事象は発熱 1 例（未治療例・古典型）及び胆石症 1 例（既治療例・脊髄型）であり、いずれも副作用とは判断されず、本剤の投与を継続したまま回復又は軽快した。CDCA の治療歴別及び CTX の病型別で、本剤投与後の有害事象の発現状況に明確な違いは認められなかった。

表 15 CDCA の治療歴別又は CTX の病型別の有害事象の発現状況（国内第 III 相試験：安全性解析対象集団）

事象	治療歴別		病型別			全体集団 (15 例)
	未治療集団 (3 例)	既治療集団 (12 例)	古典型 (11 例)	脊髄型 (3 例)	非神経型 (1 例)	
すべての有害事象	66.7 (2)	75.0 (9)	72.7 (8)	66.7 (2)	100.0 (1)	73.3 (11)
すべての副作用	66.7 (2)	8.3 (1)	18.2 (2)	33.3 (1)	0 (0)	20.0 (3)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	33.3 (1)	8.3 (1)	9.1 (1)	33.3 (1)	0 (0)	13.3 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝障害関連の有害事象 ^{a)}	33.3 (1)	8.3 (1)	9.1 (1)	33.3 (1)	0 (0)	13.3 (2)

MedDRA/J ver.27.1、発現割合%（例数）

a) SOC「肝胆道系障害」に該当する事象

国内第 III 相試験の試験期間中に全体集団で 2 例以上に認められた有害事象の、CDCA の治療歴別又は CTX の病型別の発現状況は表 16 のとおりであった。副作用は、全体集団において 20.0%（3/15 例）に認められ、内訳は肝機能異常 2 例（未治療例・古典型、既治療例・脊髄型の各 1 例）及び鼓腸 1 例（未治療例・古典型）であったが、いずれも既存の CDCA 製剤で既知の事象であった。

表 16 全体集団で 2 例以上に認められた有害事象の CDCA の治療歴別又は CTX の病型別の発現状況
（国内第 III 相試験：安全性解析対象集団）

事象名	治療歴別		病型別			全体集団 (15 例)
	未治療集団 (3 例)	既治療集団 (12 例)	古典型 (11 例)	脊髄型 (3 例)	非神経型 (1 例)	
すべての有害事象	66.7 (2)	75.0 (9)	72.7 (8)	66.7 (2)	100.0 (1)	73.3 (11)
発熱	33.3 (1)	25.0 (3)	27.3 (3)	33.3 (1)	0 (0)	26.7 (4)
挫傷	0 (0)	25.0 (3)	18.2 (2)	0 (0)	100.0 (1)	20.0 (3)
上咽頭炎	0 (0)	16.7 (2)	9.1 (1)	33.3 (1)	0 (0)	13.3 (2)
肝機能異常	33.3 (1)	8.3 (1)	9.1 (1)	33.3 (1)	0 (0)	13.3 (2)

MedDRA/J ver.27.1、発現割合%（例数）

以上より、国内第 III 相試験においては、CTX 患者に対し本剤を 1000 mg/日までの用量で投与した際の忍容性は良好であることが示されたものと考ええる。

7.R.3.1.2 公表文献について

日本人の成人 CTX 患者に CDCA を投与した公表文献のうち、安全性情報を含む文献は、表 17 のとおりであった。いずれも肝障害に関連する事象であり、CDCA 製剤で既知の事象であった。死亡又は重篤な事象に該当すると考えられる安全性情報はなかった。

表 17 日本人の成人 CTX 患者における CDCA の安全性に関する公表文献の一覧

No	文献	年齢・性別	CDCA の用量	安全性に関する記載
1	J Neurol Sci 1994; 125: 22-8	年齢・性別ともに不明	300 mg/日	投与 6 カ月後に肝障害を認め、投与中止した。
2	Intern Med 2020; 59: 2587-91	61 歳・男性	250 mg/日	アルコール性肝障害を合併していた患者に対して CDCA を 250 mg/日で投与開始後、薬剤性肝障害を認め、125 mg/日に減量した。

以上のとおり、国内第 III 相試験で得られた安全性の結果と比較して、新たな懸念は認めなかった。

7.R.3.2 小児における安全性について

外国人の小児 CTX 患者に CDCA を投与した公表文献のうち、安全性情報を含む文献は 7 報であり、その概要は表 18 のとおりであった。当該文献で報告された 17 例中 16 例において、CDCA 投与後に副作用の発現は認められず、残りの 1 例において、CDCA 投与後に肝障害関連の事象が認められ、CDCA の休薬により回復した。

表 18 外国人の小児 CTX 患者における CDCA の安全性に関する公表文献の一覧

No	文献	年齢・性別	CDCA の用量	安全性に関する記載
1	Pediatrics 2009; 123: 143-7	2 歳・女性	750 mg/日	14 年投与し、副作用は認められなかった。
2		7 歳・女性	750 mg/日	14 年投与し、副作用は認められなかった。
3		16 歳・男性	1000 mg/日	14 年投与し、副作用は認められなかった。
4	Eur J Pediatr 2016; 175: 143-6	1.4 週齢・女性	5～15 mg/kg/日	15 mg/kg/日で投与開始し、投与約 6 週時に黄疸、掻痒症、肝腫大、AST 及び ALT 上昇が認められたため、投与約 8 週時に休薬した。休薬後 1 カ月以内に肝臓の大きさの正常化が、休薬後 3 カ月以内に肝酵素値の正常化が認められた。休薬から約 10 週後に 5 mg/kg/日で投与を再開した。
5	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64: 622	8 カ月齢・女性	15 mg/kg/日	副作用は認められなかった。
6	J Inherit Metab Dis 2018; 41: 799-807	8 歳・男性	記載なし	忍容性は良好であり、肝機能も正常であった。
7		14 歳・女性	記載なし	忍容性は良好であり、肝機能も正常であった。
8		17 歳・女性	記載なし	忍容性は良好であり、肝機能も正常であった。
9	Turk Pediatr Ars 2019; 54: 113-8	7 歳・男性	10 mg/kg/日	2 年 7 カ月投与し、副作用は認められなかった。
10		13 歳・男性	10 mg/kg/日	2 年 1 カ月投与し、副作用は認められなかった。
11		16 歳・女性	10 mg/kg/日	2 年 7 カ月投与し、副作用は認められなかった。
12	Acta Neurol Belg 2019; 119: 343-50	7 歳・男性	10 mg/kg/日	1 年投与し、副作用は認められなかった。
13		11 歳・女性	10 mg/kg/日	7 カ月投与し、副作用は認められなかった。
14		12 歳・男性	10 mg/kg/日	1 年投与し、副作用は認められなかった。
15		15 歳・女性	10 mg/kg/日	1 年投与し、副作用は認められなかった。
16	Front Pediatr 2020; 8: 382	17 歳・男性	10 mg/kg/日	1 年投与し、副作用は認められなかった。
17		8 カ月齢・女性	15 mg/kg/日	13 年投与し、副作用は認められなかった。

また、小児 CTX 患者を対象とした CDCA を用いた海外臨床試験（Genet Med Open 2025; 3: 102862、<https://mirumpharma.com/wp-content/uploads/2025/04/Dutta-R-ACMG-2025-Safety-and-tolerability-of-CDCA-in-pediatric-patients-with-CTX.pdf>（最終確認日：2025 年 6 月 27 日））では、小児 CTX 患者 5 例（4～14 歳）に対して CDCA を 5、10 又は 15 mg/kg/日を 1 日に 3 回に分けて、24 週間投与した結果、重篤な有害事象は認められず、試験中止に至った事象が 1 例（血中ビリルビン上昇）に認められたが、副作用は認められなかった。

以上の検討の結果から、CDCA に関する公表文献からは小児 CTX 患者において安全性上の大きな懸念は認められていないものとする。

機構は、7.R.3.1 項及び 7.R.3.2 項における申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。成人 CTX 患者における安全性について、国内第 III 相試験において認められた副作用（肝機能異常、鼓腸）は CDCA 製剤で既知の事象であり、重篤な副作用は認められていない。また、重篤な有害事象を発現した症例も含め、安全性の観点から投与中止に至った症例は認められなかった。公表文献において確認された事象もすべて肝障害であり、成人 CTX 患者に CDCA を投与した際に既存の CDCA 製剤の安全性プロファイルを超える懸念は認められなかったものとする。小児 CTX 患者における安全性については、得られている情報は限られるものの、公表文献から確認された事象は肝障害の 1 例のみであり、小児 CTX 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていない。本剤において懸念される副作用である肝障害について「7.R.3.3 肝障害について」の項で検討した結果、適切な注意喚起がなされるのであれば、本剤の安全性は管理可能と考えることから、得られる有効性を踏まえれば本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断した。

7.R.3.3 肝障害について

申請者は、以下のように説明している。アカゲザルを用いた CDCA の反復投与毒性試験において肝障害が認められており、胆汁中の LCA 濃度を減少させた際に肝障害が抑制されたこと等から、CDCA の投与後に発生する肝障害は、CDCA が腸内細菌により代謝されて産生される LCA に起因する可能性が考えられている（Lancet 1975; 1: 1082）。上記の所見に基づき、チノカプセルの添付文書では、投与中は肝機能検査を実施する旨が注意喚起され、重篤な肝障害のある患者が禁忌とされている。

コレステロール系胆石患者を対象としたチノカプセルの臨床試験において、チノカプセルが投与された 110 例のうち肝機能障害¹⁸⁾の副作用が 6 例に認められたが、いずれも ALT 又は AST の最高値は 100 U 未満であり、転帰は回復であった。また、チノカプセルの製造販売後において、肝機能障害¹⁹⁾が 9 例（CTX 患者 8 例及び胆石の患者 1 例）に認められた。胆石の患者 1 例は肝硬変を合併しており、認められた事象（肝不全症状の誘発）は重篤で、副作用と判断されたが、チノカプセルの投与を中止し、適切な処置により軽快した。CTX 患者 8 例において認められた事象は、いずれも非重篤であり副作用と判断されたが、転帰は不明の 1 例を除きいずれも回復又は軽快であった。

本剤の国内第 III 相試験においては、13.3%（2/15 例）に肝機能異常が認められ、2 例とも非重篤であり、重症度は軽度及び中等度で、本剤の休薬又は減量の後に回復し、本剤による治療は継続された。また、日本人の成人 CTX 患者及び外国人の小児 CTX 患者に CDCA を投与した際の安全性に関する公表文献（表 17 及び表 18）においても、肝障害に関する事象が報告されている。

以上の情報を踏まえると、本剤投与後に肝障害が認められる可能性があるが、重篤な事象の報告は限られており、概ね休薬等により回復していることから、本剤投与による肝障害のリスクは認められたベネフィットを考慮すると許容可能と判断するが、本剤の添付文書においては、本剤の投与中には必要に応じて肝機能検査を実施し観察を十分に行うよう注意喚起する必要がある。

また、重篤な肝障害を合併する CTX 患者に対して CDCA 製剤を投与した公表文献を検索²⁰⁾したもの

18) 報告事象名が肝機能障害に該当する事象。

19) SMQ の「肝障害」（広域）に該当する事象。

20) 検索式: “Cerebrotendinous xanthomatosis” and “chenodeoxycholic acid” and (“Liver Diseases” or “Cholestasis”)、検索データベース: Embase、MEDLINE

の、該当する報告は確認できなかった。CTX 患者は生体内の CDCA の産生が減少している一方で、胆石症患者では生体内の CDCA の産生が正常であることを考慮すると、重篤な肝障害を合併する CTX 患者に対して本剤を投与する場合、重篤な肝障害を合併する胆石症患者と比較して肝障害が増悪するリスクは低い可能性がある。CTX は重篤な精神・神経症状を来す疾患であることから、本剤の添付文書では重篤な肝障害を合併する患者は禁忌とはせず投与可能とした上で、同患者に対しては患者の状態を観察しながら慎重に投与することを注意喚起することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。チノカプセルの臨床試験及び製造販売後、並びに本剤の国内第 III 相試験や CTX 患者に CDCA を投与した公表文献において、CDCA の投与後に肝障害が発現することが報告されており、肝障害は本剤によるリスクと考えられる。ただし、確認された肝障害は概ね軽度又は中等度であり、休薬等により回復又は軽快したこと、本剤の投与中に肝機能をモニタリングする旨を注意喚起することにより管理可能であり、認められたベネフィットを考慮すると、肝障害のリスクは許容可能と考える。また、重篤な肝障害を合併する CTX 患者に対する本剤のベネフィットとリスクのバランスを考慮すると、チノカプセルとは異なり同患者への投与は禁忌とはせず、投与する場合には十分に患者の状態を観察した上で慎重に投与する旨を注意喚起するとの申請者の対応は妥当と考えるが、注意喚起の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。本剤の臨床的位置付けについて、本邦において、CTX に関連する効能・効果を有する薬剤として、CA を有効成分とする製剤が「先天性胆汁酸代謝異常症」の効能・効果で承認されている²¹⁾。CTX では、一次胆汁酸の合成能の低下により CYP7A1 に対する負のフィードバックの減少をきたしており、CA を投与することによっても、CYP7A1 への負のフィードバックが正常化し、異常代謝物の産生が抑制される可能性があることが報告されている（Liver disease in children. Cambridge University Press; 2014. p567-86）。しかしながら、国内第 III 相試験の有効性及び安全性に係る結果に加え、以下の点を踏まえると、本邦の CTX 治療において、CDCA 製剤である本剤は第一選択薬として位置付けられると考える。

- ・ CA と CDCA はいずれも FXR のアゴニストとして作用し CYP7A1 への負のフィードバックを引き起こすものの、CDCA は CA よりも強い FXR 活性化作用を示したことから（「3.1.1.1 各種胆汁酸の FXR 活性化作用」の項を参照）、CYP7A1 への負のフィードバック作用は CA よりも CDCA の方が強いと考えられること。
- ・ CTX 患者に対して CA は非神経学的症状にのみ有効であるとの報告（Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 179）や、先天性胆汁酸代謝異常症の治療に関する報告書²²⁾において、CA は CTX の第一選択薬ではなく、CDCA の忍容性又は有効性に問題がある場合のみ使用可能であると記載されていること。
- ・ 脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018（日本神経学会 2018 年 5 月 23 日承認）において、CTX の治療は CDCA による治療が中心となる旨が記載されており、国内では、「外殻石灰化を認めないコレス

21) CYP27A1 欠損症である CTX を含む、以下の胆汁酸生成経路の先天性酵素欠損症が適応となる：3 β -HSD 欠損症、 Δ 4-3-oxoR 欠損症、CYP7B1 (oxysterol 7 α -hydroxylase) 欠損症、CYP7A1 (cholesterol 7 α -hydroxylase) 欠損症、AMACR (α -methylacyl-CoA racemase) 欠損症、ACOX2 (acyl-CoA Oxidase II Deficiency) 欠損症、DBD (D-bifunctional protein) 欠損症、SCPx (sterol carrier protein X) 欠損症、ABCD3 (70-kDa peroxisomal membrane protein) 欠損症。

22) <https://www.orpha.net/en/disease/detail/909>（最終確認日：2025 年 6 月 27 日）

テロール系胆石の溶解」の効能・効果で製造販売承認されているチノカプセルが適応外使用されている実態があること（J Lipid Res 1991; 32: 223-9、J Neurol Sci 1994; 125: 22-8 等）。

なお、CDCA の作用機序を考慮すると、CTX 以外の先天性胆汁酸代謝異常症に対して、CDCA も効果を示す可能性はあると考えるものの、CDCA の単独治療が先天性胆汁酸代謝異常症に対して効果を示したことを報告した公表文献は確認できなかった。

本剤の効能・効果は、以上の検討に加え、CTX 患者を対象に行った国内第 III 相試験の結果等から、本剤の CTX に対する有効性が認められ（「7.R.2 有効性について」の項を参照）、適切な注意喚起がなされれば安全性は許容可能であることから（「7.R.3 安全性について」の項を参照）、「脳腱黄色腫症」と設定した。

機構は、以下のように考える。CTX を対象に実施された国内第 III 相試験の結果及び公表文献を踏まえると、本剤の有効性は期待でき、認められた有効性を考慮すると安全性は許容可能である（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項を参照）。したがって、本剤の効能・効果を「脳腱黄色腫症」と設定することは適切である。また、本邦においては CA が CTX に対する適応を有しているものの、*in vitro* の検討において CA に比べて CDCA は FXR の活性化作用が強いことが報告されていることや、CDCA 製剤は CTX に対する治療において一定の実績を有していること、本邦での診療ガイドラインで標準的治療と位置付けられていること等を踏まえると、本剤は CTX に対する治療の第一選択薬として医療現場に提供する意義はあるものと考ええる。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 成人患者に対する用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験の成人コホートにおける用法・用量は、以下のとおり設定した。

- ・ 用法：
1 回あたりの投与量を少なくすることで被験者の安全性を確保できると考えられることから、1 日 3 回連日経口投与とした。
- ・ 投与方法：
安全性の観点から漸増することとし、漸増のタイミングは、健康成人における CDCA プールの代謝回転率から算出した CDCA の半減期は約 2 日であることから（J Lipid Res 1994; 35: 1462-8 等）、定常状態に至るまでに要する期間を 10 日程度と推定し、治験の実施可能性も考慮して、2 週間毎に漸増することとした。
- ・ 基本用量：
脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018（日本神経学会 2018 年 5 月 23 日承認）において、成人 CTX に対する CDCA の投与量として 750 mg/日が推奨されており、欧州で承認されている CDCA 製剤（販売名：Leadiant）の開始用量が 750 mg/日とされていることから、基本用量を 750 mg/日と設定した。
- ・ 開始用量：
CDCA 未治療例の初回投与量は、①チノカプセルで承認された基本用量は 300～400 mg/日であること、②本邦における CTX に対する CDCA 投与時の症例報告において 300 mg/日での投与で重篤な有害事象は報告されず（J Lipid Res 1991; 32: 223-9、J Neurol Sci 1994; 125: 22-8 等）、同投与量での忍

容性はあると考えられること、並びに③基本用量である 750 mg/日までの漸増間隔及び本剤の剤形を踏まえ、250 mg/日とした。

CDCA 既治療例の初回投与量は、組入れ前の CDCA の用量と同じ用量とした。

・ 用量調節・最大用量：

被験者の症状等により本剤の投与量は適宜増減可能とした。1 日あたりの最大投与量は、欧州で承認されている CDCA 製剤の最大投与量と同様に 1000 mg/日とした。なお、1 回あたりの最大投与量は、CDCA は 400 mg/回までの投与量で腸管吸収され腸肝循環することが報告されており (Gastroenterology 1977; 73: 300-9)、本剤の 1 錠あたりの有効成分の含量が 25 mg、1 包あたりの有効成分の含量が 125 mg であることも考慮して、375 mg とした。

以上の設定で実施した国内第 III 相試験の治療期における 1 日投与量 (中央値 [範囲] (例数)) は、投与 24 週時から投与 28 週時までの間で 750 [125, 1000] mg (14 例)、投与 44 週時から投与 52 週時までの間で 750 [125, 1000] mg (13 例) であった。CDCA 未治療の 3 例について、全例が本剤を 250 mg/日で開始し、このうち 1 例において、250 mg/日投与時に副作用 (肝機能異常) が発現したものの、被験者の安全性に問題ないことが確認され、750 mg/日まで漸増可能であった。

試験期間中、最も長い期間投与された投与量が 750 mg/日であった被験者は 15 例中 6 例であり、1 例²³⁾を除く 5 例で血清コレステロール濃度は概ね低値を維持し、安全性に特段の問題は認めなかった。本剤の 1 日投与量 1000 mg が投与された患者は 15 例中 4 例であり、1 例は同意撤回により治験を中止したものの、2 例は 1000 mg/日で投与 52 週時まで投与を継続し、1 例は下痢 (非重篤、本剤との関連なし) により 750 mg/日に減量して投与 52 週時まで投与を継続した。1000 mg/日で継続した 2 例は非重篤の有害事象 (構語障害/発熱、顔面損傷/筋骨格痛、各 1 例) を発現したものの、いずれも回復又は軽快し、副作用とは判断されなかった。本剤の 1 回最大投与量 375 mg が投与された患者は 15 例中 5 例 (1 日最大量は 1000 mg が 4 例、875 mg が 1 例、いずれも CDCA 既治療例) であった。当該 5 例のうち 1 例 (1 日最大量 1000 mg) は同意撤回により治験を中止し、1 例 (1 日最大量 1000 mg) は上記の下痢により 750 mg/日に減量した症例であり、残りの 3 例 (1 日最大量 1000 mg が 2 例、875 mg が 1 例) は投与 52 週時まで本剤を継続した。875 mg/日の 1 例は非重篤の有害事象 (外耳炎/免疫反応/上咽頭炎/嘔吐/不規則月経/頭部損傷/挫傷) を発現したものの、いずれも回復し、副作用とは判断されなかった。

以上のとおり、国内第 III 相試験の結果から、本剤の有効性が示され (「7.R.2 有効性について」の項を参照)、忍容性に大きな問題は認められなかったこと (「7.R.3 安全性について」の項を参照) から、申請用法・用量は国内第 III 相試験での設定に基づき、CDCA として 1 日量 250 mg より投与を開始し、250 mg ずつ増量した後、維持量として 1 日量 750 mg を 1 日 3 回に分けて連日投与すること、症状により適宜増減し、1 日最大投与量は 1000 mg、1 回あたりの最大投与量は 375 mg とすることが適切と考える。また、国内第 III 相試験においては 2 週間毎に漸増することと設定していたものの、患者の状態によっては来院間隔を 2 週間未満として慎重に経過を観察し用量を調整する必要がある場合も考えられることから、用法・用量において漸増期間は設定しなかった。なお、国内第 III 相試験において、CDCA 既治療例では、組入れ前の CDCA の用量と同量で本剤の投与を開始した結果、特段の安全性上の懸念は認め

23) CDCA 既治療例の 5 歳男性。本剤を 750 mg で投与 24 週時まで継続し、その後 1000 mg まで増量したものの下痢 (非重篤、本剤との関連なし) により投与約 28 週時に 750 mg に減量し、投与 52 週時まで継続した。血清コレステロール濃度は、本剤投与開始前は 10.4 µg/mL、試験期間中は概ね 10 µg/mL 未満であったが、投与 52 週時に 24.6 µg/mL となった。同被験者は、投与 44 週時以降の服薬コンプライアンスに問題があった可能性が考えられる。

られず、有効性も維持される傾向が認められたことから、既治療例においては既存の CDCA 製剤と同量から本剤の投与を開始することが適切と考える。

さらに、本剤はミニタブレット製剤であり、一包（アルミ包装）中に 25 mg 錠が 5 錠含まれることから、投与量によっては開封後に 1 錠単位に分割して服用する必要があるため、1 回あたりの投与に必要な錠数や開封後の保存期間等、本剤の投与時に必要となる情報は、情報提供資材等を用いて医療現場に情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。国内第 III 相試験の結果から、成人 CTX 患者における本剤の有効性は認められ、安全性は許容可能と考えること、及び公表文献における成人 CTX 患者に対する 1 日投与量も第 III 相試験の設定の範囲内であったこと（表 13）から、本剤の成人 CTX 患者に対する用法・用量は、国内第 III 相試験の設定に準じて、開始用量を 250 mg/日とし、1 日に 3 回に分けて連日投与すること、その後、安全性に問題がなければ 250 mg/日ずつ漸増し、750 mg/日を基本用量とし、患者の状態に応じて適宜増減するとの設定は適切と考える。また、国内第 III 相試験における安全性の結果等を踏まえると、1 日最大投与量を 1000 mg、1 回あたりの最大投与量を 375 mg と設定することは可能と考える。なお、既存の CDCA 製剤が適応外使用されていた患者に対する開始用量は、国内第 III 相試験の設定に準じて、既存の CDCA 製剤と同量から開始することも妥当であり、情報提供資材等を用いて CDCA 既治療例における切替え時の用量を情報提供することが適切と考える。

漸増間隔を用法・用量として規定しないとする申請者の説明について、実臨床では患者の状態や背景に応じた漸増がなされる可能性があることを考慮すると、一律に 2 週間毎に漸増することを用法・用量として規定する必要まではないと考えるが、国内第 III 相試験では CDCA の定常状態に達するまでの期間を考慮して漸増間隔が設定されていたことを踏まえると、2 週間間隔を目安に漸増することを添付文書で注意喚起することが適切と考える。また、本剤は 1 包中にミニタブレット製剤を複数含有する製剤であることから、実際の投与に際しては必要となる使用方法に関する情報を、情報提供資材等を用いて情報提供するとの申請者の方針は適切と考える。

具体的な用法・用量、及び用法・用量に関連する注意の文言等の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断する。

7.R.5.2 小児患者に対する用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験の小児コホートにおける用法・用量は、以下のとおり設定した。

- ・ 用法：
成人コホートと同様に 1 日 3 回連日経口投与とした。
- ・ 投与方法：
成人コホートと同様に 2 週間毎に漸増することとした。
- ・ 基本用量：
脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018（日本神経学会 2018 年 5 月 23 日承認）において、小児 CTX に対する CDCA の投与量として 15 mg/kg/日が推奨されていること、欧州で承認されている CDCA 製剤の小児 CTX に対する最大用量は 15 mg/kg/日と規定されていることも踏まえ、国内第 III 相試験における小児コホートでは、基本用量を 15 mg/kg/日とし、被験者の症状等により本剤の投与量は適宜増減可能とした。

- 開始用量：

欧州で承認されている CDCA 製剤の開始用量と同様に、5 mg/kg/日とした。ただし、小児コホートでは被験者の体重が 50 kg を超える場合は成人コホートの基本用量を超える可能性があり、被験者の安全性確保のため、最大投与量は 5 mg/kg/日の場合は 250 mg/日、10 mg/kg/日の場合は 500 mg/日、15 mg/kg/日の場合は 750 mg/日を最大用量とした。

- 用量調節・最大用量：

成人と同様に被験者の症状等により本剤の投与量は適宜増減可能としたが、1 日あたりの投与量の上限は 15 mg/kg/日かつ 750 mg/日とし、1 回あたりの最大投与量は成人コホートにおける最大量を参考に 375 mg/日と設定した。

しかしながら、国内第 III 相試験において小児患者が組み入れられなかったことから、小児 CTX 患者に対する本剤の用法・用量について以下のとおり考察した。

小児 CTX 患者に対して CDCA を投与したときの有効性及び安全性に関する情報は限られているものの、確認された公表文献 29 報 89 例（重複例含む）のうち、CDCA の投与量の記載がある 73 例の投与量に関する情報は表 19 のとおりであり、小児 CTX 患者に対して概ね 5～15 mg/kg/日で CDCA が投与されていることから、第 III 相試験での設定のとおり、小児 CTX 患者に対する本剤の開始用量は 5 mg/kg/日、基本用量及び最大投与量は 15 mg/kg/日とし、患者の状態に応じて適宜増減すると設定することが適切と考えた。本剤の用法及び漸増方法は成人患者の用法・用量に準ずる設定とすることが適切と考えるが、1 日あたりの最大投与量及び 1 回あたりの最大投与量について、国内第 III 相試験での投与実績がないことから、成人と同様の設定とはしないことが適切と判断した。

表 19 小児 CTX 患者に対する CDCA 投与に関する公表文献における CDCA の投与量

CDCA の投与量	例数	文献
5～15 mg/kg/日	22 例	Eur J Pediatr 2016; 175: 143-6、Neurology 2019; 92: e83-e95
10～15 mg/kg/日	3 例	Front Pediatr 2020; 8: 382、J Hepatol 2022;77:S533
5 mg/kg/日	2 例	Egypt J Med Hum Genet 2023; 24: 34
10 mg/kg/日	8 例	Turk Pediatr Ars 2019; 54: 113-8、Acta Neurol Belg 2019; 119: 343-50
15 mg/kg/日	20 例	Acta Paediatr 1996; 85: 932-6、Eur J Pediatr 1998; 157: 313-6、J Inherit Metab Dis 2008; 31 Suppl 2: S387-93、J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64: 622、JIMD Rep 2020; 56: 105-11
250 mg/日	1 例	J AAPOS 2017; 21 505-7
500 mg/日	1 例	J Clin Lipidol 2017; 11: 819-20
750 mg/日	15 例	J Neurol Sci 1994; 122: 102-8、Pediatrics 2009; 123: 143-7、Am J Med Sci 2012; 343: 332-3、Clin Neuropharmacol 2013; 36: 78-83、J Neurol 2013; 260: 268-74、Calcif Tissue Int 2013; 92: 282-6、J Inherit Metab Dis 2016; 39: 75-83、Horm Res Paediatr 2016; 86: 339-40、J Neurol 2017; 264: 862-74
1000 mg/日	1 例	Pediatrics 2009; 123: 143-7

機構は、以下のように考える。外国人の小児 CTX 患者を対象とした公表文献では、概ね 5～15 mg/kg/日の範囲で CDCA が投与されており（表 19）、一定の有効性及び安全性が認められている（「7.R.2.2 小児における有効性について」及び「7.R.3.2 小児における安全性について」の項を参照）。脳腱黄色腫診療ガイドライン 2018（日本神経学会 2018 年 5 月 23 日承認）においては、小児 CTX に対する CDCA の投与量として 15 mg/kg/日が推奨されているが、低用量でも血清コレステロールの低下が認められる場合もあることから、15 mg/kg/日での治療が困難な場合には副作用がない範囲での投与量での継続が望ましい旨が説明されている。さらに、欧州で承認されている CDCA 製剤の小児（1 歳～18 歳）における用法・用量は、開始用量は 5 mg/kg/日、最大投与量は 15 mg/kg/日を 1 日に 3 回に分けて投与とされている。以上を踏まえると、申請者の説明するとおり、国内第 III 相試験の小児コホートの規定に準じて小児 CTX

患者の用法・用量を設定することは可能と判断した。また、国内第Ⅲ相試験では、1回あたりの最大投与量は375 mgと設定されていたが、国内第Ⅲ相試験では小児患者は組み入れられておらず、公表文献からもその適切性を判断する根拠は十分にはない。したがって、1回あたりの最大投与量として375 mgの投与は許容しないことが適切と考えるが、用法・用量の設定の妥当性及び関連する注意喚起の具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。実施した国内第Ⅲ相試験の結果や公表文献における安全性及び有効性に関する情報に加え、CDCA製剤はチノカプセルとして本邦での投与経験が蓄積されており、また、国内外でCDCA製剤のCTX患者への投与経験もあることも踏まえて本剤の安全性検討事項を検討した。その結果、チノカプセルでは妊婦への投与は禁忌であるものの、本剤においては禁忌とはせずに投与を可能とすることが妥当と考えたことから（「5.R.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について」の項を参照）、本剤を妊婦のCTX患者に投与した際の生殖発生毒性のリスクの有無を、製造販売後に明らかにすべき安全性検討事項とすることが適切と考えた。CTXは希少疾病であり製造販売後における本剤の投与患者数は限られること、添付文書においては妊婦又は妊娠する可能性のある女性に対して治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ本剤を投与する旨を注意喚起すること等から、当該安全性検討事項に対する安全性監視計画としては、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行うことが適切と考えることから、現時点では追加の安全性監視活動は不要と判断した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明に加え、本剤は内因性のCDCAが欠乏しているCTX患者に対してCDCAを補充することを目的とした製剤であることも考慮すると、提案された安全性検討事項に対して通常の医薬品安全性監視活動にて監視し、追加の医薬品安全性監視活動は行わないとするとの申請者の方針は妥当と考えるが、製造販売後調査の可否等については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の脳腱黄色腫症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は脳腱黄色腫症に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 8 月 18 日

申請品目

〔販 売 名〕	フジケノン粒状錠 125
〔一 般 名〕	ケノデオキシコール酸
〔申 請 者〕	藤本製薬株式会社
〔申請年月日〕	令和 7 年 2 月 26 日

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した効能・効果及び臨床的位置付けに関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

本剤の有効性について、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。他に、以下の意見が出された。

- ・ 国内第 III 相試験の目標症例数は、十分な検出力や推定精度に基づき設定されたものではなく、組み入れられた患者数は限られることを踏まえると、個々の患者の血清コレステロール濃度の推移を含めて本剤の有効性を議論する必要がある。

機構は、本剤の有効性について、以下のように説明した。治療歴別の個々の患者における血清コレステロール濃度の推移は図 4 及び図 5 のとおりであった。未治療集団の 3 例（図 4）では、CTX 診断時から治療期のベースライン時にかけて、血清コレステロール濃度は患者により上昇が認められるか、又は大きな変化は認められなかったが、治療期においては、全例で本剤の投与後に投与 52 週時にかけて緩やかに低下した傾向が認められた。既治療集団の 12 例（図 5）では、全例で診断時よりも観察期において血清コレステロール濃度が低下した。治療期においては、投与 52 週時に急激に血清コレステロール濃度が上昇した 1 例が認められたものの、当該患者は投与 44 週時以降の服薬コンプライアンスに問題があった可能性が考えられ²³⁾、当該 1 例を除き、血清コレステロール濃度が維持される傾向が認められた。以上より、国内第 III 相試験における個々の患者の血清コレステロール濃度の推移の結果から、CTX に対する本剤の一定の有効性が確認できたものとする。

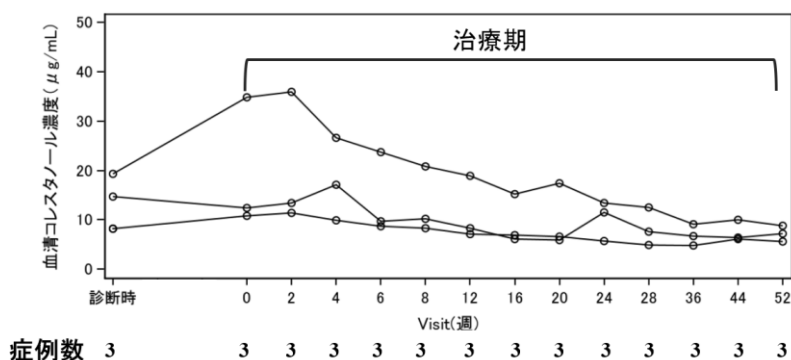


図4 未治療集団の個々の患者における血清コレステロール濃度の推移（国内第Ⅲ相試験：ITT 集団）

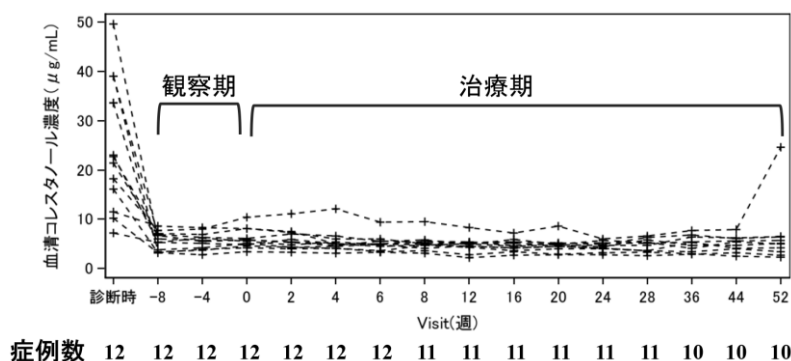


図5 既治療集団の個々の患者における血清コレステロール濃度の推移（国内第Ⅲ相試験：ITT 集団）

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 安全性について

本剤の安全性について、審査報告（1）に記載した「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は、重篤な肝障害を合併する患者を本剤の禁忌としないことも含め、専門委員から支持された。

また、機構は、専門協議において、チノカプセルでは、利胆作用を有することに伴い「重篤な胆道・膵障害のある患者」及び「肝・胆道系に閉塞性病変のある患者」が禁忌に設定されていることを踏まえ、当該患者集団に対する注意喚起について、以下のように判断することに関して意見を求めたところ、これらの機構の判断は、専門委員から支持された。

- 胆道閉塞を有する患者に対して本剤を投与する場合、本剤の胆汁分泌及び胆汁酸の排泄促進作用により胆汁うっ滞の更なる悪化が懸念されるため、本剤を投与すべきではないと考えられることから、当該患者は禁忌と設定することが適切である。
- 胆管狭窄や無症状の総胆管結石を有する等、胆道閉塞をきたす懸念のある患者については、肝機能と患者の状態を十分に観察することにより、胆汁うっ滞の発現をモニタリングすることが可能と考えられることから、CTXの重篤性も考慮し、禁忌とは設定せずに、慎重に投与する旨を注意喚起することが適切である。
- チノカプセルで禁忌とされている「重篤な膵障害のある患者」について、膵疾患には胆管閉塞をきたす可能性がある病態も含まれ、これらの病態ではCDCAの胆汁分泌作用による胆汁うっ滞の懸念があることから、本剤では、胆管閉塞を有する又はその懸念がある患者として注意喚起することが適切である。

以上より、機構は、「胆道閉塞のある患者」を本剤の禁忌として設定すること、並びに「重篤な肝障害のある患者」及び「胆道系に閉塞をきたすおそれのある病変を有する患者、胆管に結石のある患者」を本剤の添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項にて注意喚起することを申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告(1)に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、「7.R.5 用法・用量について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人にはケノデオキシコール酸として1日量250 mgより投与開始し、250 mgずつ増量した後、維持量として1日量750 mgを、1日3回に分けて連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量として1000 mgを超えないこと。また、1回あたりの投与量として375 mgを超えないこと。

通常、小児にはケノデオキシコール酸として1日量5 mg/kgより投与開始し、5 mg/kgずつ増量した後、維持量として1日量15 mg/kgを、1日3回に分けて連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量として15 mg/kg及び750 mgのいずれも超えないこと。また、1回あたりの投与量として250 mgを超えないこと。

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 本剤の維持量への漸増は2週間毎を目安に行うこと。
- ・ 小児に対する漸増時の本剤の投与量について、1日投与量を5 mg/kgとする場合は250 mgを、10 mg/kgとする場合は500 mgを、15 mg/kgとする場合は750 mgを超えないこと。

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)に記載した「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は、専門委員から概ね支持されたが、以下の意見が出された。

- ・ CTXにおける真のエンドポイントである神経症状等の臨床症状に対する有効性について、製造販売後も引き続き検討することが適切である。また、黄色腫症の縮小や神経症状の改善に対する有効性を判断する目安となる期間についても、製造販売後において検討することが有用である。
- ・ 特に小児CTX患者においては、本剤を長期に亘って投与継続する必要がある、本薬は肝障害に加えて長期投与時における造腫瘍性等の懸念は完全には否定できないことから、製造販売後においても継続して長期投与時の安全性について検討する必要がある。

機構は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験においては、本剤のCTXの神経症状等への有効性は明確に示されていないものの、早期にCDCAによる治療を開始した場合には臨床症状にも効果を示す公表文献が複数確認されていること(審査報告(1)、「7.R.2.1.2 公表文献について」の項参照)、公表文献等から小児CTX患者に対するCDCAの一定の有効性・安全性は認められていること(審査報

告(1)、「7.R.2.2 小児における有効性について」及び「7.R.3.2 小児における安全性について」の項参照)等を踏まえると、製造販売後調査の実施により明らかにすべき、本剤のリスクベネフィットバランスの評価に影響を及ぼす可能性のある課題は認められないと考える。ただし、本剤の投与経験は限られていることから、本剤投与時の有効性や安全性等については、通常的安全性監視活動等を通じて情報収集することが適切と考える。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。機構は、以上の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表20に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表21に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表20 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
該当なし	・妊婦への投与における生殖発生毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表21 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・市販直後調査による情報提供

2. 審査報告(1)の修正事項

審査報告(2)作成時に、審査報告(1)を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
9	表4	がん原性試験、用量 125、250 mg/kg 250、500 mg/kg がん原性試験：MNNG 誘発性病変に対する作用、用量 125 mg/kg 3.6～6.3 mg/kg	がん原性試験、用量 125、250 mg/kg/日 250、500 mg/kg/日 がん原性試験：MNNG 誘発性病変に対する作用、用量 125 mg/kg/日 3.6～6.3 mg/kg/日
14	脚注8	在胎週数の中央値〔範囲〕は35.1〔27.1, 41.0〕週齡	在胎週数の中央値〔範囲〕は35.1〔27.1, 41.0〕週間
21	脚注17	CDCA 投与前の血中コレステロール濃度の記載がある13報	CDCA 投与前の血清コレステロール濃度の記載がある13報

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実施調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD5.3.5.2-1)に対してGCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は10年と判断する。

[効能・効果]

脳腱黄色腫症

[用法・用量]

通常、成人にはケノデオキシコール酸として1日量250mgより投与開始し、250mgずつ増量した後、維持量として1日量750mgを、1日3回に分けて連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量として1000mgを超えないこと。また、1回あたりの投与量として375mgを超えないこと。

通常、小児にはケノデオキシコール酸として1日量5mg/kgより投与開始し、5mg/kgずつ増量した後、維持量として1日量15mg/kgを、1日3回に分けて連日経口投与する。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量として15mg/kg及び750mgのいずれも超えないこと。また、1回あたりの投与量として250mgを超えないこと。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOM	Azoxymethane	アゾキシメタン
ASBT	Apical-dependent bile acid transporter	頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CA	Cholic acid	コール酸
CDCA	Chenodeoxycholic acid	ケノデオキシコール酸
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTX	Cerebrotendinous xanthomatosis	脳腱黄色腫症
CYP7A1	Cholesterol 7 α -monooxygenase	コレステロール 7 α -水酸化酵素
CYP27A1	Sterol 27-hydroxylase	ステロール 27-水酸化酵素
CYP8B1	Sterol 12 α -hydroxylase	ステロール 12 α -水酸化酵素
DCA	Deoxycholic acid	デオキシコール酸
DEN	Diethylnitrosamine	ジエチルニトロソアミン
FGF-19	Fibroblast growth factor-19	線維芽細胞増殖因子-19
FXR	Farnesoid X receptor	ファルネソイド X 受容体
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ 3-メチルグルタリル補酵素 A
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSD3B7	3 β -Hydroxy- Δ^5 -C ₂₇ -steroid oxidoreductase	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
*A-CDCA	—	製のケノデオキシコール酸
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q3A ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号）及び「「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について」（平成 18 年 12 月 4 日付け薬食審査発第 1204001 号）
ITT	Intent-to-treat	—
*B-CDCA	—	製のケノデオキシコール酸
LCA	Lithocholic acid	リトコール酸
LD ₅₀	50% lethal dose	半数致死量
MMSE-J	Mini-Mental State Examination-Japan	簡易知能試験 日本語版
MNNG	<i>N</i> -Methyl- <i>N'</i> -nitro- <i>N</i> -nitrosoguanidine	<i>N</i> -メチル- <i>N'</i> -ニトロ- <i>N</i> -ニトロソグアニジン
MNU	<i>N</i> -Nitroso- <i>N</i> -methylurea	<i>N</i> -ニチロソ- <i>N</i> -メチル尿素
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NDEA	<i>N</i> -Nitrosodiethylamine	<i>N</i> -ニトロソジエチルアミン

*新薬承認情報提供時に置き換え

略語	英語	日本語
NTCP	Na ⁺ /taurocholate cotransporting polypeptide	ナトリウム依存性胆汁酸トランスポーター
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction	定量的ポリメラーゼ連鎖反応
RXR	Retinoid X receptor	レチノイド X 受容体
SD	Sprague-Dawley	—
SHP	Small heterodimer partner	低分子ヘテロ二量体パートナー
TLC	Thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
UDCA	Ursodeoxycholic acid	ウルソデオキシコール酸
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
チノカプセル	—	チノカプセル 125
日局	Japanese Pharmacopoeia	日本薬局方
本剤	—	フジケノン粒状錠 125
本薬	—	ケノデオキシコール酸