フジケノン粒状錠１２５
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
藤本製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

藤本製薬株式会社

フジケノン粒状錠 125

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

藤本製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯....3
1.5.1 起原又は発見の経緯....3
1.5.2 開発の経緯....3
1.5.3 予定する販売名、効能・効果及び用法・用量....6
1.5.4 参考文献....7

表目次

表 1.5-1 要望書からの変更内容及び変更理由....4

図目次

図 1.5-1 開発の経緯....6

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

脳腱黄色腫症（Cerebrotendinous xanthomatosis、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、CTX 患者では、本遺伝子がコードする 27-水酸化酵素（CYP27A1）の活性が著しく低下することで、胆汁酸合成障害が引き起こされ、一次胆汁酸の一つであるケノデオキシコール酸（CDCA）の合成が著減し、血清コレスタノールが上昇する。さらに、CDCA の減少は胆汁酸合成経路の律速酵素であるコレステロール 7α-水酸化酵素（CYP7A1）に対するネガティブフィードバックの減少をきたし、胆汁酸合成障害が亢進される。結果として、増加した血清コレスタノールが脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの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、白内障など、様々な臓器障害が引き起こされる。

国内の CTX 診療ガイドライン[1)] では、CTX の治療は CDCA の補充療法が中心とされており、CDCA の投与により血清コレスタノール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。重篤な精神・神経症状が確立してしまうと治療による症状の改善は限定的であるが、早期治療により良好な経過をとりうる。

現在、国内において CDCA を有効成分とする製剤には申請者のチノカプセル 125 が製造販売されており、「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」を適応として、1983 年に製造販売承認を取得している。しかし、CTX を効能・効果とする CDCA 製剤は承認されておらず、CTX 患者に対してチノカプセル 125 が適応外使用されているのが現状である。なお、海外において本剤とは異なる CDCA 製剤が CTX の効能・効果で承認されている[2),3)]。

1.5.2　開発の経緯

上記のような状況を踏まえ、2015 年 7 月 1 日から行われた医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬要望募集において、日本神経治療学会より、CTX を効能・効果とする CDCA 製剤の開発要望書（以下、要望書）が提出された。本要望について、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ける検討の結果、医療上の必要性が高いと評価され、チノカプセル 125 の製造販売業者である申請者に開発要請が行われた。

本開発要請を受け、申請者は開発計画等を検討した結果、対象患者、予定する用法・用量、要望する医薬品の 3 項目を要望内容から変更することとした。要望書からの変更内容及び変更理由を［表 1.5-1］に記載する。なお、本変更内容については、要望書の提出学会である日本神経治療学会の理事会（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開催）で審議・承認されており、厚生労働省にもその旨を報告済みである。

表 1.5-1 要望書からの変更内容及び変更理由

	変更内容	変更理由
対象患者		
変更前	成人のみ	1) CTX 診療ガイドライン（案）[a]の中で、古典型は古くから知られている典型的な脳腱黄色腫症の病型で新生児期～小児期に発症することが多いとされているため。 2) 2017 年 4 月 10 日付けで EU にてドイツの Leadiant 社が承認を取得した「Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg hard capsules」の効能・効果は「ケノデオキシコール酸は 1 月齢～18 歳までの乳児、小児、青年、及び成人の sterol 27 hydroxylase 欠損による先天性一次胆汁酸代謝異常症（脳腱黄色腫症）に適応される」とされているため。
変更後	成人及び小児	
予定する用法・用量		
変更前	通常、成人にはケノデオキシコール酸として、300～400 mg を 1 日 2～3 回に分割経口投与する。	1) 対象患者を小児に拡大したため、小児の用法・用量を追加した。 2) 開発要請時に発表されていた CTX 診療ガイドライン（案）[a]を参考に、成人及び小児の用法・用量を再検討した。
変更後	ケノデオキシコール酸として、成人例では 750 mg/日、小児例では 15 mg/kg/日とし、1 日 3 回経口分割投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。	
要望する医薬品		
変更前	チノカプセル 125	対象患者を小児に拡大したため、小児でも服用しやすい剤形に変更した。
変更後	小児でも服用しやすい剤形	

a) 日本神経治療学会理事会での審議時及び厚生労働省への報告時はガイドライン案であったが、現在はガイドラインとして施行済みである（日本神経学会承認日：2018 年 5 月 23 日）。

1.5.2.1 品質

品質に関する概略を 2.3.S、2.3.P に記載した。

遺伝性疾患である CTX は早期の治療開始が重要なため、小児でも服用しやすい剤形を検討し、ミニタブレット（直径 4 mm の粒状錠）にて開発することとした。また、既存の CDCA 製剤であるチノカプセル 125 では、125 mg 単位以外の用量調節には脱カプセルを行う必要があるが、ミニタブレットでは 1 錠あたりの CDCA 含量を25 mg とすることで、粉砕・懸濁せずとも25 mg 単位の細かな用量調節ができるようにした。

また、国内第III 相試験の治験薬に用いた原薬と申請製剤の原薬が異なっている。この背景として、国内第 III 相試験の治験薬には、チノカプセル 125 の原薬である [redacted] の CDCA（以下、*A-CDCA）を使用したが、[redacted] ため、本剤の承認申請にあた

*新薬承認情報提供時に置き換え

っては、新たに[redacted]に原薬（以下、*B-CDCA）の製造を委託することとした。*A-CDCA は[redacted]から抽出した[redacted]を出発物質として合成されるのに対し、*B-CDCA は[redacted]より製造される中間体[redacted]から合成されており、治験原薬と申請原薬間でその[redacted]や[redacted]が異なることから、[redacted]について、[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）にて医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）と協議した。その結果、[redacted]、等の助言を受けた。なお、*A-CDCA の[redacted]できないことから、申請資料では *A-CDCA の[redacted]を評価することができるデータとして、[redacted]を提示し、*A-CDCA の[redacted]を通して、*B-CDCA の[redacted]ことを説明することとした。

さらに、本剤の[redacted]、[redacted]について[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）を行い、[redacted]等について助言を受けた。

1.5.2.2 非臨床試験

非臨床試験成績の充足性について[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）を実施した結果、非臨床試験に関する承認申請資料のデータパッケージを公表文献で構成し、がん原性試験及び幼若動物を用いた毒性試験を実施せずに製造販売承認申請をすることとした。

非臨床試験の概略を 2.4 に記載した。

1.5.2.3 臨床試験

国内第 III 相試験の計画にあたり、開発予定製剤や試験デザインについて[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）を実施した。開発予定製剤に関する PMDA からの助言を踏まえ、試験開始前に、剤形や包装形態について実施医療機関への意見聴取を行い、本剤形は医療現場に受入れ可能であると判断した。また、医師及び治験コーディネーターを通じて、本剤の服用のしやすさ等に対する成人被験者の意見を聴取した結果、本剤を問題なく飲み込めるとの回答を得たこと、申請者としても嚥下障害を呈する可能性のある CTX の治療薬としてメリットがあると考えたことから、本剤形は成人にも有用であると判断した。また、試験デザインに関する助言を踏まえ、[redacted]することとし、小児患者も含め可能な限り多くの被験者を組み入れるようなデザインとした。なお、本試験では、登録期限を当初の予

定より[redacted]年[redacted]ヵ月延長し、関連学会を通じて CTX の啓発活動を行うなど、小児患者の組み入れに最大限努力したものの、被験者の登録期間中に小児 CTX 患者の登録はなかった。しかしながら、既存のガイドライン等より、小児の用法・用量の妥当性を示すことは可能と考え、申請内容に小児の用法・用量を含めることとした。

臨床試験の概略を 2.5 に記載した。

1.5.2.4　開発の経緯図

開発の経緯を［図 1.5-1］に示した。

図 1.5-1　開発の経緯

	項目	[redacted]
品質	製剤開発	
	安定性試験	
非臨床	薬理	
	動態	
	毒性	
臨床	国内第 III 相試験	

注）表中の数字は月を示す。

1.5.3　予定する販売名、効能・効果及び用法・用量

申請者は、[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での助言、及び国内第 III 相試験の結果から、以下の予定する販売名、効能・効果及び用法・用量にて本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

予定する販売名　：フジケノン粒状錠 125

効能・効果（案）　：脳腱黄色腫症

用法・用量（案）　：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。

また、販売名の命名にあたっては、以下の事項を考慮した。

- 現在、CTX に対して適応外使用されている「チノカプセル 125」には、CTX の適応を追加する予定はない。両製剤は効能・効果及び用法・用量が異なるため、医療現場で混同することのないよう、異なる販売名とすることが妥当であると考えた。
- 販売名や剤形が異なることから、本剤と「チノカプセル 125」を取り違えて処方されるリスクは低いと考えた。

なお、本剤の投与方法及び関連するリスクの管理方法についての医療機関や患者への情報提供の内容は、［2.5.6.3］に記載した。

1.5.4 参考文献

1） 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班」脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018
Available from: http://www.ctx-guideline.jp/wp-content/uploads/2021/04/141_19.pdf

2） Leadiant GmbH. Chenodeoxycholic acid Leadiant: EPAR - Product Information [Internet]. 2021 Nov 15 [cited 2024 Jan 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/chenodeoxycholic-acid-leadiant-epar-product-information_en.pdf.

3） Mirum Pharmaceuticals Inc. CTEXLI Full Prescribing Information [Internet]. 2025 Feb [cited 2025 Apr 15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219488s000lbl.pdf

フジケノン粒状錠 125

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6　外国における使用状況等に関する資料

藤本製薬株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

フジケノン粒状錠 125 は、外国において承認されていない。

フジケノン粒状錠 125

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

藤本製薬株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表.....3

1.7　同種同効品一覧表

フジケノン粒状錠 125（本剤）及び本剤の同種同効品として、オファコルカプセル 50mg の情報を下表に示す。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	フジケノン粒状錠 125	オファコルカプセル 50mg
一般名	ケノデオキシコール酸	コール酸
会社名	藤本製薬株式会社	株式会社レクメド
効能又は効果	脳腱黄色腫症	先天性胆汁酸代謝異常症
添付文書改訂日	―	2023 年 6 月（第 2 版）

＊2023年6月作成（第2版）
2023年4月作成（第1版）

貯法：1～25℃
有効期間：2年

日本標準商品分類番号	873999

先天性胆汁酸代謝異常症治療薬
コール酸カプセル

＊	承認番号	30500AMX00125000
	販売開始	2023年6月

オファコル®カプセル 50mg

Orphacol® Capsules 50 mg

処方箋医薬品[注)]
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

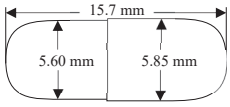
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
先天性胆汁酸代謝異常症

5. 効能又は効果に関連する注意
一次胆汁酸のアミノ酸抱合不全をきたす以下の欠損症は本剤の効果は期待できない。
○bile acid-CoA: amino acid N-acyltransferase（BAAT）欠損症
○bile acid CoA ligase（SLC27A5, BACL）欠損症

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

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

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

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

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

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

9.7 小児等
新生児を対象とした臨床試験は実施されていない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェノバルビタール（フェノバール等）、プリミドン [16.7.1 参照]	肝毒性のある胆汁酸異常代謝産物が増加することで、肝トランスアミナーゼの上昇が認められることがあるので、これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	フェノバルビタールの投与により健康成人において内因性の一次胆汁酸（コール酸及びケノデオキシコール酸）のプールサイズ及び合成速度を増加させることが報告されている。フェノバルビタール、プリミドン（投与後その一部がフェノバルビタールへ代謝される）は、患者においてコレステロールから胆汁酸異常代謝産物の合成を促進する作用を有していると考えられることから、原疾患を悪化させるおそれがある。
シクロスポリン [16.7.2 参照]	投与する場合、総胆汁酸濃度を慎重にモニタリングし、必要に応じて本剤の用量を調整すること。また、必要に応じて血清又は尿中における各胆汁酸（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肝胆汁分泌を阻害することから、本剤の薬物動態を変化させるおそれがある。
コレスチラミン、コレスチミド	本剤の効果が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与すること。	陰イオン交換樹脂であるこれらの薬剤は本剤を吸着するため、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
制酸剤 水酸化アルミニウムゲル等		アルミニウムを含有する制酸剤は本剤を吸着するため、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
ウルソデオキシコール酸 [16.7.3 参照]	本剤及びウルソデオキシコール酸の効果が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与すること。	本剤及びウルソデオキシコール酸の吸収が競合するおそれがある。
エロビキシバット	本剤の効果が減弱するおそれがある。	回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害作用により、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明 注1)
胃腸障害			下痢
肝胆道系障害			胆石症
皮膚および皮下組織障害			そう痒症
臨床検査			トランスアミナーゼ上昇
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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人先天性胆汁酸代謝異常症患者（3β-ヒドロキシ-Δ^5-ステロイドデヒドロゲナーゼ（以下、「3β-HSD」）2 例、Δ^4-3-オキソステロイド-5β-リダクターゼ（以下、「Δ^4-3-oxoR」）2 例の計 4 名）に本剤 5～15 mg/kg/日を 26 週間経口投与したとき、いずれの患者においても、本剤投与前と比較して、血清中コール酸（投与前：0.00～0.57 μmol/L、投与 26 週時：1.58～4.68 μmol/L）及びデオキシコール酸（投与前：0.00～0.13 μmol/L、投与 26 週時：0.05～3.52 μmol/L）濃度が増加した[6]。

16.2 吸収

コール酸は、胆汁酸トランスポーターである IBAT 及び受動輸送により、主に回腸末端部より吸収され[7), 8)]、NTCP 等を介して肝臓に取り込まれる。肝臓においてアミノ酸抱合されたコール酸は主に BSEP により胆汁中に排泄され、小腸内へと分泌された後、回腸末端部において再吸収される（腸肝循環）。

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 フェノバルビタール

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

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

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

16.7.2 シクロスポリン

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

16.7.3 ウルソデオキシコール酸

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

表2 尿中及び血清中異常代謝産物並びに肝機能検査値の推移

被験者	被験者 1	被験者 2	被験者 3	被験者 4
欠損症	Δ^4-3-oxoR 欠損症	Δ^4-3-oxoR 欠損症	3β-HSD 欠損症	3β-HSD 欠損症
尿中異常代謝産物（mmol/molCr）：主要評価項目				
ベースライン	3.33	2.65	1.84	139.44
投与 26 週	1.56	18.06	14.57	7.72
投与 74 週	3.61	5.14	3.30	17.86
血清中異常代謝産物（μmol/L）				
ベースライン	0.50	0.18	2.34	36.99
投与 26 週	0.20	2.12	9.08	1.69
投与 74 週	1.12	4.03	7.20	12.71
血清中 AST（U/L）				
ベースライン	20	26	28	228
投与 26 週	23	27	21	56
投与 74 週	48	22	20	44
血清中 ALT（U/L）				
ベースライン	10	21	34	197
投与 26 週	15	14	18	31
投与 74 週	26	10	14	14

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

認められた副作用は低カルシウム血症1例であった[6)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：コール酸（Cholic Acid）

化学名：3α,7α,12α-トリヒドロキシ-5β-コラン-24-酸

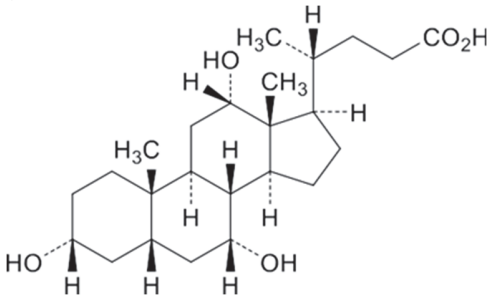
分子式：$C_{24}H_{40}O_5$

分子量：408.58

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

融点：197℃～202℃

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

60カプセル［10カプセル（PTP）×6］

23. 主要文献

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

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社レクメド

〒194-0022　東京都町田市森野一丁目7番23号

電話：042-732-2209

FAX：042-732-2208

＊25. 保険給付上の注意

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社レクメド

〒194-0022　東京都町田市森野一丁目7番23号

フジケノン粒状錠 125

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

藤本製薬株式会社

目次

1.8　添付文書（案）.....6
1.8.1　添付文書（案）.....6
1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....11
1.8.2.1　効能又は効果（案）.....11
1.8.2.2　設定根拠.....11
1.8.2.3　効能又は効果に関連する使用上の注意設定根拠.....13
1.8.3　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....14
1.8.3.1　用法及び用量（案）.....14
1.8.3.2　設定根拠.....14
1.8.3.3　用法及び用量に関連する使用上の注意設定根拠.....16
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....17
1.8.4.1　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....17
1.8.5　参考文献.....20

図目次

図 1.8.2-1　血清コレステノール濃度の測定値の推移（平均値±SD）（ITT） 13
図 1.8.2-2　血清コレステノール濃度の測定値の推移（平均値±SD）（ITT：被験者区分） 13

表目次

表 1.8.2-1　国内第 III 相試験の成人コホートの評価項目 12

略語・略号一覧

略語・略号	説明
CDCA	Chenodeoxycholic acid（ケノデオキシコール酸）
CTX	Cerebrotendinous xanthomatosis（脳腱黄色腫症）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
ITT	Intention to treat（割り付けられた全被験者）

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

202X 年 XX 月作成(第 1 版)

日本標準商品分類番号

承認番号	-
販売開始	-

貯法:室温保存
有効期間:3 年

脳腱黄色腫症治療剤
ケノデオキシコール酸粒状錠

フジケノン粒状錠 125

FUJICHENON GRANULAR TABLETS

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 胆道閉塞のある患者［9.3.2 参照］

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.組成・性状

3.1 組成

販売名	フジケノン粒状錠 125
有効成分（含量）	1 包中ケノデオキシコール酸 125mg （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）
添加剤	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、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、マクロゴール 400、タルク

3.2 製剤の性状

販売名	フジケノン粒状錠 125		
外観・性状	白～淡黄色のフィルムコーティング錠		
外形等	表	裏	側面
			
直径	約 4mm		
厚み	約 3.3mm		
重量	37.44mg		

4.効能又は効果

脳腱黄色腫症

6.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。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の維持量への漸増は 2 週間毎を目安に行うこと。

7.2 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。

8.重要な基本的注意

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。

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

本剤の吸収が低下するおそれがある。回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター（IBAT）の発現が低下しているとの報告があり [1]、胆汁酸の取り込みが低下しているおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

肝機能や患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。代謝物により、肝障害を悪化させるおそれがある。

9.3.2 胆道閉塞のある患者

投与しないこと。利胆作用により、胆汁うっ滞が増悪するおそれがある。［2.1 参照］

9.3.3 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

肝機能や患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。利胆作用により、胆汁うっ滞を惹起するおそれがある。

9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中にケノデオキシコール酸が投与された脳腱黄色腫症患者において、正常な出産が認められたとの報告 [2]があるが、妊婦に本剤を含むケノデオキシコール酸製剤を投与した経験は限られている。また、動物実験では、サルで胎児肝の組織学的変化等が報告されている [3]。

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。ラットにおいて、乳汁移行が認められている [4]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

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
制酸作用を有するアルミニウム含有製剤 水酸化アルミニウムゲル等	本剤の作用が減弱され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。	アルミニウムを含有する制酸剤は本剤を吸着し、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
陰イオン交換樹脂 コレスチラミン コレスチミド		本剤と結合し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作用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。
IBAT 阻害剤 エロビキシバット	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の IBAT を介した再吸収が阻害されるおそれがある。
シクロスポリン シロリムス		本剤によるコレスタノール蓄積抑制作用に拮抗することで、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。
フェノバルビタール プリミドン		
経口避妊薬		本剤のプールサイズを減少させるおそれがある。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	頻度不明
肝臓	肝機能異常	ALT、AST、ALP、ビリルビンの上昇等
消化器	鼓腸	下痢、軟便、悪心、嘔吐、食欲不振、腹痛、胸やけ、腹部不快感、腹部膨満感
過敏症		発疹、瘙痒
その他		倦怠感、めまい、顔のむくみ

16.薬物動態

16.2 吸収

ケノデオキシコール酸は、胆汁酸トランスポーターであるIBAT及び受動輸送により腸管から吸収され、ナトリウムタウロコール酸共輸送ポリペプチド(NTCP)等を介して肝臓に取り込まれる。肝臓において主にアミノ酸抱合された後、胆汁酸塩排出ポンプ(BSEP)等により胆汁中に排泄され、小腸内へと分泌された後、腸管で再吸収される(腸肝循環)[5,6]。

16.3 分布

ケノデオキシコール酸のヒト血清アルブミンに対する結合率は98.5%であった[7](in vitro)。

16.4 代謝

ケノデオキシコール酸は肝臓においてアミノ酸抱合や硫酸抱合される。再吸収されなかったケノデオキシコール酸の一部は、腸内細菌による脱水酸化によってリトコール酸に代謝される[5,6]。

16.5 排泄

腸管から吸収されなかった胆汁酸(ケノデオキシコール酸、リトコール酸等)は主に糞中へ排泄される[5,8]。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験

脳腱黄色腫症患者 15 例を対象に、本剤を 52 週間経口投与する非盲検非対照試験を実施した。成人の用法・用量は、未治療例では 250 mg/日より開始し、2 週間毎に 250 mg/日ずつ漸増し、750 mg/日で投与を継続した。既治療例では本剤以外のケノデオキシコール酸製剤と同量で開始し、2 週間毎に 750 mg/日まで漸増し、750 mg/日で投与を継続した。未治療例、既治療例共に最大 1000 mg/日まで増量可とした。小児の用法・用量は、未治療例では 5 mg/kg/日より開始し、2 週間毎に 5 mg/kg/日ずつ漸増し、15 mg/kg/日(最大 750 mg/日)で投与を継続した。既治療例では本剤以外のケノデオキシコール酸製剤と同量で開始し、2 週間毎に 15 mg/kg/日まで漸増し、15 mg/kg/日(最大 750 mg/日)で投与を継続した。

組み入れられた 15 例全例(未治療例 3 例、既治療例 12 例)が成人患者であり、小児患者は組み入れられなかった。主要評価項目である血清コレスタノール濃度(μg/mL(平均値±標準偏差))は、各患者の脳腱黄色腫症の診断時は 22.25±12.66、ベースライン時は 8.66±7.70、投与 52 週時は 6.73±5.67 であった。副作用発現頻度は 20.0%(3/15 例)であり、認められた副作用は肝機能異常(2 例)及び鼓腸(1 例)であった[9]。

18.薬効薬理

18.1 作用機序

脳腱黄色腫症の患者では、遺伝子変異による CYP27A1 の活性低下により、コレステロールから胆汁酸への代謝が進まず、ケノデオキシコール酸の中間代謝物から生じるコレスタノールが過剰に産生・蓄積されることで、様々な臓器障害が生じる。また、ケノデオキシコール酸の減少により、胆汁酸合成時の律速酵素である 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。本剤は、ファルネソイド X 受容体の活性化を介して CYP7A1 に対する負のフィードバック機構を正常化させ、脳腱黄色腫症におけるコレスタノールの産生・蓄積を抑制すると考えられる。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般名:ケノデオキシコール酸(Chenodeoxycholic Acid)

化学名:3α,7α-Dihydroxy-5β-cholan-24-oic acid

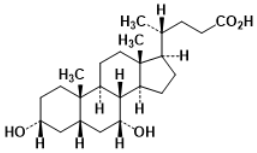
分子式:$C_{24}H_{40}O_4$

分子量:392.57

融　点:164 ～ 169℃

性　状:白色の結晶,結晶性の粉末又は粉末

化学構造式:



21.承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22.包装

12 包(スティック包装)[6 包×2]

60 包(スティック包装)[6 包×10]

23.主要文献

1) Duane WC, et al. Diminished gene expression of ileal apical sodium bile acid transporter explains impaired absorption of bile acid in patients with hypertriglyceridemia. J Lipid Res. 2000;41(9):1384-9

2) Yahalom G, et al. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. Clin Neuropharmacol. 2013;36(3):78-83

3) Palmer AK, et al. Pathological changes in the rhesus fetus associated with the oral administration of chenodeoxycholic acid. Toxicology. 1974;2(3):239-46

4) 太田 正道 他. 胆汁酸の代謝(第 2 報)Chenodeoxycholic acid の吸収、分布および排泄. 応用薬理. 1978;15(4):583-95

5) 滝川 一. 胆道医が知っておくべき"胆汁酸の基礎と臨床". 胆道. 2011;25(2):189-95

6) 内田 清久. 胆汁酸代謝と腸内細菌. ビフィズス. 1992;5:157-72

7) Roda A, Cappelleri G, Aldini R, Roda E, Barbara L. Quantitative aspects of the interaction of bile acids with human serum albumin. J Lipid Res. 1982;23(3):490-5

8) Danzinger RG, et al. Effect of oral chenodeoxycholic acid on bile acid kinetics and biliary lipid composition in women with cholelithiasis. J. Clin. Invest. 1973;52:2809-21

9) 社内資料:FPF1011-03-01 試験(国内第 III 相試験)(202●年●月承認、CTD2.7.6.1)

24.文献請求先及び問い合わせ先

藤本製薬株式会社　学術部

〒580-8503　大阪府松原市西大塚 1 丁目 3 番 40 号

TEL:0120-225-591　FAX:0120-116-026

26.製造販売業者等

26.1 製造販売元

藤本製薬グループ

藤本製薬株式会社

〒580-8503 大阪府松原市西大塚 1 丁目 3 番 40 号

1.8.2　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能又は効果（案）

脳腱黄色腫症

1.8.2.2　設定根拠

CTX 患者を対象とし、本剤の経口投与による国内第 III 相試験（FPF1011-03-01 試験：以下、国内第 III 相試験）を実施し、その成績に基づき、効能又は効果（案）を設定した。

国内第 III 相試験では、同意取得前 24 週以内に市販の CDCA 製剤を投与していない者（以下、新規症例）及び同意取得前より市販の CDCA 製剤を経口投与しており、観察期中、用法用量を変更せず投与継続可能と治験責任医師等が判断した者（以下、切り替え症例）を対象とした。このうち、切り替え症例は、新規症例と異なり、治験薬の投与開始時点の血清コレスタノール濃度等が市販の CDCA 製剤の影響を受けたものと考えられるため、国内第 III 相試験では、被験者全体の評価に加え、新規症例と切り替え症例に分けて治験薬の有効性及び安全性を評価することとした。

また、国内第 III 相試験では、有効性の主要な解析対象集団である ITT、有効性の解析対象集団である FAS は、いずれも治験参加の同意を取得した 15 例全てを採用したことから、本項では ITT の結果のみ記載する。なお、安全性の解析対象集団と ITT は同一の集団である。

国内第 III 相試験の成人コホートの評価項目を［表 1.8.2-1］に示す。

国内第 III 相試験における主要評価項目である血清コレスタノール濃度は、被験者全体（15 例）では、診断時と比して治験薬投与開始前で低下しており、治験薬投与後も、治験薬投与期間を通して低値を維持した［図 1.8.2-1］。新規症例（3 例）では、血清コレスタノール濃度は、治験薬投与開始後 4 週から治験薬投与開始前と比して低下し、最終評価時まで低値を維持した。切り替え症例（12 例）では、診断時より市販の CDCA 製剤の投与下で血清コレスタノール濃度が低下していたが、治験薬投与開始後も、治験薬投与期間を通して血清コレスタノール濃度は低値を維持した［図 1.8.2-2］。

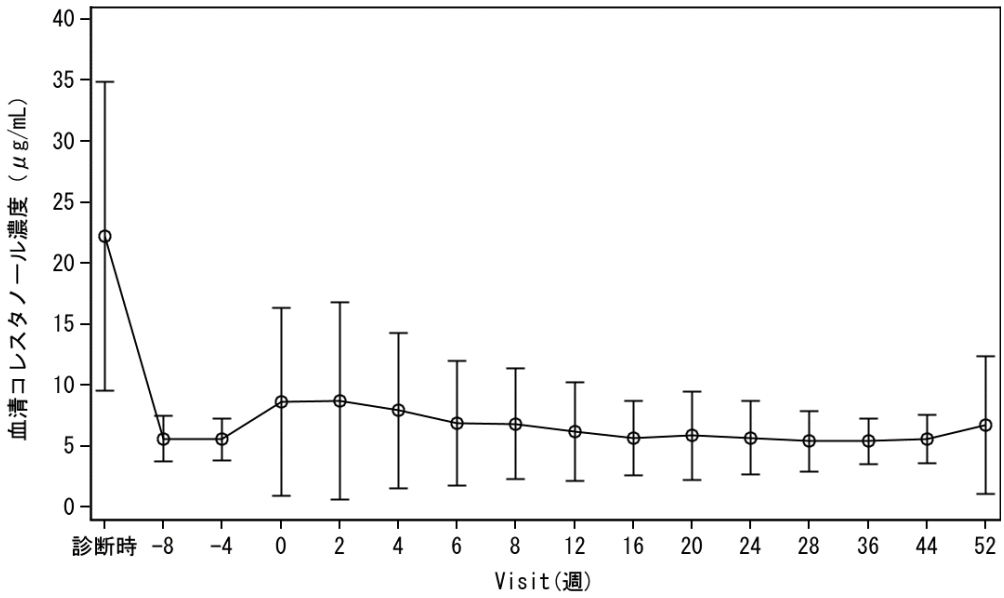
国内第 III 相試験における副作用は 3 例（20.0%）で発現し、肝機能異常（2 例：13.3%）及び鼓腸（1 例：6.7%）であり、いずれも CDCA 製剤として既知の副作用であった。

以上の結果から、CTX に対する本剤投与による有効性及び安全性が示唆された。

表 1.8.2-1 国内第 III 相試験の成人コホートの評価項目

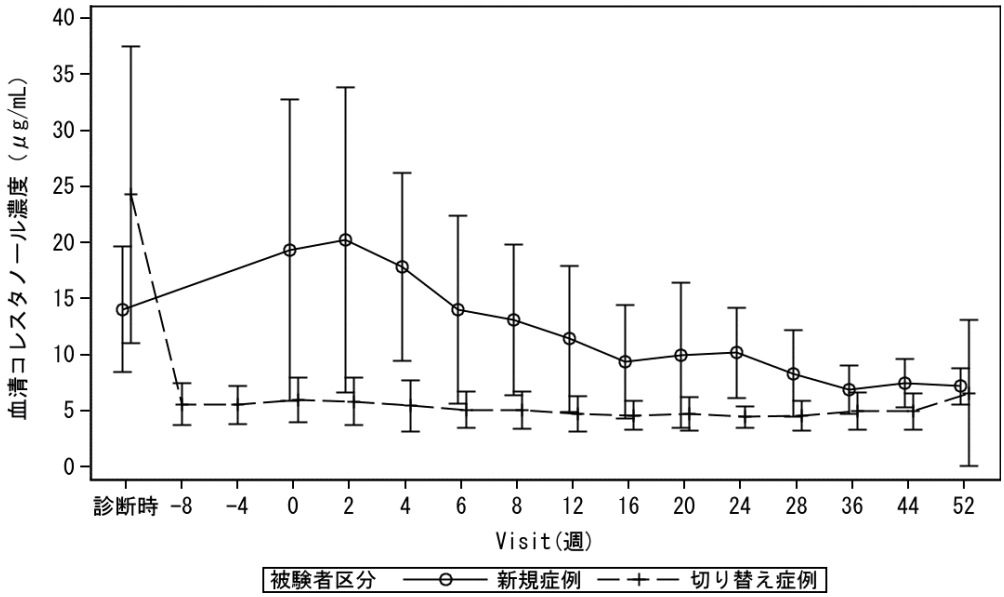
	成人（18 歳以上）コホート
主要評価項目	血清コレスタノール濃度 （評価方法） CTX 診断時・観察期・治療期の各 Visit において血清コレスタノール濃度及び血清コレスタノール濃度変化量の推移を被験者ごとに一覧とグラフで示す。 また、解析対象集団（ITT・FAS）ごとに、CTX 診断時・観察期・治療期の各 Visit の血清コレスタノール濃度及び血清コレスタノール濃度変化量をグラフと要約統計量（n、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95%信頼区間）で示す。 さらに、解析対象集団（ITT・FAS）ごとに、一般化線形モデルにより「治験薬投与開始後の血清コレスタノール濃度の変化量」の傾きを推定する。一般化線形モデルは、「治療期の各 Visit における治験薬投与開始前からの血清コレスタノール濃度変化量」を応答変数とし、「CTX 診断時の血清コレスタノール濃度」と「治験薬投与開始日から血清コレスタノール濃度測定日までの日数」を共変量とする。誤差項は正規分布、共分散行列構造は compound symmetry とするが、収束しない場合には、他の共分散行列構造も検討する。
副次的評価項目 （安全性）	1） 有害事象 2） 臨床検査（血液、尿） 3） バイタルサイン［体温、血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）、脈拍数］ 4） 体重 5） 心電図（安静時 12 誘導）

図 1.8.2-1　血清コレスタノール濃度の測定値の推移（平均値±SD）（ITT）



診断時：n = 15, -8 週～-4 週：n = 12, 0 週～6 週：n = 15, 8 週～28 週：n = 14, 36 週～52 週：n = 13

図 1.8.2-2　血清コレスタノール濃度の測定値の推移（平均値±SD）（ITT：被験者区分）



新規症例；診断時, 0 週～52 週：n = 3
切り替え症例；診断時～6 週：n = 12, 8 週～28 週：n = 11, 36 週～52 週：n = 10

1.8.2.3　効能又は効果に関連する使用上の注意設定根拠

効能又は効果に関連する使用上の注意の記載はない。

1.8.3 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量（案）

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。

1.8.3.2 設定根拠

1.8.3.2.1 用法の設定根拠

1） 成人の用法

国内第 III 相試験では、1 日 3 回投与による問題は特になかった。

また、欧州の CDCA 製剤では、投与回数は 1 日 3 回とされている [1)]。

以上、国内第 III 相試験の結果、及び欧州の CDCA 製剤の成人に対する投与回数から、本剤の投与回数は 1 日 3 回が妥当と考えた。

2） 小児の用法

国内の CTX 診療ガイドラインでは、小児の 1 日投与回数は明記されていない [2)]。

一方、欧州の CDCA 製剤の小児に対する投与回数は 1 日 3 回であることを参考に [1)]、本剤の投与回数は 1 日 3 回が妥当と考えた。

1.8.3.2.2 用量の設定根拠

1） 成人の用量

（1） 開始用量及び漸増

国内第 III 相試験では、新規症例で 3 例全例が本剤を 250 mg/日から投与開始した。新規症例 3 例のうち 1 例において、250 mg/日で副作用（肝機能異常）が発現したため、被験者の安全性に問題ないことを確認しながら、250 mg/日ずつ 750 mg/日まで漸増した。したがって、本剤の開始用量は 250 mg/日とし、250 mg/日ずつ維持用量まで漸増する投与方法が妥当と考えた。

（2） 維持用量

国内第 III 相試験では、本剤の最頻投与量が 750 mg/日であった被験者が 15 例中 6 例（40.0%）と最も多く、そのうち、新規症例 2 例中 2 例、切り替え症例 4 例中 3 例では、750 mg/日投与で血清コレスタノール濃度は低下又は維持され、また、忍容性に問題はなかった。

また、国内の CTX 診療ガイドラインでは、CDCA の投与量は 750 mg/日が推奨されて

おり [2]、欧州の CDCA 製剤（適応症：CTX）の基本用量は 750 mg/日とされている [1]。

以上から、本剤の維持用量は 750 mg/日が妥当と考えた。

（3） 最大投与量

国内第 III 相試験における本剤の最大投与量は 1000 mg/日であった。当該用量が投与された 4 例の忍容性に問題はなかった。

また、欧州の CDCA 製剤では、最大投与量は 1000 mg/日とされている [1]。

以上から、本剤の最大投与量は 1000 mg/日が妥当と考えた。

（4） 1 回あたりの最大投与量

国内第 III 相試験における 1 回あたりの最大投与量は 375 mg であった。当該用量が投与された 5 例の忍容性に問題はなかった。

したがって、本剤の 1 回あたりの最大投与量は 375 mg が妥当と考えた。

2） 小児の用量

（1） 開始用量及び漸増

国内の CTX 診療ガイドラインでは、小児の開始用量は明記されていない [2]。また、国内では、CDCA の投与量が明確な、小児 CTX 患者への CDCA の投与実績が確認できなかった。

一方、欧州の CDCA 製剤では、小児の CDCA の開始用量は 5 mg/kg/日であることから [1]、また、国内では、CDCA の投与量が明確な、小児 CTX 患者への CDCA の投与実績が確認できないことから、維持用量よりも低用量で投与を開始し、患者の安全性を慎重に確認しながら段階的に増量することが望ましいと考えた。したがって、本剤の開始用量は、維持用量より低用量の 5 mg/ kg/日が妥当であり、維持用量よりも低用量で投与を開始し、5 mg/ kg/日ずつ漸増する投与方法が妥当と考えた。

（2） 維持用量

国内の CTX 診療ガイドラインでは、小児の CDCA の投与量は 15 mg/kg/日が推奨されている [2]。

一方、 欧州の CDCA 製剤の基本用量は 15 mg/kg/日とされており [1]、海外小児 CTX 患者に CDCA 製剤を投与した文献でも、15 mg/kg/日の投与例が報告されている [3-5]。

以上から、本剤の維持用量は 15 mg/kg/日が妥当と考えた。

（3） 最大投与量

国内の CTX 診療ガイドラインでは、小児の推奨用量は記載されているものの、最大用量は明記されていない [2]。

一方、欧州の CDCA 製剤では、小児の CDCA の最大投与量は 15 mg/kg/日であることから [1]、本剤の最大投与量は 15 mg/ kg/日が妥当と考えられた。

（4） 1 回あたりの最大投与量

国内の CTX 診療ガイドライン及び欧州の CDCA 製剤には、1 回あたりの最大投与量は記載されていない [1, 2]。

また、国内では、小児 CTX 患者に対する CDCA の 1 回あたりの最大投与量についての投与実績が確認できないため、本剤の用法（1 日 3 回投与）、本剤の 1 日最大投与量（15 mg/kg 及び 750 mg のいずれも超えない）、及び患者の安全性を考慮し、本剤の 1 回あたりの最大投与量を 250 mg とした。

1.8.3.3　用法及び用量に関連する使用上の注意設定根拠

1.8.4.1「使用上の注意（案）及びその設定根拠 」を参照

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 胆道閉塞のある患者[9.3.2 参照] 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	**2.禁忌（次の患者には投与しないこと）** 2.1 本剤は利胆作用を有しており、胆汁うっ滞が増悪するおそれがあるため記載した。 2.1 一般的な注意事項として設定した。
7.用法及び用量に関連する注意 7.1 本剤の維持量への漸増は 2 週間毎を目安に行うこと。 7.2 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。	**7.用法及び用量に関連する注意** 7.1 国内第 III 相試験の維持量への漸増間隔を目安として設定した。 7.2 小児の体重が 50 kg を超える場合は成人の用量を超える可能性があるため設定した。
8.重要な基本的注意 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.重要な基本的注意** 国内第 III 相試験において、肝機能異常が認められたため記載した。
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** 本剤の吸収が低下するおそれがある。回腸末端部に発現する胆汁酸トランスポーター（IBAT）の発現が低下しているとの報告があり、胆汁酸の取り込みが低下しているおそれがある。 **9.3 肝機能障害患者** **9.3.1 重篤な肝障害のある患者** 肝機能や患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。代謝物により、肝障害を悪化させるおそれがある。 **9.3.2 胆道閉塞のある患者** 投与しないこと。利胆作用により、胆汁うっ滞が増悪するおそれがある。[2.1 参照]	**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 型高脂血症患者では IBAT の発現量が低下しているという報告があるため記載した。 **9.3 肝機能障害患者** 9.3.1 ウサギにおいて、本剤の代謝物であるリトコール酸を反復投与した結果、肝障害が認められたため記載した。 9.3.2 本剤は利胆作用を有しており、胆汁うっ滞が増悪するおそれがあるため記載した。

<table>
<tr>
<td>9.3.3 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
肝機能や患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。利胆作用により、胆汁うっ滞を惹起するおそれがある。
9.5 妊婦
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中にケノデオキシコール酸が投与された脳腱黄色腫症患者において、正常な出産が認められたとの報告があるが、妊婦に本剤を含むケノデオキシコール酸製剤を投与した経験は限られている。また、動物実験では、サルで胎児肝の組織学的変化等が報告されている。
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。ラットにおいて、乳汁移行が認められている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。</td>
<td>9.3.3 本剤は利胆作用を有しており、胆汁うっ滞を惹起するおそれがあるため記載した。

9.5 妊婦
妊娠 CTX 患者に対する CDCA を投与した症例報告において妊婦及びその子供両方にとって、CDCA 投与は有益であり、また安全であることを示唆していることから記載した。

9.6 授乳婦
ラットで乳汁への移行が認められるが、薬理作用や曝露量等からはヒトで哺乳中の児における影響が不明であるため記載した。

9.7 小児等
国内第 III 相試験の登録期間中に小児等 CTX 患者の登録はなかったため記載した。
9.8 高齢者
国内第 III 相試験の登録期間中に 65 歳以上の CTX 患者の登録はなかったため記載した。</td>
</tr>
<tr>
<td>10.相互作用
10.2 併用注意
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状
・
措置方法</th><th>機　序
・
危険因子</th></tr>
<tr><td>制酸作用を有するアルミニウム含有製剤
水酸化アルミニウムゲル等</td><td rowspan="2">本剤の作用が減弱され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。</td><td>アルミニウムを含有する制酸剤は本剤を吸着し、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>陰イオン交換樹脂
コレスチラミン
コレスチミド</td><td>本剤と結合し吸収が阻害されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>ウルソデオキシコール酸</td><td>本剤及びウルソデオキシコール酸の作用が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔を</td><td>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。</td></tr>
</table>
</td>
<td>10.相互作用
10.2 併用注意
機序・危険因子の項に記載のとおり。</td>
</tr>
</table>

	あけて投与すること。	
IBAT 阻害剤 エロビキシバット	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の IBAT を介した再吸収が阻害されるおそれがある。
シクロスポリン A シロリムス		本剤によるコレスタノール蓄積抑制作用に拮抗することで、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。
フェノバルビタール プリミドン		
経口避妊薬		本剤のプールサイズを減少させるおそれがある。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	頻度不明
肝臓	肝機能異常	ALT、AST の上昇等、Al-P、ビリルビンの上昇等
消化器	鼓腸	下痢、軟便、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、胸やけ、腹部不快感、腹部膨満感
過敏症		発疹、瘙痒
その他		倦怠感、めまい、顔のむくみ

11.副作用

国内の臨床試験成績に基づき記載した。また、同一成分を含有する他製剤の添付文書で注意喚起している事象も考慮して記載した。

1.8.5 参考文献

1） Leadiant GmbH. Chenodeoxycholic acid Leadiant: EPAR - Product Information [Internet]. 2021 Nov 15 [cited 2024 Jan 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/chenodeoxycholic-acid-leadiant-epar-product-information_en.pdf.

2） 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班」「原発性高脂血症に関する調査研究班」. 脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018[Internet]. [cited 2018 June 27]. Available from: http://www.ctx-guideline.jp/.

3） van Heijst AF, Verrips A, Wevers RA, Cruysberg JR, Renier WO, Tolboom JJ. Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. Eur J Pediatr. 1998;157(4):313-6.

4） Degrassi I, Amoruso C, Giordano G, Del Puppo M, Mignarri A, Dotti MT, et al. Case Report: Early Treatment With Chenodeoxycholic Acid in Cerebrotendinous Xanthomatosis Presenting as Neonatal Cholestasis. Front Pediatr. 2020;8:382.

5） Brass EP, Stelten BML, Verrips A. Cerebrotendinous xanthomatosis-associated diarrhea and response to chenodeoxycholic acid treatment. JIMD Rep. 2020;56(1):105-11.

フジケノン粒状錠 125

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

藤本製薬株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書.....3

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称（JAN）は、昭和 55 年 10 月 2 日付薬審第 1320 号「医薬品の一般的名称について」により通知された。

JAN：
（日本名）ケノデオキシコール酸
（英　名）Chenodeoxycholic Acid
化学名：
（日本名）3α,7α-ジヒドロキシ-5β-コラン-24-酸
（英　名）3α,7α-Dihydroxy-5β-cholan-24-oic acid

写

薬審第1320号
昭和55年10月2日

各都道府県衛生主管部(局)長
特許庁審査第一部商標課長 } 殿

厚生省薬務局審査課長

医薬品の一般的名称について

今般、医薬品の一般的名称を新たに下記のとおり定めたので、御了知の上、関係方面に周知方御配意願いたい。

記

受付番号	日本名	英名
52－4	ケノデオキシコール酸	chenodeoxycholic acid
54－13	ペプロマイシン	peplomycin
54－25	セフメノキシム	cefmenoxime
54－32	アクラルビシン	aclarubicin
54－34	ニゾフェノン	nizofenone
55－36	ニコキサマート	nicoxamat
55－	ミロタミート	[illegible]

No. 1329

受付番号	日本名	英名
55－13	塩酸チクロピジン	ticlopidine hydrochloride
55－14	セフロキサジン	cefroxadine
55－15	ジフルニサル	diflunisal
55－16	カプロン酸ゲストノロン	gestonorone caproate
55－17	セファマンドールナトリウム	cefamandole sodium
55－18	塩酸ドブタミン	dobutamine hydrochloride
55－20	フルフェナム酸ブチル	butyl flufenamate
55－21	塩酸ホミノベン	fominoben hydrochloride
55－22	テガフール	tegafur

なお昭和55年6月18日薬審第775号で通知した一般的名称のうち55－1　フマル酸ケトチフェン　ketotifen fumarate は　フマル酸ケトチフェン　ketotifen fumarate に変更する。

フジケノン粒状錠 125

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

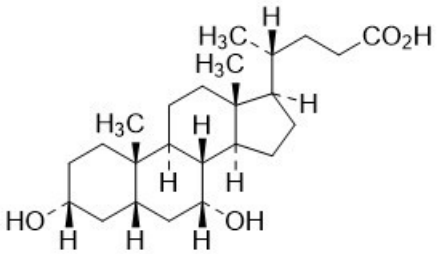
1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

藤本製薬株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3α,7α-Dihydroxy-5β-cholan-24-oic acid（別名　ケノデオキシコール酸）及びその製剤
構造式	
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 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。
毒薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ケノデオキシコール酸 製剤：フジケノン粒状錠 125（1 錠中 ケノデオキシコール酸 25 mg 含有、1 包中 5 錠含有）
毒性	急性

LD_{50} mg/kg	経口	皮下	腹腔内	静脈内
ラット	雄: 6,275 雌: 5,222	-	雄: 102 雌: 114	-

-：実施せず。

亜急性・慢性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 mg/kg/day	無毒性量 mg/kg/day	主な所見
ラット	1 ヵ月間	経口	100, 300, 600	雌雄: 100	死亡（持続的な下痢）、下痢・軟便、胆管増生、肝臓の点状出血及び壊死性変化、胃粘膜萎縮
ラット	3 ヵ月間	経口	9.0, 21.7, 52.1, 125, 300	雄: 52.1 雌: 21.7	軟便、水様性下痢、胆管増生、肝細胞壊死及び脂肪変性、胆汁うっ滞
ラット	6 ヵ月間	経口	9.0, 21.7, 52.1, 125, 300	雌雄: 21.7	胆管増生、胆汁うっ滞、肝臓のうっ血及び壊死、卵巣発育不全

<table>
<tr><td>副作用</td><td>承認申請時までの脳腱黄色腫症患者を対象とした国内第 III 相試験において、15 例中 3 例（20.0%）の副作用が報告されている。

<table>
<tr><td></td><td>5%以上</td><td>頻度不明注)</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常</td><td>ALT、AST、ALP、ビリルビンの上昇等</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>鼓腸</td><td>下痢、軟便、悪心、嘔吐、食欲不振、
腹痛、胸やけ、腹部不快感、腹部膨満感</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹、瘙痒</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、めまい、顔のむくみ</td></tr>
</table>
注）効能・効果及び用法・用量が異なる同一成分を含有する他製剤（チノカプセル 125）で報告されている副作用</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>藤本製薬株式会社　製剤：製造</td></tr>
</table>

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.1　一般情報

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1	名称	藤本製薬			国内		参考資料	無
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2	構造	藤本製薬			国内		参考資料	無
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3	一般特性	藤本製薬	20[redacted]－20[redacted].11	[redacted]	国内		参考資料	無

3.2.S.2　製造

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1	製造業者	藤本製薬/[redacted]		[redacted]	国内		評価資料	無
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	藤本製薬/[redacted]		[redacted]	国内		評価資料	無
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3	原材料の管理	藤本製薬/[redacted]		[redacted]	国内		評価資料	無
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	藤本製薬/[redacted]		[redacted]	国内		評価資料	無
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	藤本製薬/[redacted]		[redacted]	国内		評価資料	無
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6.1	製造工程の開発の経緯	藤本製薬/[redacted]		[redacted] 藤本製薬 彦根工場/ メディコビル	国内		評価資料	無
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6.2	[redacted]社製原薬と[redacted]社製原薬との同等性・同質性	藤本製薬	20[redacted]－20[redacted]	藤本製薬 彦根工場/ メディコビル	国内		評価資料	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.3 特性

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	藤本製薬	20[redacted]- 20[redacted]	[redacted]	国内		参考資料	無
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2	不純物	藤本製薬			国内		参考資料	無

3.2.S.4 原薬の管理

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1	規格及び試験方法	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場/ メディコビル	国内		評価資料	無
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場/ メディコビル	国内		評価資料	無
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	藤本製薬	20[redacted]ー 20[redacted]	藤本製薬 彦根工場/ メディコビル	国内		評価資料	無
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4	ロット分析	藤本製薬	20[redacted]ー 20[redacted]	藤本製薬 彦根工場/ メディコビル	国内		評価資料	無
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場/ メディコビル	国内		評価資料	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.5　標準品又は標準物質

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.5	3.2.S.5	標準品又は標準物質	藤本製薬			国内		評価資料	無

3.2.S.6　容器及び施栓系

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.6	3.2.S.6	容器及び施栓系	藤本製薬			国内		評価資料	無

3.2.S.7　安定性

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場/ メディコビル	国内		評価資料	無
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場/ メディコビル	国内		評価資料	無
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3	安定性データ	藤本製薬	20[redacted]－	藤本製薬 彦根工場/ メディコビル	国内		評価資料	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤

3.2.P.1　製剤及び処方

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.1	3.2.P.1	製剤及び処方	藤本製薬			国内		評価資料	無

3.2.P.2　製剤開発の経緯

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1	製剤成分	藤本製薬	20[redacted]- 20[redacted]	藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2	製剤	藤本製薬	20[redacted]- 20[redacted]	藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	藤本製薬	20[redacted]- 20[redacted]	藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4	容器及び施栓系	藤本製薬			国内		評価資料	無
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	藤本製薬	20[redacted]- 20[redacted]	藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	藤本製薬			国内		評価資料	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤

3.2.P.3 製造

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1	製造者	藤本製薬			国内		評価資料	無
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2	製造処方	藤本製薬			国内		評価資料	無
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	藤本製薬			国内		評価資料	無
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	藤本製薬			国内		評価資料	無
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	藤本製薬	20[redacted]- 20[redacted]	藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無

3.2.P.4 添加剤の管理

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1	規格及び試験方法	藤本製薬			国内		評価資料	無
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	藤本製薬			国内		評価資料	無
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	藤本製薬			国内		評価資料	無
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	藤本製薬			国内		評価資料	無
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	藤本製薬			国内		評価資料	無
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6	新規添加剤	藤本製薬			国内		評価資料	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.2 データ又は報告書

3.2.P 製剤

3.2.P.5 製剤の管理

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1	規格及び試験方法	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	藤本製薬	20[redacted]ー 20[redacted]	藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4	ロット分析	藤本製薬	20[redacted]ー 20[redacted]	藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5	不純物の特性	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無

3.2.P.6 標準品又は標準物質

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.6	3.2.P.6	標準品又は標準物質	藤本製薬			国内		評価資料	無

3.2.P.7 容器及び施栓系

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.7	3.2.P.7	容器及び施栓系	藤本製薬			国内		評価資料	無

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
3.2　データ又は報告書
3.2.P　製剤
3.2.P.8　安定性

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	藤本製薬		藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3	安定性データ	藤本製薬	20[redacted]－	藤本製薬 彦根工場	国内		評価資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.1.1-1		Orphan nuclear receptors as eLiXiRs and FiXeRs of sterol metabolism.	Lu TT, et al			海外	J Biol Chem.	参考資料	無
4.2.1.1-2		Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR.	Wang H, et al			海外	Mol Cell.	参考資料	無
4.2.1.1-3		Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7alpha-hydroxylase gene expression.	Song KH, et al			海外	Hepatology	参考資料	無
4.2.1.1-4		Obeticholic acid, a selective farnesoid X receptor agonist, regulates bile acid homeostasis in sandwich-cultured human hepatocytes.	Zhang Y, et al			海外	Pharmacol Res Perspect.	参考資料	無
4.2.1.1-5		Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase promoter by nuclear receptors liver receptor homologue-1 and small heterodimer partner: a mechanism for differential regulation of cholesterol synthesis and uptake.	Datta S, et al			海外	J Biol Chem.	参考資料	無
4.2.1.1-6		Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor.	Ananthanarayanan M, et al			海外	J Biol Chem.	参考資料	無
4.2.1.1-7		Individual bile acids have differential effects on bile acid signaling in mice.	Song P, et al			海外	Toxicol Appl Pharmacol	参考資料	無
4.2.1.1-8		Induced alterations in the rate-limiting enzymes of hepatic cholesterol and bile acid synthesis in the hamster.	Schoenfield LJ, et al			海外	J Lab Clin Med.	参考資料	無
4.2.1.1-9		Redundant pathways for negative feedback regulation of bile acid production.	Wang L, et al			海外	Dev Cell.	参考資料	無
4.2.1.1-10		Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors.	Lu TT, et al			海外	Mol Cell.	参考資料	無
4.2.1.1-11		胆汁酸と関連代謝物による活性制御と創薬への可能性.	最上 知子 ら			国内	臨床化学	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1-12		Fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4) mediates signaling to the prolactin but not the FGFR4 promoter.	Yu S, et al			海外	Am J Physiol Endocrinol Metab.	参考資料	無
4.2.1.1-13		Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis.	Holt JA, et al			海外	Genes Dev.	参考資料	無
4.2.1.1-14		Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis.	Verrips A, et al			海外	Metabolism.	参考資料	無
4.2.1.1-15		脳腱黄色腫症の疾患概念と臨床像の多様性.	関島 良樹 ら			国内	神経内科	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.2　吸収

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.2-1		Metabolism of chenodeoxycholate by intestinal mucosa.	Rachmilewitz D, et al.			海外	Gastroenterology.	参考資料	無
4.2.2.2-2		胆汁酸の代謝（第2報）Chenodeoxycholic acidの吸収、分布および排泄.	太田 正道 ら			国内	応用薬理.	参考資料	無
4.2.2.2-3		Metabolism of bile acids. VI. Metabolism of chenodeoxycholic acid in female rats.	Ota M, et al.			海外	Hiroshima J Med Sci.	参考資料	無
4.2.2.2-4		Hepatic extraction of chenodeoxycholic acid in dogs chronically intoxicated with dimethylnitrosamine.	Kawasaki S, et al.			海外	Biochem Pharmacol.	参考資料	無
4.2.2.2-5		Repression of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B Expression and Increase of Plasma Coproporphyrin Level as Evidence for OATP1B Downregulation in Cynomolgus Monkeys Treated with Chenodeoxycholic Acid.	Zhang Y, et al.			海外	Drug Metab Dispos.	参考資料	無

4.2.2.3　分布

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.3-1		胆汁酸の代謝（第2報）Chenodeoxycholic acidの吸収、分布および排泄.	太田 正道 ら			国内	応用薬理.	参考資料	無
4.2.2.3-2		Hepatic extraction of chenodeoxycholic acid in dogs chronically intoxicated with dimethylnitrosamine.	Kawasaki S, et al.			海外	Biochem Pharmacol.	参考資料	無
4.2.2.3-3		Quantitative aspects of the interaction of bile acids with human serum albumin.	Roda A, et al.			海外	J Lipid Res.	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.4-1		胆汁酸の代謝（第3報）ケノデオキシコール酸の代謝.	太田 正道 ら			国内	薬学雑誌.	参考資料	無
4.2.2.4-2		Metabolism of bile acids. VI. Metabolism of chenodeoxycholic acid in female rats.	Ota M, et al.			海外	Hiroshima J Med Sci.	参考資料	無
4.2.2.4-3		Metabolism of lithocholic and chenodeoxycholic acids in the squirrel monkey.	Suzuki H, et al.			海外	Gastroenterology.	参考資料	無
4.2.2.4-4		Isolated fecal microorganisms capable of 7-alpha-dehydroxylating bile acids.	Gustafsson BE, et al.			海外	J Exp Med.	参考資料	無
4.2.2.4-5		Comparative studies of metabolism of simultaneously administered chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid in hamsters.	Kihira K, et al.			海外	Steroids.	参考資料	無
4.2.2.4-6		In vitro transformation of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid by human intestinal flora, with particular reference to the mutual conversion between the two bile acids.	Hirano S, et al.			海外	J Lipid Res.	参考資料	無
4.2.2.4-7		Identification of human hepatic cytochrome p450 enzymes involved in the biotransformation of cholic and chenodeoxycholic acid.	Deo AK, et al.			海外	Drug Metab Dispos.	参考資料	無
4.2.2.4-8		A comparative study of the sulfation of bile acids and a bile alcohol by the Zebra danio (Danio rerio) and human cytosolic sulfotransferases (SULTs).	Kurogi K, et al.			海外	J Steroid Biochem Mol Biol.	参考資料	無
4.2.2.4-9		Subcellular organization of bile acid amidation in human liver: a key issue in regulating the biosynthesis of bile salts.	Solaas K, et al.			海外	J Lipid Res.	参考資料	無
4.2.2.4-10		Species differences in bile acids II. Bile acid metabolism.	Thakare R, et al.			海外	J Appl Toxicol.	参考資料	無
4.2.2.4-11		Chenodeoxycholic acid significantly impacts the expression of miRNAs and genes involved in lipid, bile acid and drug metabolism in human	Krattinger R, et al.			海外	Life Sci.	参考資料	無
4.2.2.4-12		Comparison of effects of VDR versus PXR, FXR and GR ligands on the regulation of CYP3A isozymes in rat and human intestine and liver.	Khan AA, et al.			海外	Eur J Pharm Sci.	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.4-13		Regulation of CYP3A4 by the bile acid receptor FXR: evidence for functional binding sites in the CYP3A4 gene.	Gnerre C, et al.			海外	Pharmaco genetics.	参考資料	無

4.2.2.5　排泄

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.5-1		胆汁酸の代謝（第2報）Chenodeoxycholic acidの吸収、分布および排泄.	太田 正道 ら			国内	応用薬理.	参考資料	無
4.2.2.5-2		Metabolism of bile acids. VI. Metabolism of chenodeoxycholic acid in female rats.	Ota M, et al.			海外	Hiroshima J Med Sci.	参考資料	無
4.2.2.5-3		Metabolism of chenodeoxycholic acid in hamsters.	Tateyama T, et al.			海外	Lipids.	参考資料	無
4.2.2.5-4		Metabolism of lithocholic and chenodeoxycholic acids in the squirrel monkey.	Suzuki H, et al.			海外	Gastroenterology.	参考資料	無
4.2.2.5-5		胆汁酸の代謝（第3報）ケノデオキシコール酸の代謝.	太田 正道 ら			国内	薬学雑誌.	参考資料	無
4.2.2.5-6		Comparative studies of metabolism of simultaneously administered chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid in hamsters.	Kihira K, et al.			海外	Steroids.	参考資料	無
4.2.2.5-7		Hepatic extraction of chenodeoxycholic acid in dogs chronically intoxicated with dimethylnitrosamine.	Kawasaki S, et al.			海外	Biochem Pharmacol.	参考資料	無

4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.2.6-1		Identification of Bile Acids Responsible for Inhibiting the Bile Salt Export Pump, Leading to Bile Acid Accumulation and Cell Toxicity in Rat Hepatocytes.	Oizumi K, et al.			海外	J Pharm Sci.	参考資料	無
4.2.2.6-2		Displacing effects of chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid and sulfadimethoxine on plasma protein binding of tolbutamide.	Goto S, et al.			海外	J Pharmacobiodyn.	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.6-3		Vectorial transport of bile salts across MDCK cells expressing both rat Na+-taurocholate cotransporting polypeptide and rat bile salt export pump.	Mita S, et al.			海外	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	参考資料	無
4.2.2.6-4		Differential disposition of chenodeoxycholic acid versus taurocholic acid in response to acute troglitazone exposure in rat hepatocytes.	Marion TL, et al.			海外	Toxicol Sci.	参考資料	無
4.2.2.6-5		Ileal bile acid-binding protein, functionally associated with the farnesoid X receptor or the ileal bile acid transporter, regulates bile acid activity in the small intestine.	Nakahara M, et al.			海外	J Biol Chem.	参考資料	無
4.2.2.6-6		Preference of Conjugated Bile Acids over Unconjugated Bile Acids as Substrates for OATP1B1 and OATP1B3.	Suga T, et al.			海外	PLoS One.	参考資料	無
4.2.2.6-7		A substrate pharmacophore for the human sodium taurocholate co-transporting polypeptide.	Dong Z, et al.			海外	Int J Pharm.	参考資料	無
4.2.2.6-8		Bile acid-induced negative feedback regulation of the human ileal bile acid transporter.	Neimark E, et al.			海外	Hepatology.	参考資料	無
4.2.2.6-9		Bile acid inhibition of P-glycoprotein-mediated transport in multidrug-resistant cells and rat liver canalicular membrane vesicles.	Mazzanti R, et al.			海外	Hepatology.	参考資料	無
4.2.2.6-10		Adaptive responses of renal organic anion transporter 3 (OAT3) during cholestasis.	Chen J, et al.			海外	Am J Physiol Renal Physiol.	参考資料	無
4.2.2.6-11		Repression of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B Expression and Increase of Plasma Coproporphyrin Level as Evidence for OATP1B Downregulation in Cynomolgus Monkeys Treated with Chenodeoxycholic Acid.	Zhang Y, et al.			海外	Drug Metab Dispos.	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.4　がん原性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.4.2-1		Administration of an unconjugated bile acid increases duodenal tumors in a murine model of familial adenomatous polyposis.	Mahmoud NN, et al.			海外	Carcinogenesis.	参考資料	無
4.2.3.4.2-2		A possible medium-term assay for detecting the effects of liver and colon carcinogens in rats.	Ghia M, et al.			海外	Cancer Lett.	参考資料	無
4.2.3.4.2-3		Effects of various bile acids and their sodium salts on development of pepsinogen-altered pyloric glands in rats.	Yoshida Y, et al.			海外	Teratog Carcinog Mutagen.	参考資料	無
4.2.3.4.2-4		大腸癌発生に対する便流および胆汁酸の意義に関する実験的研究.	高島 茂樹 ら			国内	大腸肛門誌.	参考資料	無
4.2.3.4.2-5		Promoting effect of bile acids in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats.	Reddy BS, et al.			海外	Cancer Res.	参考資料	無
4.2.3.4.2-6		Promotive effect of primary and secondary bile acids on the induction of gamma-glutamyl transpeptidase-positive liver cell foci as a possible endogenous factor for hepatocarcinogenesis in rats.	Tsuda H, et al.			海外	Gan.	参考資料	無
4.2.3.4.2-7		Effects of dietary bile acids on formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in F344 rats.	Seraj MJ, et al.			海外	Cancer Lett.	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.2 試験報告書
4.2.3 毒性試験
4.2.3.7　その他の毒性試験

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.5-1		Stimulation of thymidine incorporation in mouse liver and biliary tract epithelium by lithocholate and deoxycholate.	Bagheri SA, et al.			海外	Gastroenterology.	参考資料	無
4.2.3.7.5-2		Bioassay of lithocholic acid for possible carcinogenicity.	National Toxicology Program.			海外	Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser.	参考資料	無
4.2.3.7.5-3		Cirrhosis of the Liver induced in Rabbits by Gastric Instillation of 3-Monohydroxycholanic	Holsti P.			海外	Nature.	参考資料	無
4.2.3.7.5-4		Bile acids: co-mutagenic activity in the Salmonella-mammalian-microsome mutagenicity test: brief communication.	Silverman SJ, et al.			海外	J Natl Cancer Inst.	参考資料	無
4.2.3.7.5-5		The mutagenicity of bile acids using a fluctuation test.	Watabe J, et al.			海外	Mutat Res.	参考資料	無
4.2.3.7.5-6		Secondary bile acid induced DNA damage in HT29 cells: are free radicals involved?	Booth LA, et al.			海外	Free Radic Res.	参考資料	無
4.2.3.7.5-7		Responses of the L5178Y mouse Lymphoma cell forward mutation assay. V: 27 coded chemicals.	McGregor DB, et al			海外	Environ Mol Mutagen.	参考資料	無
4.2.3.7.5-8		Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at SRI International.	Mitchell AD, et al.			海外	Environ Mol Mutagen.	参考資料	無
4.2.3.7.5-9		Evaluation of the L5178Y mouse lymphoma cell mutagenesis assay: intralaboratory results for sixty-three coded chemicals tested at Litton Bionetics,	Myhr BC, et al.			海外	Environ Mol Mutagen.	参考資料	無
4.2.3.7.5-10		Effect of cholesterol metabolites and promoting effect of lithocholic acid in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats.	Reddy BS, et al.			海外	Cancer Res.	参考資料	無
4.2.3.7.5-11		Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats.	Narisawa T, et al.			海外	J Natl Cancer Inst.	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.7.5-12		Effects of lithocholic acid exposure throughout pregnancy on late prenatal and early postnatal development in rats.	Zimber A, et al.			海外	Teratology.	参考資料	無
4.2.3.7.5-13		Ursodeoxycholic acidのラット, マウスに対する急性毒性試験および溶血性試験.	細野 仁一 ら			国内	基礎と臨床.	参考資料	無
4.2.3.7.5-14		Wistar系ラットに対するUrsodeoxychol酸経口投与による亜急性毒性について.	高橋 日出彦 ら			国内	基礎と臨床.	参考資料	無
4.2.3.7.5-15		Wistar系雄ラットに対するUrsodeoxychol酸3ヵ月間経口投与による毒性について.	高橋 日出彦 ら			国内	基礎と臨床.	参考資料	無
4.2.3.7.5-16		Wistar系雄ラットに対するUrsodeoxychol酸6ヵ月間経口投与による慢性毒性について.	高橋 日出彦 ら			国内	基礎と臨床.	参考資料	無
4.2.3.7.5-17		Comparative effects of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid in the rhesus monkey. Biochemical and ultrastructural studies.	Fedorowski T, et al.			海外	Gastroenterology.	参考資料	無
4.2.3.7.5-18		Micronuclei induction, cell cycle delay and apoptosis as markers of cellular stress caused by ursodeoxycholic acid in human lymphocytes.	Fimognari C, et al.			海外	Mutat Res.	参考資料	無
4.2.3.7.5-19		Chemoprevention of azoxymethane-induced colonic carcinogenesis by supplemental dietary ursodeoxycholic acid.	Earnest DL, et al.			海外	Cancer Res.	参考資料	無
4.2.3.7.5-20		Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon tumorigenesis by ursodeoxycholic acid in F344 rats.	Narisawa T, et al.			海外	Jpn J Cancer Res.	参考資料	無
4.2.3.7.5-21		Ursodeoxycholic Acidの生殖におよぼす影響に関する動物試験（第１報） 特にラットの妊娠前ならびに妊娠初期に経口投与された時の母体ならびに胎仔におよぼす影響.	豊島 滋 ら			国内	応用薬理.	参考資料	無
4.2.3.7.5-22		妊娠中に投与されたUrsodeoxychol酸のラットとマウス胎仔の発生および生後発育に及ぼす影響.	高橋日出彦 ら			国内	基礎と臨床.	参考資料	無
4.2.3.7.5-23		Ursodeoxycholic Acidの生殖におよぼす影響に関する動物試験（第２報） 特に妊娠ラットの器官形成期に投与された時の胎仔の発生ならびに生後発育および次世代におよぼす影響.	豊島 滋 ら			国内	応用薬理.	参考資料	無
4.2.3.7.5-24		Ursodeoxycholic Acidの生殖におよぼす影響に関する動物試験（第３報） 特に妊娠家兎の器官形成期に経口投与されたときの胎仔に与える影響について.	豊島 滋 ら			国内	応用薬理.	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2 試験報告書

4.2.3 毒性試験

4.2.3.7.5-25		Ursodeoxycholic Acidの生殖におよぼす影響に関する動物試験（第4報）特にラットの周産期・授乳期に投与した際の胎仔の発生ならびに生後発育に与える影響について.	豊島 滋 ら			国内	応用薬理.	参考資料	無

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3.1-1		石塚 敏. 胆汁酸分子種の多様性　構造・代謝と生理作用. 化学と生物. 2014;52(5):301-6.
4.3.1-2		厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班」脳腱黄色腫症診療ガイドライン2018
4.3.2-1		Fischer CD, Cooper NS, Rothschild MA, Mosbach EH. Effect of dietary chenodeoxycholic acid and lithocholic acid in the rabbit. Am J Dig Dis. 1974;19(10):877-86.
4.3.2-2		Alkhedaide AQ. Preventive effect of Juniperus procera extract on liver injury induced by lithocholic acid. Cell Mol Biol. 2018;64(13):63-8.
4.3.3-1		The European Medicines Agency. Chenodeoxycholic acid Leadiant: EPAR- Assessment report.
4.3.3-2		Kirwan WO, Smith AN, Mitchell WD, Falconer JD, Eastwood MA. Bile acids and colonic motility in the rabbit and the human. Gut. 1975;16(11):894-902.
4.3.3-3		Singer K, Cheng MN. Thiopropazate hydrochloride in persistent dyskinesia. Br Med J. 1971;4(5778):22-5.
4.3.3-4		Yahiro K. Etiologic consideration on the hepatotoxicity after dietary chenodeoxycholic acid administration in the rabbits. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 1986;83(9):2014-21.
4.3.3-5		Morrissey KP, McSherry CK, Swarm RL, Nieman WH, Deitrick JE. Toxicity of chenodeoxycholic acid in the nonhuman primate. Surgery. 1975;77(6):851-60.
4.3.3-6		Dyrszka H, Chen T, Salen G, Mosbach EH. Toxicity of chenodeoxycholic acid in the rhesus monkey. Gastroenterology. 1975;69(2):333-7.
4.3.3-7		Sarva RP, Fromm H, Farivar S, Sembrat RF, Mendelow H, Shinozuka H, et al. Comparison of the effects between ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids on liver function and structure and on bile acid composition in the Rhesus Monkey. Gastroenterology. 1980;79(4):629-36.
4.3.3-8		Salen G, Dyrszka H, Chen T, Saltzman WH, Mosbach EH. Letter Prevention of chenodeoxycholic-acid toxicity with lincomycin. Lancet. 1975;1(7915):1082.
4.3.3-9		太田 正道, 穂下 剛彦. 胆汁酸の代謝（第2報）Chenodeoxycholic Acidの吸収,分布および排泄. 応用薬理. 1978;15(4):583-95.
4.3.3-10		Cowen AE, Korman MG, Hofmann AF, Cass OW. Metabolism of lithocholate in healthy man. I. Biotransformation and biliary excretion of intravenously administered lithocholate, lithocholylglycine, and their sulfates. Gastroenterology. 1975;69(1):59-66.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3.3-11		Allan RN, Thistle JL, Hofmann AF. Lithocholate metabolism during chemotherapy for gallstone dissolution. 2. Absorption and sulphation. Gut. 1976;17(6):413-9.
4.3.3-12		Suzuki H, Hamada M, Kato F. Metabolism of lithocholic and chenodeoxycholic acids in the squirrel monkey. Gastroenterology. 1985;89(3):631-6.
4.3.3-13		Schwenk M, Hofmann AF, Carlson GL, Carter JA, Coulston F, Greim H. Bile acid conjugation in the chimpanzee: effective sulfation of lithocholic acid. Arch Toxicol. 1978;40(2):109-18.
4.3.3-14		Palmer RH, McSherry CK. Lithocholate metabolism in baboons fed chenodeoxycholate. J Lab Clin Med. 1982;99(4):533-8.
4.3.3-15		Gadacz TR, Allan RN, Mack E, Hofmann AF. Impaired lithocholate sulfation in the rhesus monkey: a possible mechanism for chenodeoxycholate toxicity. Gastroenterology. 1976;70(6):1125-9.
4.3.3-16		Kurogi K, Krasowski MD, Injeti E, Liu MY, Williams FE, Sakakibara Y, et al. A comparative study of the sulfation of bile acids and a bile alcohol by the Zebra danio (Danio rerio) and human cytosolic sulfotransferases (SULTs). J Steroid Biochem Mol Biol. 2011;127(3-5):307-14.
4.3.3-17		Niessen KH, Teufel M, Brügmann G. Sulphated bile acids in duodenal juice of healthy infants and children compared with sulphated bile acids in paediatric patients with various gastroenterological diseases. Gut. 1984;25(1):26-31.
4.3.3-18		Ekström L, Rane A. Genetic variation, expression and ontogeny of sulfotransferase SULT2A1 in humans. Pharmacogenomics J. 2015;15(4):293-7.
4.3.3-19		Ota M, Isobe J, Tsuji Y, Kuramoto T, Hoshita T. Metabolism of bile acids. IV. Absorption, distribution, excretion and metabolism of orally administered ursodeoxycholic acid in rats. Hiroshima J Med Sci. 1977;26(4):233-51.
4.3.3-20		内田 清久. 胆汁酸代謝と腸内細菌. ビフィズス. 1992;5(2):157-72.
4.3.3-21		URSO 250 (ursodiol) tablets, for oral use URSO FORTE (ursodiol) tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 1997.
4.3.3-22		Lin CX, Umemoto A, Seraj MJ, Mimura S, Monden Y. Effect of bile acids on formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in colostomized F344 rat colon. Cancer Lett. 2001;169(2):121-6.
4.3.3-23		平岡 俊仁, 小坂 大策, 幸田 忠裕, 石田 正典, 梶山 梧朗. 健常ヒト成人におけるケノデオキシコール酸およびコール酸の体内動態に関する研究―安定同位体希釈法による胆汁酸プールサイズの解析―. 胆道. 1989;3(4):456-62.
4.3.3-24		Watkins JB, Järvenpää AL, Szczepanik-Van Leeuwen P, Klein PD, Rassin DK, Gaull G, et al. Feeding the low-birth weight infant: V. Effects of taurine, cholesterol, and human milk on bile acid kinetics. Gastroenterology. 1983;85(4):793-800.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
4.3.3-25		Tuchweber B, Perea A, Lee D, Yousef IM. Lithocholic acid-induced cholestasis in newborn rats. Toxicol Lett. 1983;19(1-2):107-12.
4.3.3-26		Lewittes M, Tuchweber B, Weber A, Roy CC, Yousef IM. Resistance of the suckling guinea pig to lithocholic acid-induced cholestasis. Hepatology. 1984;4(3):486-91.
4.3.3-27		de Zwart LL, Haenen HE, Versantvoort CH, Wolterink G, van Engelen JG, Sips AJ. Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. Regul Toxicol Pharmacol. 2004;39(3):282-309.
4.3.3-28		厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班」脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018.
4.3.3-29		Huidekoper HH, Vaz FM, Verrips A, Bosch AM. Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment. Eur J Pediatr. 2016;175(1):143-6.
4.3.3-30		Ishii M, Toda T, Ikarashi N, Ochiai W, Sugiyama K. Effects of intestinal flora on the expression of cytochrome P450 3A in the liver. Yakugaku Zasshi. 2012;132(3):301-10.
4.3.3-31		Thomas PJ, Hsia SL, Matschiner JT, Doisy EA Jr, Elliott WH, Thayer SA, et al. Bile acids. XIX. Metabolism of lithocholic acid-24-14C in the rat. J Biol Chem. 1964;239:102-5.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2 臨床試験一覧表

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.2		臨床試験一覧							

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.1.3-1		[redacted]評価	藤本製薬	20[redacted]－20[redacted]	藤本製薬彦根工場	国内	社内資料	参考資料	無

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.2-1	FPF1011-03-01	FPF1011 の脳腱黄色腫症を対象としたオープン試験（第 III 相）	藤本製薬株式会社	2020年8月3日～2022年10月26日	国内	国内		評価資料	有
5.3.5.2-2	ISS	FPF1011-03-01試験の安全性解析報告書	藤本製薬株式会社	2020年8月3日～2022年10月26日	国内	国内		評価資料	有

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.5.4-1		Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use.	Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Utatsu Y, Osame M.		国内	国内	J Neurol Sci. 1994;125(1):22-8.	参考資料	無
5.3.5.4-2		High levels of plant sterols and cholesterol precursors in cerebrotendinous xanthomatosis.	Kuriyama M, Fujiyama J, Kasama T, Osame M.		国内	国内	J Lipid Res. 1991;32(2):223-9.	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5.4-3		Cerebellar oculomotor disorders in a case of cerebrotendinous xanthomatosis.	Hara R, Oku H, Sugasawa J.		国内	国内	Jpn J clin Ophthalmol. 1998;52(2):155-8.	参考資料	無
5.3.5.4-4		脳腱黄色腫症の治療経験.	東福 勝宏, 山内 常人, 池田 勉.		国内	国内	整外と災外. 2000;49(4):1125-8.	参考資料	無
5.3.5.4-5		長期に未治療で経過したcerebrotendinous xanthomatosisの1症例.	石原 武士, 氏家 寛, 松尾 恵輔, 久保田 俊一郎, 黒田 重利.		国内	国内	臨精医. 2000;29(3):301-5.	参考資料	無
5.3.5.4-6		脳腱黄色腫症の遺伝子解析とケノデオキシコール酸による治療効果に関する研究.	野末 剛.		国内	国内	金沢大十全医会誌. 2002;111(1):20-34.	参考資料	無
5.3.5.4-7		Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis.	Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, Oki T, Arai H, Oda S, et al.		国内	国内	J Neurol Sci. 2003;216(1):179-82.	参考資料	無
5.3.5.4-8		【代謝異常症・沈着症】脳腱黄色腫(Cerebrotendinous Xanthomatosis)の1例.	高村 志保, 片山 治子.		国内	国内	皮膚臨床. 2004;46(8):1137-40.	参考資料	無
5.3.5.4-9		脳腱黄色腫に微小変化型ネフローゼ症候群を合併した1例.	松本 美香, 芹野 良太, 及川 秀, 柴田 達哉, 尾辻 豊, 椛島 成利,		国内	国内	日内科誌. 2007;96(1):150-2.	参考資料	無
5.3.5.4-10		脳腱黄色腫症の1例.	杉山 紘子, 森下 佳子, 角南 勝利, 門田 弘明.		国内	国内	臨皮. 2010;64(3):217-20.	参考資料	無
5.3.5.4-11		多発性巨大軟部腫瘤を認めた脳腱黄色腫症の1例.	梅本 勇基, 上野 弘貴, 原 直之, 中村 毅, 大槻 俊輔, 柳瀬 哲至, ほか.		国内	国内	日内科誌. 2012;101(5):1397-400.	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5.4-12		著明なアキレス腱肥厚を契機に発見された脳腱黄色腫の1例.	岡部 恵見子, 竹本 稔, 中川 沙織, 内田 大学, 大和 進, 平山 哲, ほか.		国内	国内	Prog Med. 2013;33(7):1659-61.	参考資料	無
5.3.5.4-13		脳腱黄色腫症に対するchenodeoxycholic acid、LDL-アフェレーシスとrosuvastatin併用治療の有効性.	新村 浩透, 南雲 清美, 菊池 雷太, 廣瀬 真次, 瀧瀬 康洋.		国内	国内	神経治療. 2013;0(3):357-61.	参考資料	無
5.3.5.4-14		Clinical and radiological findings of a cerebrotendinous xanthomatosis patient with a novel p.A335V mutation in the CYP27A1 gene.	Yoshinaga T, Sekijima Y, Koyama S, Maruyama K, Yoshida T, Kato T, et al.		国内	国内	Intern Med. 2014;53(23):2725-9.	参考資料	無
5.3.5.4-15		脳腱黄色腫症の1例.	中田 路子, 濱田 哲矢, 平岡 弘二, 庄田 孝則, 後藤 雅史, 松田 光太郎, ほか.		国内	国内	整外と災外. 2015;64(3):593-6.	参考資料	無
5.3.5.4-16		Late-onset Cerebrotendinous Xanthomatosis with a Novel Mutation in the CYP27A1 Gene.	Sasamura A, Akazawa S, Haraguchi A, Horie I, Ando T, Abiru N, et al.		国内	国内	Intern Med. 2018;57(11):1611-6.	参考資料	無
5.3.5.4-17		外科的治療を行った脳腱黄色腫症の1例.	水野 麻紀, 柳瀬 哲至, 岡本 真由美, 稲束 有希子, 田中 麻衣子, 河合 幹雄, ほか.		国内	国内	臨皮. 2018;72(2):169-74.	参考資料	無
5.3.5.4-18		Neurologic findings are the sole manifestations of a patient with cerebrotendinous xanthomatosis.	Yamashita S, Hirano M, Yanagimoto S, Okazaki M, Sakai N, Kusunoki S.		国内	国内	Neurol Clin Neurosci. 2019;7(4):209-11.	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5.4-19		A Late-onset and Relatively Rapidly Progressive Case of Pure Spinal Form Cerebrotendinous Xanthomatosis with a Novel Mutation in the CYP27A1 Gene.	Takasone K, Morizumi T, Nakamura K, Mochizuki Y, Yoshinaga T, Koyama S, et al.		国内	国内	Intern Med. 2020;59(20):2587-91.	参考資料	無
5.3.5.4-20		失調症状の出現から診断された脳腱黄色腫症の1例.	宮崎 友宏, 畠野 宏史, 山岸 哲郎, 柳橋 和仁, 有泉 高志.		国内	国内	整形外科. 2022;73(1):41-5.	参考資料	無
5.3.5.4-21		Differing clinical features between Japanese siblings with cerebrotendinous xanthomatosis with a novel compound heterozygous CYP27A1 mutation: a case report.	Koyama S, Okabe Y, Suzuki Y, Igari R, Sato H, Iseki C, et al.		国内	国内	BMC Neurol. 2022;22(1):193.	参考資料	無
5.3.5.4-22		EEG in cerebrotendinous xanthomatosis (CTX).	Berginer VM, Radwan H, Korczyn AD, Kott E, Salen G, Shefer S.		海外	海外	Clin Electroencephalogr. 1982;13(2):89-96.	参考資料	無
5.3.5.4-23		Magnetic resonance imaging in cerebrotendinous xanthomatosis: a prospective clinical and neuroradiological study.	Berginer VM, Berginer J, Korczyn AD, Tadmor R.		海外	海外	J Neurol Sci. 1994;122(1):102-8.	参考資料	無
5.3.5.4-24		Chronic diarrhoea as a dominating symptom in two children with cerebrotendinous xanthomatosis.	van Heijst AF, Wevers RA, Tangerman A, Cruysberg JR, Renier WO, Tolboom JJ.		海外	海外	Acta Paediatr. 1996;85(8):932-6.	参考資料	無
5.3.5.4-25		Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis.	van Heijst AF, Verrips A, Wevers RA, Cruysberg JR, Renier WO, Tolboom JJ.		海外	海外	Eur J Pediatr. 1998;157(4):313-6.	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5.4-26		Cerebrotendineuze xanthomatosis [Cerebrotendinous xanthomatosis].	Verrips A.		海外	海外	Ned Tijdschr Geneeskd. 2001;145(35):1673-7.	参考資料	無
5.3.5.4-27		Elevated cholesterol precursors other than cholestanol can also be a hallmark for CTX.	de Sain-van der Velden MG, Verrips A, Prinsen BH, de Barse M, Berger R, Visser G.		海外	海外	J Inherit Metab Dis. 2008;31 Suppl 2:S387-93.	参考資料	無
5.3.5.4-28		Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat.	Berginer VM, Gross B, Morad K, Kfir N, Morkos S, Aaref S, et al.		海外	海外	Pediatrics. 2009;123(1):143-7.	参考資料	無
5.3.5.4-29		Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic acid.	Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, Chauvin D, Kelley N, Plaza M, et al.		海外	海外	CNS Spectr. 2010;15(4):231-6.	参考資料	無
5.3.5.4-30		Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey.	Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, Pardo J, Arias M, Ares-Luque A, et al.		海外	海外	Eur J Neurol. 2011;18(10):1203-11.	参考資料	無
5.3.5.4-31		Cerebrotendinous xanthomatosis revealed in drug-resistant epilepsy diagnostic workup.	Kauffman MA, Gonzalez-Morón D, Consalvo D, Kochen S.		海外	海外	Am J Med Sci. 2012;343(4):332-3.	参考資料	無
5.3.5.4-32		Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis.	Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S.		海外	海外	Clin Neuropharmacol. 2013;36(3):78-83.	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5.4-33		Polyneuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis and response to treatment with chenodeoxycholic acid.	Ginanneschi F, Mignarri A, Mondelli M, Gallus GN, Del Puppo M, Giorgi S, et al.		海外	海外	J Neurol. 2013;260(1):268-74.	参考資料	無
5.3.5.4-34		Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment.	Martini G, Mignarri A, Ruvio M, Valenti R, Franci B, Del Puppo M, et al.		海外	海外	Calcif Tissue Int. 2013;92(3):282-6.	参考資料	無
5.3.5.4-35		Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment.	Huidekoper HH, Vaz FM, Verrips A, Bosch AM.		海外	海外	Eur J Pediatr. 2016;175(1):143-6.	参考資料	無
5.3.5.4-36		Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis.	Mignarri A, Magni A, Del Puppo M, Gallus GN, Björkhem I, Federico A, et al.		海外	海外	J Inherit Metab Dis. 2016;39(1):75-83.	参考資料	無
5.3.5.4-37		Cerebrotendinous xanthomatosis: A case report of rare lipid storage disorder.	Gupta DC, Razi SM, Gupta AK, Gupta KK.		海外	海外	Horm Res Paediatr. 2016;86(S1):339-40.	参考資料	無
5.3.5.4-38		Cerebrotendinous xanthomatosis: early diagnosis on the basis of juvenile cataracts.	Tibrewal S, Duell PB, DeBarber AE, Loh AR.		海外	海外	J AAPOS. 2017;21(6):505-7.	参考資料	無
5.3.5.4-39		The spectrum of magnetic resonance findings in cerebrotendinous xanthomatosis: redefinition and evidence of new markers of disease progression.	Mignarri A, Dotti MT, Federico A, De Stefano N, Battaglini M, Grazzini I, et al.		海外	海外	J Neurol. 2017;264(5):862-74.	参考資料	無
5.3.5.4-40		Cerebrotendinous Xanthomatosis presenting as neonatal cholestasis: Early treatment with chenodeoxycholic acid can prevent neurological damage.	Degrassi I, Giordano G, Amoruso C, Farallo M, Paolella G, Nuti F, et al.		海外	海外	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(S1):622.	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5.4-41		Identification of cerebrotendinous xanthomatosis in a child presenting with bilateral cataracts.	Duell PB, Loh A, Rose J, Jeffries K, DeBarber A.		海外	海外	J Clin Lipidol. 2017;11(3):819-20.	参考資料	無
5.3.5.4-42		Autism spectrum disorder: an early and frequent feature in cerebrotendinous xanthomatosis.	Stelten BML, Bonnot O, Huidekoper HH, van Spronsen FJ, van Hasselt PM, Kluijtmans LAJ, et al.		海外	海外	J Inherit Metab Dis. 2018;41(4):641-6.	参考資料	無
5.3.5.4-43		Treatment with chenodeoxycholic acid in cerebrotendinous xanthomatosis: clinical, neurophysiological, and quantitative brain structural outcomes.	Amador MDM, Masingue M, Debs R, Lamari F, Perlbarg V, Roze E, et al.		海外	海外	J Inherit Metab Dis. 2018;41(5):799-807.	参考資料	無
5.3.5.4-44		Evaluation of the effect of chenodeoxycholic acid treatment on skeletal system findings in patients with cerebrotendinous xanthomatosis.	Zubarioglu T, Bilen IP, Kiykım E, Dogan BB, Enver EO, Cansever MS, et al.		海外	海外	Turk Pediatri Ars. 2019;54(2):113-8.	参考資料	無
5.3.5.4-45		Early diagnosed cerebrotendinous xanthomatosis patients: clinical, neuroradiological characteristics and therapy results of a single center from Turkey.	Zubarioglu T, Kiykim E, Yesil G, Demircioglu D, Cansever MS, Yalcinkaya C, et al.		海外	海外	Acta Neurol Belg. 2019;119(3):343-50.	参考資料	無
5.3.5.4-46		Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start.	Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, Brilstra EH, Hollak CEM, Haak HR, et al.		海外	海外	Neurology. 2019;92(2):e83-e95.	参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5.4-47		Case Report: Early Treatment With Chenodeoxycholic Acid in Cerebrotendinous Xanthomatosis Presenting as Neonatal Cholestasis.	Degrassi I, Amoruso C, Giordano G, Del Puppo M, Mignarri A, Dotti MT, et al.		海外	海外	Front Pediatr. 2020;8:382.	参考資料	無
5.3.5.4-48		Cerebrotendinous xanthomatosis-associated diarrhea and response to chenodeoxycholic acid treatment.	Brass EP, Stelten BML, Verrips A.		海外	海外	JIMD Rep. 2020;56(1):105-11.	参考資料	無
5.3.5.4-49		Cerebrotendinous xanthomatosis: long-term course in 5 patients and first description of a successful pregnancy management during therapy with chenodesoxycholic acid (CDCA).	Koehler J, Schoeler D, May P, Mrozek L, Kimmerle R, Luedde T, et al.		海外	海外	J Hepatol. 2022;77(S1):S533.	参考資料	無
5.3.5.4-50		Identification of two Iranian siblings with cerebrotendinous xanthomatosis: a case report.	Beyzaei Z, Moravej H, Imanieh MH, Inaloo S, Geramizadeh B.		海外	海外	Egypt J Med Hum Genet. 2023;24:34.	参考資料	無
5.3.5.4-51		経口胆石溶解剤 “Chenodeoxycholic acid” の臨床評価.	中山 文夫, 江里口 健次郎, 山本 祐士, 中村 義彦, 藤井 善男, 福田 正, ほか.	6カ月	国内	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-52		Chenodiol (Chenodeoxycholic acid)の胆石溶解における臨床評価－多施設二重盲検試験による Ursodeoxycholic acid との比較－.	中山 文夫, 平山 千里, 太田 康幸, 山本 俊夫, 中山 健二, 赤松 興一, ほか.	6カ月	国内	国内	肝胆膵. 1983;6(1):163-75.	参考資料	無
5.3.5.4-53		経口胆石溶解剤 “キノデオキシコール酸” 投与による臨床効果.	中山 文夫.	5~17カ月	国内	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-54		胆石症患者に対するChenodeoxycholic Acidの臨床治験.	赤松 興一, 水上 祐治, 宮内 聡一郎, 岡田 真一, 篠崎 浩二, 森野 通広, ほか.	0.5~10カ月	国内	国内	薬理と治療. 1982;10(4):461-7.	参考資料	無
5.3.5.4-55		Chenodeoxycholic Acidの胆嚢胆石症に対する臨床治験.	山本 俊夫.	0.25~15カ月	国内	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-56		チノカプセル「フジモト」再審査申請書 ト. 臨床試験の試験成績に関する資料.	藤本製薬株式会社.		国内	国内		参考資料	無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　試験報告書及び関連情報

5.3.5.4-57		ケノデオキシコール酸の胆汁組成に及ぼす効果 胆石摘除術後長期ドレナージ施行した1例.	光吉 聖.	3カ月	国内	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-58		チノカプセル「フジモト」再審査申請書 使用成績等の調査概要.	藤本製薬株式会社.		国内	国内		参考資料	無

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内／海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別	申請電子データの提出有無
5.3.7.1		症例一覧表							無
5.3.7.2		有害事象の一覧表							無
5.3.7.3		重篤な有害事象の一覧表							無
5.3.7.4		臨床検査値の一覧表							無
5.3.7.5		臨床検査値の図							無

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

5.4.1　参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.1-1		Sekijima Y, Koyama S, Yoshinaga T, Koinuma M, Inaba Y. Nationwide survey on cerebrotendinous xanthomatosis in Japan. J Hum Genet. 2018;63(3):271-80.
5.4.1-2		Appadurai V, DeBarber A, Chiang PW, Patel SB, Steiner RD, Tyler C, et al. Apparent underdiagnosis of Cerebrotendinous Xanthomatosis revealed by analysis of ~60,000 human exomes. Mol Genet Metab. 2015 Dec;116(4):298-304.
5.4.1-3		厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「脳腱黄色腫症の実態把握と診療ガイドライン作成に関する研究班」「原発性高脂血症に関する調査研究班」. 脳腱黄色腫症診療ガイドライン2018[Internet]. [cited 2018 June 27]. Available from: http://www.ctx-guideline.jp/.
5.4.1-4		Nie S, Chen G, Cao X, Zhang Y. Cerebrotendinous xanthomatosis: a comprehensive review of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:179.
5.4.1-5		Gallus GN, Dotti MT, Federico A. Clinical and molecular diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis with a review of the mutations in the CYP27A1 gene. Neurol Sci. 2006;27(2):143-9.
5.4.1-6		Pilo-de-la-Fuente B, Jimenez-Escrig A, Lorenzo JR, Pardo J, Arias M, Ares-Luque A, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis in Spain: clinical, prognostic, and genetic survey. Eur J Neurol. 2011;18(10):1203-11.
5.4.1-7		Mondelli M, Sicurelli F, Scarpini C, Dotti MT, Federico A. Cerebrotendinous xanthomatosis: 11-year treatment with chenodeoxycholic acid in five patients. An electrophysiological study. J Neurol Sci. 2001;190(1-2):29-33.
5.4.1-8		Berginer VM, Gross B, Morad K, Kfir N, Morkos S, Aaref S, et al. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. Pediatrics. 2009;123(1):143-7.
5.4.1-9		Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, Chauvin D, Kelley N, Plaza M, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic acid. CNS Spectr. 2010;15(4):231-6.
5.4.1-10		Clayton PT, Verrips A, Sistermans E, Mann A, Mieli-Vergani G, Wevers R. Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. J Inherit Metab Dis. 2002;25(6):501-13.
5.4.1-11		von Bahr S, Bjorkhem I, Van't Hooft F, Alvelius G, Nemeth A, Sjövall J, et al. Mutation in the sterol 27-hydroxylase gene associated with fatal cholestasis in infancy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40:481-6.
5.4.1-12		Valdivielso P, Calandra S, Duran JC, R Garuti, E Herrera, P González. Coronary heart disease in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. J Intern Med. 2004;255:680-3.
5.4.1-13		Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, Oki T, Arai H, Oda S, et al. Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. J Neurol Sci. 2003;216(1):179-82.
5.4.1-14		National Health Service England. Clinical Commissioning Policy: Cholic acid and chenodeoxycholic acid for treating inborn errors of bile acid synthesis (all ages) [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 21]. Available from: https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2019/07/Clinical-Commissioning-Policy_Cholic-acid-and-chenodeoxycholic-acid-for-treating-inborn-errors-of-bile-acid-sy.pdf.
5.4.1-15		厚生労働省. 未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））（IV-27）[cited 2024 Jan 29]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000139228.pdf.
5.4.1-16		ClinicalTrials.gov [Internet]. the National Library of Medicine. Study to Evaluate Patients With Cerebrotendinous Xanthomatosis; 2022 Apr [cited 2024 Jan 29]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270682.
5.4.1-17		Leadiant GmbH. Chenodeoxycholic acid Leadiant: EPAR - Product Information [Internet]. 2021 Nov 15 [cited 2024 Jan 29]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/chenodeoxycholic-acid-leadiant-epar-product-information_en.pdf.
5.4.1-18		藤本製薬株式会社. FPF1011 製剤アンケート結果の報告.（社内資料）

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

5.4.1　参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.1-19		藤本製薬株式会社. FPF1011製剤アンケート 追加調査結果の報告.（社内資料）
5.4.1-20		藤本製薬株式会社. FPF1011製剤アンケート 第3回調査結果の報告.（社内資料）
5.4.1-21		中山 文夫, 江里口 健次郎, 山本 祐士, 中村 義彦, 藤井 善男, 福田 正, ほか. 経口胆石溶解剤 “Chenodeoxycholic acid” の臨床評価.（社内資料）
5.4.1-22		中山 文夫, 平山 千里, 太田 康幸, 山本 俊夫, 中山 健二, 赤松 興一, ほか. Chenodiol (Chenodeoxycholic acid)の胆石溶解における臨床評価－多施設二重盲検試験による Ursodeoxycholic acid との比較－. 肝胆膵. 1983;6(1):163-75.
5.4.1-23		中山 文夫. 経口胆石溶解剤 “キノデオキシコール酸” 投与による臨床効果.（社内資料）
5.4.1-24		赤松 興一, 水上 祐治, 宮内 聡一郎, 岡田 真一, 篠崎 浩二, 森野 通広, ほか. 胆石症患者に対するChenodeoxycholic Acidの臨床治験. 薬理と治療. 1982;10(4):461-7.
5.4.1-25		山本 俊夫. Chenodeoxycholic Acidの胆嚢胆石症に対する臨床治験.（社内資料）
5.4.1-26		藤本製薬株式会社. チノカプセル「フジモト」再審査申請書 ト. 臨床試験の試験成績に関する資料.（社内資料）
5.4.1-27		光吉 聖. ケノデオキシコール酸の胆汁組成に及ぼす効果 胆石摘除術後長期ドレナージ施行した1例.（社内資料）
5.4.1-28		藤本製薬株式会社. チノカプセル「フジモト」再審査申請書 使用成績等の調査概要.（社内資料）
5.4.1-29		van Berge-Henegouwen GP, Hofmann AF. Pharmacology of chenodeoxycholic acid. II. Absorption and metabolism. Gastroenterology. 1977;73(2):300-9.
5.4.1-30		北小路 純一, 永野 一徳. チノカプセルのヒトにおける血中濃度.（社内資料）
5.4.1-31		Roda A, Cappelleri G, Aldini R, Roda E, Barbara L. Quantitative aspects of the interaction of bile acids with human serum albumin. J Lipid Res. 1982;23(3):490-5.
5.4.1-32		川瀬 治通, 北原 敏久, 藤沢 洌, 亀田 治男. ケノデオキシコール酸の体内動態　－各種肝胆道疾患時の動態について－. 肝臓. 1987;28(9):1219-25.
5.4.1-33		大菅 俊明. 胆汁酸と疾病. 腸内細菌学雑誌. 1998;11:69-73.
5.4.1-34		滝川 一. 胆道医が知っておくべき“胆汁酸の基礎と臨床”. 胆道. 2011;25(2):189-95.
5.4.1-35		内田 清久. 胆汁酸代謝と腸内細菌. ビフィズス. 1992;5:157-72.
5.4.1-36		Danzinger RG, Hofmann AF, Thistle JL, Schoenfield LJ. Effect of oral chenodeoxycholic acid on bile acid kinetics and biliary lipid composition in women with cholelithiasis. J. Clin. Invest. 1973;52:2809-21.
5.4.1-37		Stiehl A, Raedsch R, Kommerell B. Increased sulfation of lithocholate in patients with cholesterol gall-stones during chenodeoxycholate treatment. Digestion. 1975;12:105-10.
5.4.1-38		Pedersen L, Bremmelgaard A. Hepatic morphology and bile acid composition of bile and urine during chenodeoxycholic acid therapy for radiolucent gallstones. Scand. J. Gastroent. 1976;11:385-9.
5.4.1-39		Clain JE, Malagelada JR, Chadwick VS, Hofmann AF. Binding properties in vitro of antacids for conjugated bile acids. Gastroenterology. 1977 Sep;73(3):556-9.
5.4.1-40		日野原好和, 中野英樹. Sucralfate（ショ糖硫酸エステルアルミニウム塩）の胆汁酸結合性について. 薬理と治療. 1982;10(5):2507-15.
5.4.1-41		EAファーマ株式会社. グーフィス錠5mg 添付文書 2022年4月改訂（第2版）[Internet]. 2022 Apr [cited 2024 Jan 29]. Available from: https://medical2.eisai.jp/fileviewer/pdf_downloader.php?access_key=guc2qi53ii#toolbar=0.
5.4.1-42		Goto S, Watanabe S, Maehara S, Nakata Y, Tateyama T. Displacing effects of chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid and sulfadimethoxine on plasma protein binding of tolbutamide. J Pharmacobiodyn. 1985;8(6):440-7.
5.4.1-43		Angelin B, Einarsson K, Hellström K, Leijd B. Effects of cholestyramine and chenodeoxycholic acid on the metabolism of endogenous triglyceride in hyperlipoproteinemia. J Lipid Res. 1978;19(8):1017-24.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

5.4.1 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.1-44		Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Utatsu Y, Osame M. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. J Neurol Sci. 1994;125(1):22-8.
5.4.1-45		Kuriyama M, Fujiyama J, Kasama T, Osame M. High levels of plant sterols and cholesterol precursors in cerebrotendinous xanthomatosis. J Lipid Res. 1991;32(2):223-9.
5.4.1-46		Hara R, Oku H, Sugasawa J. Cerebellar oculomotor disorders in a case of cerebrotendinous xanthomatosis. Jpn J clin Ophthalmol. 1998;52(2):155-8.
5.4.1-47		東福 勝宏, 山内 常人, 池田 勉. 脳腱黄色腫症の治療経験. 整外と災外. 2000; 49(4):1125-8.
5.4.1-48		石原 武士, 氏家 寛, 松尾 恵輔, 久保田 俊一郎, 黒田 重利. 長期に未治療で経過したcerebrotendinous xanthomatosisの1症例. 臨精医. 2000;29(3):301-5.
5.4.1-49		野末 剛. 脳腱黄色腫症の遺伝子解析とケノデオキシコール酸による治療効果に関する研究. 金沢大十全医会誌. 2002;111(1):20-34.
5.4.1-50		高村 志保, 片山 治子. 【代謝異常症・沈着症】脳腱黄色腫(Cerebrotendinous Xanthomatosis)の1例. 皮膚臨床. 2004;46(8):1137-40.
5.4.1-51		松本 美香, 芹野 良太, 及川 秀, 柴田 達哉, 尾辻 豊, 椛島 成利, ほか. 脳腱黄色腫に微小変化型ネフローゼ症候群を合併した1例. 日内科誌. 2007;96(1):150-2.
5.4.1-52		杉山 紘子, 森下 佳子, 角南 勝利, 門田 弘明. 脳腱黄色腫症の1例. 臨皮. 2010;64(3):217-20.
5.4.1-53		梅本 勇基, 上野 弘貴, 原 直之, 中村 毅, 大槻 俊輔, 柳瀬 哲至, ほか. 多発性巨大軟部腫瘤を認めた脳腱黄色腫症の1例. 日内科誌. 2012;101(5):1397-400.
5.4.1-54		岡部 恵見子, 竹本 稔, 中川 沙織, 内田 大学, 大和 進, 平山 哲, ほか. 著明なアキレス腱肥厚を契機に発見された脳腱黄色腫の1例. Prog Med. 2013;33(7):1659-61.
5.4.1-55		新村 浩透, 南雲 清美, 菊池 雷太, 廣瀬 真次, 瀧瀬 康洋. 脳腱黄色腫症に対するchenodeoxycholic acid、LDL-アフェレーシスとrosuvastatin併用治療の有効性. 神経治療. 2013;0(3):357-61.
5.4.1-56		Yoshinaga T, Sekijima Y, Koyama S, Maruyama K, Yoshida T, Kato T, et al. Clinical and radiological findings of a cerebrotendinous xanthomatosis patient with a novel p.A335V mutation in the CYP27A1 gene. Intern Med. 2014;53(23):2725-9.
5.4.1-57		中田 路子, 濱田 哲矢, 平岡 弘二, 庄田 孝則, 後藤 雅史, 松田 光太郎, ほか. 脳腱黄色腫症の1例. 整外と災外. 2015;64(3):593-6.
5.4.1-58		Sasamura A, Akazawa S, Haraguchi A, Horie I, Ando T, Abiru N, et al. Late-onset Cerebrotendinous Xanthomatosis with a Novel Mutation in the CYP27A1 Gene. Intern Med. 2018;57(11):1611-6.
5.4.1-59		水野 麻紀, 柳瀬 哲至, 岡本 真由美, 稲束 有希子, 田中 麻衣子, 河合 幹雄, ほか. 外科的治療を行った脳腱黄色腫症の1例. 臨皮. 2018;72(2):169-74.
5.4.1-60		Yamashita S, Hirano M, Yanagimoto S, Okazaki M, Sakai N, Kusunoki S. Neurologic findings are the sole manifestations of a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. Neurol Clin Neurosci. 2019;7(4):209-11.
5.4.1-61		Takasone K, Morizumi T, Nakamura K, Mochizuki Y, Yoshinaga T, Koyama S, et al. A Late-onset and Relatively Rapidly Progressive Case of Pure Spinal Form Cerebrotendinous Xanthomatosis with a Novel Mutation in the CYP27A1 Gene. Intern Med. 2020;59(20):2587-91.
5.4.1-62		宮崎 友宏, 畠野 宏史, 山岸 哲郎, 柳橋 和仁, 有泉 高志. 失調症状の出現から診断された脳腱黄色腫症の1例. 整形外科. 2022;73(1):41-5.
5.4.1-63		Koyama S, Okabe Y, Suzuki Y, Igari R, Sato H, Iseki C, et al. Differing clinical features between Japanese siblings with cerebrotendinous xanthomatosis with a novel compound heterozygous CYP27A1 mutation: a case report. BMC Neurol. 2022;22(1):193.
5.4.1-64		岩中 行己男, 小畑 雅子, 先成 祐介, 大成 圭子, 岡田 和将, 足立 弘明. ケノデオキシコール酸内服により知能低下の改善を認めた脳腱黄色腫症の同胞2症例. 神経治療. 2016;33(5):S198.
5.4.1-65		稲葉 雄二, 関島 良樹. 小児期から認知されるべき疾患 脳腱黄色腫症. 日児誌. 2020;124(10):1475-83.
5.4.1-66		Stelten BML, Huidekoper HH, van de Warrenburg BPC, Brilstra EH, Hollak CEM, Haak HR, et al. Long-term treatment effect in cerebrotendinous xanthomatosis depends on age at treatment start. Neurology. 2019;92(2):e83-e95.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

5.4.1　参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.1-67		Berginer VM, Radwan H, Korczyn AD, Kott E, Salen G, Shefer S. EEG in cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). Clin Electroencephalogr. 1982;13(2):89-96.
5.4.1-68		Berginer VM, Berginer J, Korczyn AD, Tadmor R. Magnetic resonance imaging in cerebrotendinous xanthomatosis: a prospective clinical and neuroradiological study. J Neurol Sci. 1994;122(1):102-8.
5.4.1-69		van Heijst AF, Wevers RA, Tangerman A, Cruysberg JR, Renier WO, Tolboom JJ. Chronic diarrhoea as a dominating symptom in two children with cerebrotendinous xanthomatosis. Acta Paediatr. 1996;85(8):932-6.
5.4.1-70		van Heijst AF, Verrips A, Wevers RA, Cruysberg JR, Renier WO, Tolboom JJ. Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. Eur J Pediatr. 1998;157(4):313-6.
5.4.1-71		Verrips A. Cerebrotendineuze xanthomatosis [Cerebrotendinous xanthomatosis]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2001;145(35):1673-7.
5.4.1-72		de Sain-van der Velden MG, Verrips A, Prinsen BH, de Barse M, Berger R, Visser G. Elevated cholesterol precursors other than cholestanol can also be a hallmark for CTX. J Inherit Metab Dis. 2008;31 Suppl 2:S387-93.
5.4.1-73		Kauffman MA, Gonzalez-Morón D, Consalvo D, Kochen S. Cerebrotendinous xanthomatosis revealed in drug-resistant epilepsy diagnostic workup. Am J Med Sci. 2012;343(4):332-3.
5.4.1-74		Yahalom G, Tsabari R, Molshatzki N, Ephraty L, Cohen H, Hassin-Baer S. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. Clin Neuropharmacol. 2013;36(3):78-83.
5.4.1-75		Ginanneschi F, Mignarri A, Mondelli M, Gallus GN, Del Puppo M, Giorgi S, et al. Polyneuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis and response to treatment with chenodeoxycholic acid. J Neurol. 2013;260(1):268-74.
5.4.1-76		Martini G, Mignarri A, Ruvio M, Valenti R, Franci B, Del Puppo M, et al. Long-term bone density evaluation in cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of improvement after chenodeoxycholic acid treatment. Calcif Tissue Int. 2013;92(3):282-6.
5.4.1-77		Huidekoper HH, Vaz FM, Verrips A, Bosch AM. Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment. Eur J Pediatr. 2016;175(1):143-6.
5.4.1-78		Mignarri A, Magni A, Del Puppo M, Gallus GN, Björkhem I, Federico A, et al. Evaluation of cholesterol metabolism in cerebrotendinous xanthomatosis. J Inherit Metab Dis. 2016;39(1):75-83.
5.4.1-79		Gupta DC, Razi SM, Gupta AK, Gupta KK. Cerebrotendinous xanthomatosis: A case report of rare lipid storage disorder. Horm Res Paediatr. 2016;86(S1):339-40.
5.4.1-80		Tibrewal S, Duell PB, DeBarber AE, Loh AR. Cerebrotendinous xanthomatosis: early diagnosis on the basis of juvenile cataracts. J AAPOS. 2017;21(6):505-7.
5.4.1-81		Mignarri A, Dotti MT, Federico A, De Stefano N, Battaglini M, Grazzini I, et al. The spectrum of magnetic resonance findings in cerebrotendinous xanthomatosis: redefinition and evidence of new markers of disease progression. J Neurol. 2017;264(5):862-74.
5.4.1-82		Degrassi I, Giordano G, Amoruso C, Farallo M, Paolella G, Nuti F, et al. Cerebrotendinous Xanthomatosis presenting as neonatal cholestasis: Early treatment with chenodeoxycholic acid can prevent neurological damage. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;64(S1):622.
5.4.1-83		Duell PB, Loh A, Rose J, Jeffries K, DeBarber A. Identification of cerebrotendinous xanthomatosis in a child presenting with bilateral cataracts. J Clin Lipidol. 2017;11(3):819-20.
5.4.1-84		Stelten BML, Bonnot O, Huidekoper HH, van Spronsen FJ, van Hasselt PM, Kluijtmans LAJ, et al. Autism spectrum disorder: an early and frequent feature in cerebrotendinous xanthomatosis. J Inherit Metab Dis. 2018;41(4):641-6.
5.4.1-85		Amador MDM, Masingue M, Debs R, Lamari F, Perlbarg V, Roze E, et al. Treatment with chenodeoxycholic acid in cerebrotendinous xanthomatosis: clinical, neurophysiological, and quantitative brain structural outcomes. J Inherit Metab Dis. 2018;41(5):799-807.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

5.4.1 参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.1-86		Zubarioglu T, Bilen IP, Kiykım E, Dogan BB, Enver EO, Cansever MS, et al. Evaluation of the effect of chenodeoxycholic acid treatment on skeletal system findings in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. Turk Pediatri Ars. 2019;54(2):113-8.
5.4.1-87		Zubarioglu T, Kiykim E, Yesil G, Demircioglu D, Cansever MS, Yalcinkaya C, et al. Early diagnosed cerebrotendinous xanthomatosis patients: clinical, neuroradiological characteristics and therapy results of a single center from Turkey. Acta Neurol Belg. 2019;119(3):343-50.
5.4.1-88		Degrassi I, Amoruso C, Giordano G, Del Puppo M, Mignarri A, Dotti MT, et al. Case Report: Early Treatment With Chenodeoxycholic Acid in Cerebrotendinous Xanthomatosis Presenting as Neonatal Cholestasis. Front Pediatr. 2020;8:382.
5.4.1-89		Brass EP, Stelten BML, Verrips A. Cerebrotendinous xanthomatosis-associated diarrhea and response to chenodeoxycholic acid treatment. JIMD Rep. 2020;56(1):105-11.
5.4.1-90		Koehler J, Schoeler D, May P, Mrozek L, Kimmerle R, Luedde T, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: long-term course in 5 patients and first description of a successful pregnancy management during therapy with chenodesoxycholic acid (CDCA). J Hepatol. 2022;77(S1):S533.
5.4.1-91		Beyzaei Z, Moravej H, Imanieh MH, Inaloo S, Geramizadeh B. Identification of two Iranian siblings with cerebrotendinous xanthomatosis: a case report. Egypt J Med Hum Genet. 2023;24:34.
5.4.1-92		Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27-hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. J Biol Chem. 1991;266:7779-83.
5.4.1-93		Cali JJ, Russell DW. Characterization of human sterol 27-hydroxylase. A mitochondrial cytochrome P-450 that catalyzes multiple oxidation reaction in bile acid biosynthesis. J Biol Chem. 1991;266:7774-8.
5.4.1-94		小山信吾, 加藤丈夫. 脳腱黄色腫症の病態. 臨床神経. 2016;56:821-6.
5.4.1-95		関島良樹. 脳腱黄色腫症の疾患概念と臨床像の多様性. 神経内科. 2017;86(3):346-51.
5.4.1-96		Stelten BML, Dotti MT, Verrips A, Elibol B, Falik-Zaccai TC, Hanman K, et al. Expert opinion on diagnosing, treating and managing patients with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):353.
5.4.1-97		Federico A, Gallus GN. Cerebrotendinous Xanthomatosis. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Jul 16 [Updated 2022 Mar 17].
5.4.1-98		Nakamura T, Matsuzawa Y, Takemura K, Kubo M, Miki H, Tarui S. Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. Metabolism. 1991;40(7):741-6.
5.4.1-99		Donaghy M, King RH, McKeran RO, Schwartz MS, Thomas PK. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings, and response to treatment with chenodeoxycholic acid. J Neurol. 1990; 237(3):216 -9.
5.4.1-100		藤本製薬株式会社. チノカプセル125　添付文書　2024年1月改訂（第1版）.
5.4.1-101		Duell PB, Salen G, Eichler FS, DeBarber AE, Connor SL, Casaday L, et al. Diagnosis, treatment, and clinical outcomes in 43 cases with cerebrotendinous xanthomatosis. J Clin Lipidol. 2018;12(5):1169-78.
5.4.1-102		Setchell KDR. Disorders of bile acid synthesis and metabolism. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF., editors. Liver disease in children. Cambridge University Press. 2014:567-86.
5.4.1-103		Abe R, Sekijima Y, Kinoshita T, et al. Spinal form cerebrotendinous xanthomatosis patient with long spinal cord lesion. J Spinal Cord Med 2016;39:726-9.
5.4.1-104		Duell PB, Dutta R, Wolf A, Rosengrant H. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis in pregnancy: Patient and physician perspectives. J Clin Lipidol. 2023;17(5):700-3.
5.4.1-105		Zaccai TCF, Hassin-Baer S, Kfir NC, Duell PB, Neerhof M, Sloma R, et al. Chenodeoxycholic acid (CDCA) treatment during pregnancy in women with cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): Lessons learned from 19 pregnancies. Genet Med. 2024;26(5):101086.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

5.4.1　参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.1-106		Primary Care [homepage on the Internet]. Sysmex Corporation; 2012-16. 検査項目スピード検索 血清胆汁酸分画; [cited 2024 Jan 29]. Available from: https://primary-care.sysmex.co.jp/speed-search/index.cgi?c=speed_search-2&pk=158.
5.4.1-107		渡邉 正夫. 経口胆汁酸による胆汁脂質構成および胆汁中コレステロール飽和度の変化に関する研究. 肝臓. 1982;23(3):259-70.
5.4.1-108		太田 正道, 穂下 剛彦. 胆汁酸の代謝（第2報） ChenodeoxycholicAcidの吸収，分布および排世. 応用薬理. 1978;15:583-95.
5.4.1-109		Travere Therapeutics. Label: CHENODAL - chenodiol tablet, film coated [Internet]. 2021 Nov 29 [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=769e0a3b-826d-4faf-9129-5eeb7ebe0b67.
5.4.1-110		Honda A, Salen G, Matsuzaki Y, Batta AK, Xu G, Leitersdorf E, et al. Differences in hepatic levels of intermediates in bile acid biosynthesis between Cyp27(-/-) mice and CTX. J Lipid Res. 2001;42(2):291-300.
5.4.1-111		Koopman BJ, Wolthers BG, van der Molen JC, Nagel GT, Waterreus RJ, Oosterhuis HJ. Capillary gas chromatographic determinations of urinary bile acids and bile alcohols in CTX patients proving the ineffectivity of ursodeoxycholic acid treatment. Clin Chim Acta. 1984;142(1):103-11.
5.4.1-112		Song KH, Li T, Owsley E, Strom S, Chiang JY. Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7alpha-hydroxylase gene expression. Hepatology. 2009;49(1):297-305.
5.4.1-113		最上 知子. 核内受容体 FXR: 胆汁酸と関連代謝物による活性制御と創薬への可能性. 臨床化学. 2007;36(3):197-204.
5.4.1-114		Zhang Y, Jackson JP, St Claire RL 3rd, Freeman K, Brouwer KR, Edwards JE. Obeticholic acid, a selective farnesoid X receptor agonist, regulates bile acid homeostasis in sandwich-cultured human hepatocytes. Pharmacol Res Perspect. 2017;5(4).
5.4.1-115		Duane WC, Hartich LA, Bartman AE, Ho SB. Diminished gene expression of ileal apical sodium bile acid transporter explains impaired absorption of bile acid in patients with hypertriglyceridemia.J Lipid Res. 2000;41(9):1384-9.
5.4.1-116		Holsti P. Cirrhosis of the Liver induced in Rabbits by Gastric Instillation of 3-Monohydroxycholanic Acid. Nature. 1960;186:250.
5.4.1-117		Cowen AE, Korman MG, Hofmann AF, Cass OW. Metabolism of lithocholate in healthy man. I. Biotransformation and biliary excretion of intravenously administered lithocholate, lithocholylglycine, and their sulfates. Gastroenterology. 1975;69(1):59-66.
5.4.1-118		Allan RN, Thistle JL, Hofmann AF. Lithocholate metabolism during chemotherapy for gallstone dissolution. 2. Absorption and sulphation. Gut. 1976;17(6):413-9.
5.4.1-119		Suzuki H, Hamada M, Kato F. Metabolism of lithocholic and chenodeoxycholic acids in the squirrel monkey. Gastroenterology. 1985;89(3):631-6.
5.4.1-120		Schwenk M, Hofmann AF, Carlson GL, Carter JA, Coulston F, Greim H. Bile acid conjugation in the chimpanzee: effective sulfation of lithocholic acid. Arch Toxicol. 1978;40(2):109-18.
5.4.1-121		Palmer RH, McSherry CK. Lithocholate metabolism in baboons fed chenodeoxycholate. J Lab Clin Med. 1982;99(4):533-8.
5.4.1-122		Gadacz TR, Allan RN, Mack E, Hofmann AF. Impaired lithocholate sulfation in the rhesus monkey: a possible mechanism for chenodeoxycholate toxicity. Gastroenterology. 1976;70(6):1125-9.
5.4.1-123		太田 正道, 穂下 剛彦. 胆汁酸の代謝（第2報）Chenodeoxycholic Acidの吸収・分布および排泄. 応用薬理. 1978;15(4): 583-95.
5.4.1-124		Salen G, Shefer S, Tint GS, Nicolau G, Dayal B, Batta AK. Biosynthesis of bile acids in cerebrotendinous xanthomatosis. Relationship of bile acid pool sizes and synthesis rates to hydroxylations at C-12, C-25, and C-26. J Clin Invest. 1985; 76(2): 744-51.
5.4.1-125		LaRusso NF, Hoffman NE, Hofmann AF, Northfield TC, Thistle JL. Effect of primary bile acid ingestion on bile acid metabolism and biliary lipid secretion in gallstone patients. Gastroenterology. 1975 Dec;69(6):1301-14.
5.4.1-126		平岡 俊仁, 小坂 大策, 幸田 忠裕, 石田 正典, 梶山 梧朗. 健常ヒト成人におけるケノデオキシコール酸およびコール酸の体内動態に関する研究―安定同位体希釈法による胆汁酸プールサイズの解析―. 胆道. 1989;3(4):456-62.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4 参考文献

5.4.1　参考文献

添付資料番号	報告書番号	著者・タイトル・掲載誌
5.4.1-127		株式会社レクメド. オファコルカプセル 50 mg 添付文書 2023年6月作成（第2版）[Internet]. 2023 Jun [cited 2025 Jun 13]. Available from: https://www.reqmed.co.jp/wordpress/wp-content/uploads/2023/06/%E3%82%AA%E3%83%95%E3%82%A1%E3%82%B3%E3%83%AB%E3%82%AB%E3%83%97%E3%82%BB%E3%83%AB50mg-%E6%B7%BB%E4%BB%98%E6%96%87%E6%9B%B8_v2.pdf.
5.4.1-128		Gillberg PG, Dahlstrom M, Starke I, Ostlund-Lindqvist AM. Gastroenterology. 2010 May ;138(5):S-224.
5.4.1-129		Stiehl A, Raedsch R, Rudolph G. Acute effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acid on the small intestinal absorption of bile acids. Gastroenterology. 1990;98(2):424-8.
5.4.1-130		Coyne MJ, Bonorris GG, Goldstein LI, Schoenfield LJ. Effect of chenodeoxycholic acid and phenobarbital on the rate-limiting enzymes of hepatic cholesterol and bile acid synthesis in patients with gallstones. J Lab Clin Med. 1976 Feb;87(2):281-91.
5.4.1-131		Everson GT, Fennessey P, Kern F Jr. Contraceptive steroids alter the steady-state kinetics of bile acids. J Lipid Res. 1988 Jan;29(1):68-76.
5.4.1-132		Gueguen Y, Ferrari L, Souidi M, Batt AM, Lutton C, Siest G, Visvikis S. Compared effect of immunosuppressive drugs cyclosporine A and rapamycin on cholesterol homeostasis key enzymes CYP27A1 and HMG-CoA reductase. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007 Jun;100(6):392-7.

提出すべき資料がない項目リスト

モジュール3　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料
3.3	参考文献

モジュール4　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験

モジュール5　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書