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 2 部（モジュール 2）

2.5　臨床に関する概括評価

藤本製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.5　臨床に関する概括評価 5
2.5.1　製品開発の根拠 5
2.5.1.1　薬理学的分類 5
2.5.1.2　予定適応症 5
2.5.1.3　CTX の疫学 5
2.5.1.4　CTX の臨床的/病態生理学的側面 5
2.5.1.5　CTX に対する CDCA の作用機序 6
2.5.1.6　国内における既存治療法の課題と CTX の治療上の問題点、及び本剤の必要性 6
2.5.1.7　海外の CDCA 含有製剤の承認及び販売状況 7
2.5.1.8　臨床開発計画 8
2.5.1.8.1　臨床開発計画 8
2.5.1.8.1.1　開発製剤 8
2.5.1.8.1.2　臨床データパッケージ 9
2.5.1.8.2　治験デザインと治験の実施 12
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1　臨床薬物動態 13
2.5.3.2　臨床薬力学 14
2.5.4　有効性の概括評価 15
2.5.4.1　評価資料及び参考資料 15
2.5.4.2　FPF1011-03-01 試験（評価資料） 15
2.5.4.2.1　投与量及び投与方法 15
2.5.4.2.2　有効性評価項目 16
2.5.4.2.3　対象患者の選択 17
2.5.4.2.4　試験対象集団 17
2.5.4.2.5　有効性評価の要約 18
2.5.4.3　有効性に関する文献情報（参考資料） 19
2.5.4.3.1　成人 CTX 患者の有効性 19
2.5.4.3.2　小児 CTX 患者の有効性 24
2.5.4.3.2.1　小児 CTX 患者の有効性に関する海外の文献 24
2.5.4.3.2.2　国内小児 CTX 患者の有効性の考察に、海外文献データを利用することの妥当性 43
2.5.4.3.2.3　海外文献を用いた、国内小児 CTX 患者の有効性の考察 45
2.5.4.4　有効性のまとめ 45

2.5.5　安全性の概括評価 47
2.5.5.1　評価資料及び参考資料 47
2.5.5.2　FPF1011-03-01 試験（評価資料） 47
2.5.5.2.1　投与量及び投与方法 47
2.5.5.2.2　安全性評価項目 47
2.5.5.2.3　対象患者の選択 47
2.5.5.2.4　試験対象集団 47
2.5.5.2.5　安全性評価の要約 48
2.5.5.3　安全性に関する文献情報（参考資料） 48
2.5.5.3.1　成人 CTX 患者の安全性 48
2.5.5.3.1.1　国内の文献 48
2.5.5.3.1.2　チノカプセル 125 の添付文書に記載されている安全性データ 50
2.5.5.3.2　小児 CTX 患者の安全性 50
2.5.5.3.2.1　小児 CTX 患者の安全性に関する海外の文献 50
2.5.5.3.2.2　国内小児 CTX 患者の安全性の考察に、海外文献データを利用することの妥当性 52
2.5.5.3.2.3　海外文献を用いた、国内小児 CTX 患者の安全性の考察 52
2.5.5.3.3　特別な患者集団 52
2.5.5.4　安全性のまとめ 53
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1　治療の背景 54
2.5.6.1.1　疾患又は症状 54
2.5.6.1.2　現行の治療 54
2.5.6.2　ベネフィット 54
2.5.6.3　リスク 55
2.5.6.3.1　本剤のリスク 55
2.5.6.3.2　その他のリスク 55
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 57
2.5.6.4.1　ベネフィット・リスク評価 57
2.5.6.4.2　添付文書（案）の記載内容 57
2.5.6.5　補遺 61
2.5.7　参考文献 61

略語・略号一覧

略語・略号	説明
ALP	Alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
CA	Cholic acid（コール酸）
CDCA	Chenodeoxycholic acid（ケノデオキシコール酸）
CTX	Cerebrotendinous xanthomatosis（脳腱黄色腫症）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry（二重エネルギーX 線吸収測定法）
EDSS	Expanded Disability Status Scale（総合障害度評価尺度）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FXR	Farnesoid X receptor（ファルネソイド X 受容体）
GLC	Gas liquid chromatography（ガス／液体クロマトグラフィー）
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A（ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A）
IBAT	Ileal bile acid transporter（回腸胆汁酸トランスポーター）
IQ	Intelligence quotient（知能指数）
ITT	Intention to treat（割り付けられた全被験者）
LCA	Lithocholic acid（リトコール酸）
LDL	Low density lipoprotein（低比重リポタンパク質）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/japanese version（ICH 国際医薬用語集日本版）
MMSE-J	Mini Mental State Examination-Japanese（精神状態短時間検査 日本語版）
MRI	Magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像）
NHS England	National Health Service England（イギリス国民保健サービス）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
QOL	Quality of life（クオリティーオブライフ）
SARA	Scale for the Assessment and Rating of Ataxia（小脳性運動失調評価法）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SP	Safety population（安全性解析対象集団）
UDCA	Ursodeoxycholic acid（ウルソデオキシコール酸）

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

FPF1011（以下、本剤）は経口の CDCA 製剤である。CDCA は一次胆汁酸であり、ヒトでは肝臓で生合成され、生体内に存在している。本剤は、薬効分類番号 399「その他の代謝性医薬品」に該当する。

2.5.1.2　予定適応症

本剤の予定している適応症は、「脳腱黄色腫症（CTX）」である。

2.5.1.3　CTX の疫学

2012 年 9 月～2015 年 8 月の 3 年間で、国内の疫学調査において 40 例の CTX 患者の存在が確認された [1)]。

一方、*CYP27A1* 遺伝子の病原性変異頻度の検討による CTX の頻度は、ヨーロッパ人で 134970～461358 人に 1 人、アフリカ人で 263222～468624 人に 1 人、アメリカ人で 71677～148914 人に 1 人、東アジア人で 64267～64712 人に 1 人、南アジア人で 36072～75601 人に 1 人と推測されている [2)]。この東アジア人の遺伝子変異頻度の推測に基づくと、国内の CTX 患者数は 1000 例以上となり、多くの未診断患者が存在する可能性がある [3)]。また、国内の疫学調査の結果では、診断までに平均で 16.5 ± 13.5 年を要しており、特に小児期の未診断例が多いと推測されている [1)]。

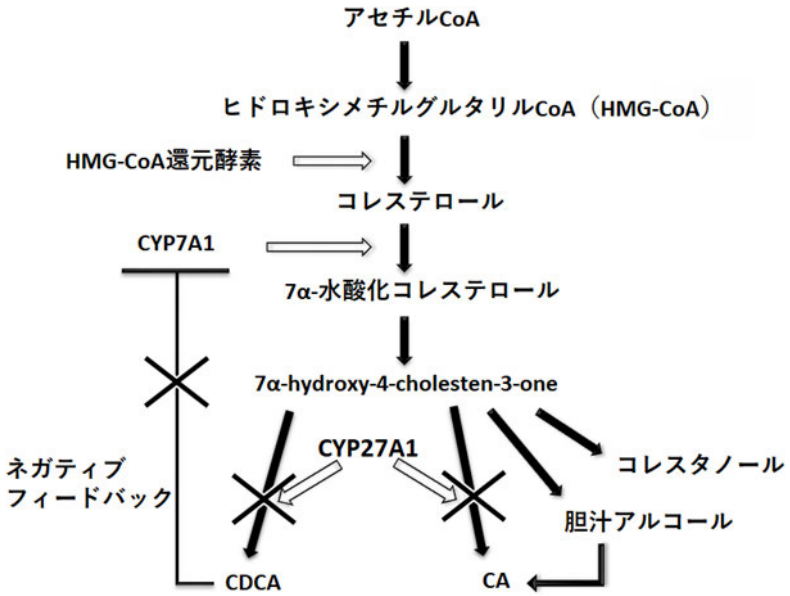
2.5.1.4　CTX の臨床的/病態生理学的側面

CTX は、*CYP27A1* 遺伝子変異による常染色体潜性の遺伝性疾患である。CTX 患者では、*CYP27A1* 遺伝子変異による 27-水酸化酵素（CYP27A1）の欠損により、胆汁酸合成障害が引き起こされ、一次胆汁酸である CDCA の著減、血清コレスタノール及び胆汁アルコールの増加などの生化学的所見が認められる。また、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、*CYP27A1* 遺伝子変異による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［図 2.5.1-1］[3)]。

CTX の症状としては、新生児期の黄疸・胆汁うっ滞、幼児期発症の慢性的な下痢、若年性白内障、腱黄色腫、若年性動脈硬化症、骨粗鬆症などの全身症状と、知的障害、痙性対麻

痺、小脳失調、錐体外路症状、てんかん、末梢神経障害などの多彩な精神・神経症状が認められる[1),3)-6)]。

図 2.5.1-1　CTX 患者における胆汁酸合成障害[a)]



2.5.1.5　CTX に対する CDCA の作用機序

CTX では、CDCA を補充することで、コレステロール 7α-水酸化酵素（CYP7A1）へのネガティブフィードバックが正常化し、血清コレスタノールの増加などの生化学的所見が改善する。その結果として、組織へのコレスタノールの蓄積が抑制される[3)]。CTX による臓器障害は不可逆的であるが、CDCA 投与により、症状の進行の抑制及び発症の予防ができ[7),8)]、外在化症状、認知機能障害、及び神経生理学的な所見が臨床的に改善したと報告されている[7),9)]。

2.5.1.6　国内における既存治療法の課題と CTX の治療上の問題点、及び本剤の必要性

CTX の一般的な症状を［2.5.1.4］に示した。CTX では、新生児～乳児期に肝不全や胆汁うっ滞で死亡する場合があり[10),11)]、小児期以降は、精神・神経症状の重症度が患者の QOL を大きく左右する[3)]。また、若年性動脈硬化症及び心血管病変は、成人以降に致死的なイベントとなりうる[12)]。

a) 脳腱黄色腫症診療ガイドライン 2018[3)] の図 1 からの改編

CTX の治療は、*CYP27A1* 遺伝子変異に起因する胆汁酸合成障害によって著減している CDCA の補充療法が中心となる[3)]。国内では、胆石症に対して製造販売承認されている CDCA 製剤（チノカプセル 125）が、CTX 患者に対して適応外使用されている。

その他の CTX の治療法として、HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び LDL-アフェレーシスが知られている[3)]。HMG-CoA 還元酵素阻害剤（国内では CTX の適応未取得）は、コレステロールの生合成を抑制することで、その代謝物であるコレスタノールの産生も抑制する可能性が高く、国内外で CDCA との併用により CTX の治療にも用いられているが、HMG-CoA 還元酵素阻害剤単独の有効性に関しての評価は一定していない[3)]。LDL-アフェレーシス（国内では CTX の保険適応外）は、CTX 患者の血清コレスタノールの低下作用が認められるが[3)]、LDL-アフェレーシス実施 2 週間後には血清コレスタノールは前値に戻ってしまうとの報告もある[13)]。

国内では、CTX の適応を持つと考えられる治療薬として、コール酸（以下、CA）（適応症：先天性胆汁酸代謝異常症）がある。しかしながら、国内の治験では、CTX 患者の CA 投与例はなく、国内の CTX 診療ガイドラインでも CA は CTX の治療法に取り上げられていない[3)]。また、海外の文献では、CTX 患者に対し、CA は非神経学的症状にのみ有効であると報告しており[4)]、神経学的症状に対する有効性は不明である。さらに、NHS England が発出した先天性胆汁酸代謝異常症の治療に関する報告書では、「CA は CTX の第一選択薬ではなく、CDCA の忍容性又は有効性に問題がある場合のみ CA を使用できる」と報告している[14)]。

以上、CDCA 以外の治療法は、CTX 患者に対する効果が限定的であり、CA を除き、CTX の適応がない。一方、CDCA は CTX の第一選択薬と考えられ、国内において、CDCA 製剤の CTX の適応取得が強く望まれている[15)]。

2.5.1.7　海外の CDCA 含有製剤の承認及び販売状況

本剤の海外における開発及び承認はない。

欧州（EU、英国、スイス）、イスラエル、及びチリでは、CTX を効能・効果として CDCA 製剤が製造販売承認を受けている［商品名：Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg hard capsules（欧州及びイスラエル）、SIXQUEN CAPSULAS 250 mg（チリ）］。また、米国では、CDCA 製剤が「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」を効能・効果として製造販売承認を受けており、CTX に対しては適応外使用されているが、CTX を効能・効果とする承認取得を目的とした第 III 相試験が 2020 年 1 月より実施されている（治験実施者：Mirum Pharmaceuticals, Inc.）[16)]。

なお、上記海外の CDCA 製剤と本剤は、有効成分は同一であるが、別製剤である。

2.5.1.8 臨床開発計画

2.5.1.8.1 臨床開発計画

CTX に対する CDCA 補充療法は、日本神経治療学会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に要望書が提出され、2017 年 5 月に開催された同会議での検討を経て、20[redacted] 年[redacted] 月に厚生労働省から申請者に開発要請があったものである。なお、当該開発要請は成人 CTX 患者のみを対象としていたが、CTX は遺伝性疾患であり、早期診断・早期治療が求められていること[3)]、EU の CDCA 製剤（適応：CTX）は小児の適応も取得していることから[17)]、本剤の開発の対象に小児 CTX 患者も含めることとした。なお、開発対象に小児 CTX 患者を含めることについては、開発要望元の日本神経治療学会より了承を得ている。

開発要請を受けた後、申請者は、PMDA と対面助言［[redacted]相談[redacted]（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）］を実施の上、CTX を対象とした本剤の国内第 III 相試験（FPF1011-03-01 試験：以下、国内第 III 相試験）を計画した。

2.5.1.8.1.1 開発製剤

［2.5.1.8.1］に示したとおり、本剤の開発の対象には、成人 CTX 患者のみならず、小児 CTX 患者も含めたことから、本剤は、成人及び小児どちらでも服用しやすいミニタブレット製剤とした。また、CDCA は苦みが強いことから、苦みをマスクするために、本剤はフィルムコーティング錠とした。

開発製剤については、PMDA の助言を受け、実施医療機関（時期により、候補医療機関も含む）を対象に、3 回の意見聴取を行った。実施医療機関の医師・薬剤師・治験コーディネーターからの意見聴取結果より、本剤の剤形は、医療現場に受け入れ可能であると総合的に判断した。意見聴取結果を以下に示す。

1) 第 1 回意見聴取（実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）[18)]
医師及び薬剤師を対象に、ミニタブレット製剤の取扱いについて意見聴取を行った。
その結果、「薬剤部（薬局）での取扱い」では、90%以上の薬剤師より「本剤の調剤及び箱の保管を支障なくできる」との回答を得た。
また、「患者による取扱い」では、80%以上の医師及び薬剤師より「成人患者は本剤の包装を問題なく取り扱える」との回答を得た。また、80%以上の医師及び薬剤師より「成人患者は本剤を支障なく服用できる」との回答を得た。

2) 第 2 回意見聴取（実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）[19)]
医師及び薬剤師を対象に、チノカプセル 125（カプセル剤）から本剤（ミニタブレット製剤）への切り替えについて意見聴取を行った。
その結果、100%の医師及び薬剤師より「本剤が市販された際に、CTX 治療薬の剤形がカプセル剤からミニタブレット製剤に切り替わることについては、受け入れ可能」との回答を得た。

3) 第 3 回意見聴取（実施期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）[20)]

医師及び治験コーディネーターより、本剤の服用のしやすさ及び包装（スティック包装）の取り扱いやすさに対する患者の意見を聴取した。
その結果、100%の医師及び治験コーディネーターより「本剤を問題なく飲み込めると被験者が述べていた」との回答を得た。
なお、本剤の包装については、「取扱いに支障がないと被験者が述べていた」が 43%、「取扱いづらいと被験者が述べていた」が 50%であった。後者の理由としては、本剤がスティック（一次包装）内部に引っかかることなどが挙げられた。

2.5.1.8.1.2　臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを［表 2.5.1-1］に示した。評価資料は CTX 患者を対象とした国内第 III 相試験とし、CTX 患者に対し CDCA を投与した国内外の公表論文、及びチノカプセル 125 の製造販売承認申請にあたり実施された二重盲検比較試験、オープン試験、並びに市販後の再審査のために実施された使用成績調査を参考資料とした。

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ

区分	試験/文献	目的	試験デザイン	対象	使用製剤 用法用量 投与期間	被験者数（人）	参照 CTD パート（M2）
評価資料	FPF1011-03-01 試験 （国内第 III 相試験）	有効性 安全性	多施設共同オープン	CTX 成人 小児	FPF1011 成人：750 mg/日 小児：15 mg/kg/日 1 日 3 回経口投与 52 週間	15（成人 15、小児 0）	［2.5.4、2.5.5、2.7.3、2.7.4、2.7.6］
参考資料	国内成人文献	有効性 安全性	症例報告	CTX 成人	CDCA 製剤 －	－	［2.5.4、2.5.5］
	海外小児文献	有効性 安全性	症例報告	CTX 小児	CDCA 製剤 －	－	［2.5.4、2.5.5］
	試験 1[21)]	安全性	二重盲検比較試験	胆石症	CDCA 製剤 10~15 mg/kg/日 6 カ月	30（実薬 15、プラセボ 15）	［2.5.5、2.7.4、2.7.6］
	試験 2[22)]	安全性	二重盲検比較試験	胆石症	CDCA 製剤 375 mg/日 6 カ月	65（CDCA 34、UDCA 31）	［2.5.5、2.7.4、2.7.6］
	試験 3[23)]	安全性	オープン試験	胆石症	CDCA 製剤 12～15 mg/kg/日 5~17 カ月	13	［2.5.5、2.7.4、2.7.6］

表 2.5.1-1　臨床データパッケージ（続き）

区分	試験/文献	目的	試験デザイン	対象	治験薬 用法用量 投与期間	被験者数	参照 CTD パート（M2）
参考資料	試験 4[24)]	安全性	オープン試験	胆石症	CDCA 製剤 375 mg/日又は 625 mg/日 0.5~10 カ月	10	［2.5.5、2.7.4、2.7.6］
	試験 5[25),26)]	安全性	オープン試験	胆石症	CDCA 製剤 375 mg/日又は 750 mg/日 0.25~15 カ月	31	［2.5.5、2.7.4、2.7.6］
	試験 6[27)]	安全性	オープン試験	胆石症	CDCA 製剤 375 mg/日 3 カ月	1	［2.5.5、2.7.4、2.7.6］
	試験 7[26)]	安全性	オープン試験	胆石症	CDCA 製剤 375 mg/日 6 カ月	2	［2.5.5、2.7.4、2.7.6］
	試験 8[26)]	安全性	オープン試験	胆石症	CDCA 製剤 375 mg/日 6~8 カ月	4	［2.5.5、2.7.4、2.7.6］
	試験 9[28)]	安全性	使用成績調査	胆石症	チノカプセル 125 125~750 mg/日 180 日未満、180～360 日、360 日以上	1262	［2.5.5、2.7.4、2.7.6］

2.5.1.8.2　治験デザインと治験の実施

国内第 III 相試験の対象疾患である CTX は、国内で実施された疫学調査で 40 例のみ確認された希少疾病であるため[1)]、国内の症例数が非常に少なく、二重盲検試験を実施するための症例数を確保できない。また、CTX は、一旦重篤な精神・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り、神経症状が進行していく疾患であるため[3)]、プラセボの投与は倫理的に問題がある。さらに、国内第 III 相試験の計画時に使用可能な CTX 治療薬が国内において承認されていなかったことから、実薬対照の設定が困難であった。

以上を踏まえ、国内第 III 相試験の治験デザインはオープン試験とした。なお、オープン試験でも主要評価項目の血清コレスタノール濃度を治験薬の投与前後で確認することにより、十分有効性の評価が可能と考えた。

また、前述のとおり、国内にはごく少数の CTX 患者しかおらず、判明している CTX 患者の多くは、既に市販の CDCA 製剤を適用外使用している。CTX は神経症状が進行していく疾患であることを考慮すると、当該 CTX 患者に対して治験開始前に CDCA 製剤をウォッシュアウトし治験に参加させることは倫理的に問題があると考えられること、CTX 診断時の血清コレスタノール濃度（CDCA 製剤による治療前）のデータを収集することで、市販 CDCA 製剤からの切り替え患者（切り替え症例）でも本剤の有効性の評価が可能と考えたことから、市販の CDCA 製剤未投与の CTX 患者（新規症例）だけではなく、切り替え症例も国内第 III 相試験の対象とした。

国内第 III 相試験の治験デザインに関連する、前記対面助言（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）における PMDA からの助言及び申請者の対応を以下に示す。

- PMDA より「[redacted]」との助言を受け、申請者は、[redacted]することとした。
- PMDA より「目標症例数について、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、最大限努めること。[redacted]」との助言を受け、申請者は、国内第 III 相試験において、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努めた。また、[redacted]、試験を実施することとした。

以上を踏まえ、成人及び小児の CTX 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価するため、多施設共同オープン試験（国内第 III 相試験）を実施した。国内第 III 相試験は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則を遵守し、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」及び関連通知を遵守して実施した。

国内第 III 相試験の概要を［2.5.4.2］に示した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

CDCA は、腸管循環を繰り返しながら肝胆道系及び消化管において作用を示す生体内物質であることから、血中 CDCA は必ずしも投与された CDCA を反映しないと考えられる。したがって、本剤のバイオアベイラビリティに関する試験は実施していない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤では、臨床薬理試験を実施していない（[2.7.2］参照）。参考として、文献より得られた CDCA の薬物動態及び薬力学に関して考察した内容を［2.5.3.1］及び［2.5.3.2］に示す。

2.5.3.1 臨床薬物動態

1） 吸収

ヒトにおいて、CDCA は、腸管より速やかに吸収され、大部分が肝臓に取り込まれると考えられている[29)]。健康成人男性 5 例に CDCA 製剤 2 カプセル（CDCA として 250 mg）を単回経口投与し、血清中の CDCA 未変化体濃度を GLC で測定したところ、投与後 1 時間目は約 20 μg/mL であり、投与後 4 時間目の血清中濃度は投与前の血清中濃度とほぼ同じであった[30)]。なお、食事による CDCA の吸収率の低下は認められなかった[29)]。

2） 分布

CDCA のタンパク結合率については、ヒトにおける血清アルブミン結合率が 98.5%であり、高い結合率を示した[31)]。

ヒトにおいて、投与した CDCA の大部分が、肝胆道系及び消化管に分布する。血中濃度は、胆汁中濃度と比べて遥かに低い[32)-34)]。

3） 代謝

ヒトにおいて、CDCA は肝臓でグリシン抱合、タウリン抱合、グルクロン酸抱合、及び硫酸抱合を受け、胆汁中に移行し、その後小腸に分泌され、その大部分が再吸収されて腸肝循環を繰り返す。小腸で再吸収されず大腸に到達した CDCA の一部は、腸内細菌により二次胆汁酸に代謝される[34),35)]。

CDCA の主要な代謝物は、腸管で 7α-脱水酸化を受けて生じる LCA、7β-水酸基を持つエピマーである UDCA、加えてそれぞれが肝臓で抱合を受けて生じるグリシン抱合型、タ

ウリン抱合型、グルクロン酸抱合型、及び硫酸抱合型胆汁酸である。

4）排泄

ヒトでは、CDCA 又は LCA として主に糞中へ排泄されるが、グルクロン酸抱合された CDCA は、尿中に排泄されやすくなり、硫酸抱合された CDCA は、糞中及び尿中に排泄されやすくなる[34),36),38)]。

5）薬物動態学的相互作用

陰イオン交換樹脂は腸管で胆汁酸アニオンと結合するため、CDCA の腸管吸収が阻害されるおそれがある[39),40)]。

制酸剤等に含まれるアルミニウムイオンは胆汁酸とキレートを形成して吸着するため、CDCA の腸管吸収が阻害される可能性がある[39),40)]。

IBAT 阻害薬は回腸で胆汁酸の腸管吸収を担う IBAT を阻害するため、CDCA の腸管吸収が阻害される可能性がある[41)]。

スルホニル尿素系経口糖尿病薬など血漿タンパク結合率の高い薬剤と CDCA を併用することで、併用薬の血漿タンパク非結合型濃度が増加するおそれがある（動物試験にて、CDCA とトルブタミドを併用することで、トルブタミドの血漿タンパク非結合型の比率が上昇したとの報告があるため）[42)]。

2.5.3.2　臨床薬力学

薬力学的相互作用が想定される薬物としては、CDCA によるネガティブフィードバックに関係する酵素へ作用する薬物が挙げられる。HMG-CoA 還元酵素を阻害する HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、コレステロールの生合成を抑制することで、CDCA の CTX 治療効果を増強することが考えられ、HMG-CoA 還元酵素の発現を増強するシクロスポリン等並びに HMG-CoA 還元酵素及び CYP7A1 の活性を上昇させるフェノバルビタールは、CDCA の CTX 治療効果を減弱する可能性がある[43)]。

なお、CTX に対する CDCA の用量反応関係を検討した文献は存在しなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 評価資料及び参考資料

本剤の有効性評価においては、CTX 患者を対象とした国内第 III 相試験（FPF1011-03-01 試験）の成績を評価資料とした。また、国内の成人 CTX 患者（18 歳以上）及び海外の小児 CTX 患者（18 歳未満）の文献を参考資料とした。

2.5.4.2 FPF1011-03-01 試験（評価資料）

CTX 患者を対象とし、本剤長期投与における有効性及び安全性を、多施設共同オープン試験で検討した。

市販の CDCA 製剤を未投与の患者（新規症例）は、観察期（同意取得時から治験薬投与開始前までの期間）に市販の CDCA 製剤を投与せず、本剤を投与した。一方、市販の CDCA 製剤から切り替えて本剤を投与する患者（切り替え症例）は、観察期に市販の CDCA 製剤を 12 週間投与した後、本剤を投与した。

2.5.4.2.1 投与量及び投与方法

1） 成人コホート（18 歳以上）

（1） 新規症例

a） 観察期

市販の CDCA 製剤は投与しない。

b） 治療期

本剤を 1 日 3 回、52 週間経口投与する。

本剤を 250 mg/日で投与開始し、2 週ごとに、500 mg/日、750 mg/日と漸増する。漸増後、750 mg/日で投与継続する（最大 1000 mg/日）。

（2） 切り替え症例

a） 観察期

市販の CDCA 製剤を 1 日 3 回、12 週間経口投与する。観察期開始前から治験薬投与開始前まで、市販の CDCA 製剤の投与量を変更しない。

b） 治療期

本剤を 1 日 3 回、52 週間経口投与する。

本剤を切り替え前の市販の CDCA 製剤と同量で投与開始する。

市販の CDCA 製剤の投与量が 500 mg/日未満の場合、2 週ごとに、500 mg/日、750 mg/日と漸増する。漸増後、750 mg/日で投与継続する（最大 1000 mg/日）。

市販の CDCA 製剤の投与量が 500 mg/日以上 750 mg/日未満の場合、2 週後に、750 mg/日へ漸増する。漸増後、750 mg/日で投与継続する（最大 1000 mg/日）。

市販の CDCA 製剤の投与量が 750 mg/日以上の場合、当該投与量で投与継続する

（最大 1000 mg/日）。

2） 小児コホート（18 歳未満）

（1） 新規症例

a） 観察期

市販の CDCA 製剤は投与しない。

b） 治療期

本剤を 1 日 3 回、52 週間経口投与する。

本剤を 5 mg/kg/日（最大 250 mg/日）で投与開始し、2 週ごとに、10 mg/kg/日（最大 500 mg/日）、15 mg/kg/日（最大 750 mg/日）と漸増する。漸増後、15 mg/kg/日で投与継続する（最大 750 mg/日）。

（2） 切り替え症例

a） 観察期

市販の CDCA 製剤を 1 日 3 回、12 週間経口投与する。観察期開始前から治験薬投与開始前まで、市販の CDCA 製剤の投与量を変更しない。

b） 治療期

本剤を 1 日 3 回、52 週間経口投与する。

本剤を切り替え前の市販の CDCA 製剤と同量で投与開始する。

市販の CDCA 製剤の投与量が 10 mg/kg/日未満の場合、2 週ごとに、10 mg/kg/日（最大 500 mg/日）、15 mg/kg/日（最大 750 mg/日）と漸増する。漸増後、15 mg/kg/日で投与継続する（最大 750 mg/日）。

市販の CDCA 製剤の投与量が 10 mg/kg/日以上 15 mg/kg/日未満の場合、2 週後に、15 mg/kg/日（最大 750 mg/日）へ漸増する。漸増後、15 mg/kg/日で投与継続する（最大 750 mg/日）。

市販の CDCA 製剤の投与量が 15 mg/kg/日以上の場合、当該投与量で投与継続する（最大 750 mg/日）。

2.5.4.2.2 有効性評価項目

国内第 III 相試験の有効性評価項目を以下に示す。

1） 主要評価項目

血清コレスタノール濃度

2） 副次評価項目

- MMSE-J（18 歳未満及び 85 歳を超える被験者では実施しない）
- Rankin Scale
- MRI（脳・脊髄）
- 骨密度（DXA 法）（小児コホートでは実施しない）
- CTX に関連する疾患又は症状

【主要評価項目の適切性】

CTX 患者では *CYP27A1* 遺伝子変異により胆汁酸合成経路上の CYP27A1 活性が著減する。その結果、CDCA 合成能が低下し血中コレスタノール濃度が上昇する。CDCA の低下は、FXR を介した胆汁酸合成の律速酵素である CYP7A1 へのネガティブフィードバックの低下をきたし、血中コレスタノール濃度は更に上昇する。上昇したコレスタノールは脳、脊髄、腱、水晶体、血管などの全身臓器に蓄積し、様々な臓器障害を惹起する。

血清コレスタノール濃度は、CTX 診療ガイドライン[3)] に記載されているように、診断基準の生化学的検査所見および治療効果判定の指標とされており、また上昇したコレスタノールの蓄積が多くの臓器障害の原因と考えられている。CTX 患者の血清コレスタノール濃度を低下させることで、コレスタノールの組織への蓄積の抑制による症状の進行抑制および改善が期待できることから、主要評価項目として血清コレスタノール濃度が適切であると考えた。

2.5.4.2.3　対象患者の選択

国内第 III 相試験の選択基準及び除外基準を国内第 III 相試験 治験総括報告書［9.3.1］及び［9.3.2］に示す。成人コホートと小児コホートでは、同意取得及び年齢に関わる基準が異なる。

2.5.4.2.4　試験対象集団

国内第 III 相試験では 15 例の被験者から同意取得し、全て成人患者（成人コホート）であった。

同意取得された 15 例（新規症例 3 例、切り替え症例 12 例）全例が組み入れ基準を満たし登録され、治験薬が投与された。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、及び安全性の解析対象集団である SP では、いずれも同意取得された 15 例全てを採用した。そのうち、中止例は 2 例（新規症例 0 例、切り替え症例 2 例）であった。中止理由は、「代諾者による拒否若しくは自由意思による同意の撤回」が 1 例、「その他、治験の継続が適当でないと治験責任医師等が判断した」が 1 例であった。

被験者の性別は、ITT 15 例中男性 10 例（66.7%）、女性 5 例（33.3%）であった。年齢（平均値 ± SD）は、同意取得時 47.5 ± 8.2 歳、診断時 37.0 ± 9.6 歳であった。病型は、ITT 15 例中、古典型 11 例（73.3%）、脊髄型 3 例（20.0%）、非神経型 1 例（6.7%）であった。

国内第 III 相試験の被験者の人口統計学的特性（抜粋）及び国内の疫学調査[1)] の対象となった CTX 患者の人口統計学的特性を［表 2.5.4-1］に示す。国内第 III 相試験と疫学調査とでは、男女の割合に違いが認められたものの、その他の特性では大きな違いは認められなかった。したがって、本申請データの患者集団と市販後に使用が予想される患者集団に大きな差はないと考える。

表 2.5.4-1 国内第 III 相試験の被験者の人口統計学的特性（抜粋）及び国内の疫学調査の対象となった CTX 患者の人口統計学的特性

	性別（例）	診断時年齢（歳）	発症時年齢（歳）
国内第 III 相試験 (n = 15)	男性 10、女性 5	37.0 ± 9.6	23.7 ± 15.3
疫学調査(n = 40)	男性 20、女性 20	41.0 ± 11.6	24.5 ± 13.6

平均値 ± SD

	病型（例）			血清コレスタノール濃度（μg/mL）
	古典型	脊髄型	非神経型	
国内第 III 相試験 (n = 15)	11	3	1	22.25 ± 12.66
疫学調査(n = 40)	30	6	4	21.1 ± 10.5

平均値 ± SD

2.5.4.2.5 有効性評価の要約

1） 主要評価項目

血清コレスタノール濃度について、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。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。

したがって、本剤の投与により、血清コレスタノール濃度の低下又は低値の維持が認められたことから、CTX 患者において、本剤投与による有効性が示唆された。

2） 副次的評価項目

MMSE-J の合計点は、被験者全体では、治験薬投与期間を通して治験薬投与開始前と同程度であった。新規症例と切り替え症例で大きな差はなかった。

Rankin Scale の評価は、被験者全体では、治験薬投与開始前と比して、改善した被験者が 2 例、一時的に悪化した後に治験薬投与開始前と同じ評価へ回復した被験者が 1 例であり、その他の被験者では治験薬投与期間を通して不変であった。新規症例と切り替え症例で大きな差はなかった。

MRI（脳・脊髄）の評価は、被験者全体では、治験薬投与期間を通して不変であり、治験薬投与開始前と比して悪化は認められなかった。新規症例と切り替え症例で大きな差はなかった。

骨密度（DXA 法）は、被験者全体では、治験薬投与期間を通して治験薬投与開始前と同程度であり、骨粗鬆症が新たに発現又は悪化した被験者はいなかった。新規症例と切り替え症例で大きな差はなかった。

CTX に関連する疾患又は症状は、被験者全体では、治験薬投与期間を通して慢性の下痢の改善が 1 例、小脳失調の悪化が 1 例であったことを除き、その他の被験者において CTX に関連する疾患又は症状の新たな出現及び消失がなく、各症状の程度も不変であった。新規症例と切り替え症例で大きな差はなかった。

3） 効果の持続性

以下に示す理由により、本剤は、効果の持続性を示すことが示唆された。また、本剤の連続投与で効果の減弱は認められなかった。

- 新規症例（3 例）では、本剤の投与により、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（投与期間：365.0 ± 0.0 日（平均値 ± SD））まで低値を維持した。
- 切り替え症例（12 例）では、治験薬投与開始前に 6 カ月以上市販の CDCA 製剤を投与しており、うち 11 例では、1 年以上市販の CDCA 製剤を投与していた（[表 16.2-8] 及び [表 16.2-14] 参照）。市販の CDCA 製剤の投与により、切り替え症例（12 例）では、CTX 診断時より市販の CDCA 製剤の投与下（国内第 III 相試験の市販の CDCA 製剤の投与期間：84.9 ± 5.6 日（平均値 ± SD））で血清コレスタノール濃度が低下していたが、本剤の投与に切り替えた後も、治験薬投与期間（336.9 ± 84.9 日（平均値 ± SD））を通して血清コレスタノール濃度は低値を維持した。
- 国内 CTX 患者に CDCA を投与した報告（文献）のうち、CDCA を 6 カ月以上投与した症例は 15 例であり、15 例全例で、CDCA 投与前と比較して、血清コレスタノール濃度の低下が認められた（[表 2.5.4-2] 参照）。

2.5.4.3 有効性に関する文献情報（参考資料）

2.5.4.3.1 成人 CTX 患者の有効性

成人（18 歳以上）の有効性及び CDCA 投与量について記載している国内の文献の一覧を [表 2.5.4-2] に示した［検索式：”cerebrotendinous xanthomatosis” and ”chenodeoxycholic acid”（database；医中誌, Embase, MEDLINE）］。

国内において、CTX に対する CDCA 製剤による治療は 30 年以上にわたって行われていることから、CDCA の有効性に関する国内文献（21 報 28 例）の情報を提示することは有用と考え、本項に文献より得られた情報を示す。

［表 2.5.4-2］より、CDCA 投与によりコレスタノール濃度低下を示す CTX 患者が多く、その他、個々の症例により発現している症状は異なるが、腱黄色腫の縮小、精神・神経症状

の改善、脳波の改善、下痢の改善などが認められた症例もあったことから、国内成人 CTX 患者に対する CDCA の有効性が示唆された。

表 2.5.4-2　成人 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している国内の文献の一覧

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清コレスタノール濃度（μg/mL）	その他
1	35 歳男性 [44),45)]	300 mg/日	42.10（投与開始前）→8.18（投与開始 6 カ月後）	・神経症状の進行は認められなかった。
2	36 歳男性 [44),45)]	300 mg/日	28.14（投与開始前）→8.13（投与開始 22 カ月後）	・神経症状の進行は認められなかった。 ・腱黄色腫の退縮が認められた。
3	37 歳男性 [44),45)]	300 mg/日	19.95（投与開始前）→5.65（投与開始 20 カ月後）	・神経症状の進行は認められなかった。 ・腱黄色腫の退縮が認められた。
4	39 歳男性 [44),45)]	300 mg/日	29.36（投与開始前）→14.32（投与開始 20 カ月後）	・神経症状の軽度改善及び脳波異常の改善が認められた。
5	48 歳男性 [44),45)]	300 mg/日	17.04（投与開始前）→4.15（投与開始 49 カ月後）	・神経症状の軽度改善が認められた。
6	50 歳男性 [44),45)]	300 mg/日	45.06（投与開始前）→20.98（投与開始 19 カ月後）	・神経症状の軽度改善及び脳波異常の改善が認められた。 ・腱黄色腫の退縮が認められた。
7	20 歳女性 [46)]	300~400 mg/日	23.8（投与開始前）→記載なし	・錐体路症状、及び脳波の棘徐波の軽減、視覚誘発電位及び滑動性追従運動の軽快が認められた。
8	42 歳男性 [47)]	600 mg/日	13.0（投与開始前）→5.9（投与開始 3 カ月後）	・知能検査スコアの改善、神経症状の軽減が認められた。
9	56 歳男性 [48)]	300 mg/日	26.6（投与開始前）→19.7（投与開始約 1 年後）	・小脳症状等の運動機能改善は認められなかった。
10	65 歳男性 [49)]	600 mg/日	記載なし	・脳波異常、認知症スコア及び運動機能の改善が認められた。
11	67 歳男性 [49)]	600 mg/日	記載なし	・脳波異常、認知症スコア及び運動機能の改善が認められた。
12	24 歳男性 [13)]	400 mg/日	記載なし	・見当識障害・痙攣の軽減、運動機能の改善が認められた。
13	31 歳男性 [13)]	200~600 mg/日	記載なし	・神経症状の軽度軽減が認められた。
14	51 歳女性 [50)]	記載なし	11.2（投与開始前）→7.2（投与開始 8 カ月後）	記載なし
15	49 歳男性 [51)]	300 mg/日	11.4（投与開始前）→4.9（投与開始約 1 年後）	記載なし

表 2.5.4-2　成人 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している国内の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清コレスタノール濃度（μg/mL）	その他
16	34 歳男性 [52]	記載なし	13.6（投与開始前）→5.7（投与期間不明）	・黄色腫の縮小効果は不明瞭だった。
17	53 歳女性 [53]	記載なし	記載なし	・MMSE が 21 点（投与開始前）→25 点（投与開始約半年後）と軽度改善が認められた。 ・腫瘍の大きさに変化は認められなかった。
18	45 歳女性 [54]	375 mg/日	5.8（投与開始前）→2.9（投与期間不明）	記載なし
19	42 歳男性 [55]	250~500 mg/日	31.2（投与開始前）→6.1（投与開始約 1 カ月後）	・運動機能、嚥下機能、認知機能の改善、及び腱黄色腫の縮小が認められた。
20	47 歳男性 [56]	750 mg/日	35.6（投与開始前）→4.1（投与開始約 1 年後）	・臨床症状・所見の悪化は認められなかった。
21	42 歳女性 [57]	記載なし	記載なし	・低下した記銘力の回復は認められなかった。
22	50 歳女性 [58]	500 mg/日	25.2（投与開始前）→7.8（投与開始 6 カ月後）→4.5（投与開始 12 カ月後）→5.4（投与開始 18 カ月後）	・外科的切除した腱黄色腫の再発抑制が認められた。
23	53 歳女性 [59]	375 mg/日	23（投与開始前）→12（投与開始約 6 カ月後）	・認知機能の軽度改善が認められた。
24	43 歳女性 [60]	625 mg/日	27.6（投与開始前）→5.0（投与開始約 1 年後）	・歩行障害の軽度改善が認められた。
25	61 歳男性 [61]	125~250 mg/日	14.1（投与開始前）→9.1（投与開始 21 日後）	記載なし
26	48 歳男性 [62]	記載なし	記載なし	・症状の変化は認められず、小脳性失調歩行症状は依然として残留が認められた。

表 2.5.4-2　成人 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している国内の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清コレスタノール濃度（μg/mL）	その他
27	30 歳女性 [63]	15 mg/kg/日	33.6（投与開始前）→<5 *（投与開始約 60 カ月後）	・下痢の早期の改善が認められた。 ・脳波異常の正常化が認められた。 ・IQ の改善が認められた。 ・一過性の強迫性障害以外の神経症状の発現は認められなかった。 ・MRI、骨密度に悪化は認められなかった。
28	32 歳男性 [63]	750 mg/日（15 mg/kg/日）	27.5（投与開始前）→<5 *（投与開始約 60 カ月後）	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・脳波の異常に変化は認められなかった。 ・構音障害、嚥下障害、痙性対麻痺などの精神神経症状は悪化が認められた。 ・MRI では、小脳において進行性の信号異常とびまん性脳萎縮が認められた。

*文献からの読み取り値

2.5.4.3.2　小児 CTX 患者の有効性

国内第 III 相試験は、小児 CTX 患者（18 歳未満）も登録可能な試験デザインであったが、登録期限を当初の予定より [redacted] 年 [redacted] カ月延長し、結果、2 年 6 カ月の登録期間を設け、疾患の関連学会を通じての CTX の啓発活動を行うなど、小児患者の組み入れについて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。

また、国内の小児 CTX 患者（18 歳未満）に関する文献報告が存在しないことから、国内小児 CTX 患者に対する本剤の有効性については、海外小児 CTX 患者に関する文献を用いて考察した。

なお、学術集会でのポスター発表レベルではあるが、国内小児 CTX 患者の報告が 1 例のみ存在している[64]。CTX と診断された 14 歳女性の症例報告であり、CDCA 投与後（投与量の記載なし）、コレスタノールの低下（23.9 μg/mL→3.4 μg/mL）、両手指の振戦の消失、及び IQ の改善（49→67）が認められていた。CDCA の有効性のみ記載されており、安全性に関して得られる情報はないが、国内小児 CTX 患者への CDCA 投与実績があることを示す貴重な症例報告である。

2.5.4.3.2.1　小児 CTX 患者の有効性に関する海外の文献

CTX は治療可能な疾患であるが、精神・神経症状が確立した後の治療による改善は限定的で、症状が進行する疾患とされている[3]。小児期に CTX と診断し治療を開始することで、治療反応性、機能予後、及び生命予後を改善することができるため、CTX の早期診断・早期治療が求められている[3),65]。

海外の文献でも、CTX の神経症状の改善・進行抑制のためには、CTX の早期診断・早期治療が重要であることが示唆されている。オランダで実施された、CTX 患者に CDCA を投与した長期フォローアップ研究（中央値 8 年間）[66] では、比較的若い「24 歳以前」に CTX と診断され、CDCA の治療を開始した症例のうち、服薬コンプライアンスが良好な症例（19 例）は、全例で血清コレスタノール濃度が低下、かつ神経症状の消失又は進行抑制を認めたと報告されている。一方、「24 歳以降」に CTX と診断され治療を開始した症例のうち、服薬コンプライアンスが良好な症例（24 例）は、血清コレスタノール濃度が低下したにも関わらず、61%が進行性の神経機能の低下を呈した。また、イスラエルにおいて、1 家系 4 症例の CTX 患者に CDCA を投与した 14 年間のフォローアップに関する調査[8] では、CTX の早期診断・早期治療を受け、良好な長期経過を示した姉妹例 2 例（診断時 7 歳、2 歳）と、症状が進行してから診断・治療を受け、十分な QOL の改善が得られなかった兄弟例 2 例（診断時 27 歳、16 歳）が報告されている。

このように、小児 CTX 患者の発見が困難な状況にある国内とは異なり、海外では比較的多くの小児 CTX 患者が診断・治療され、コレスタノール濃度の低下に加え、症状の消失又は進行抑制などが認められている。したがって、海外小児 CTX 患者の文献情報を提示することは有益であると考え、小児 CTX 患者（18 歳未満）の有効性及び CDCA 投与量について記載し

ている海外の文献の一覧を［表 2.5.4-3］に示した［検索式：”cerebrotendinous xanthomatosis” and ”chenodeoxycholic acid”（database：Embase, MEDLINE）］。なお、国内小児 CTX 患者に CDCA を使用した文献報告は見当たらない。

当該文献 29 報 89 例（重複例含む）中全例において、小児 CTX 患者に対し CDCA を投与した際の有効性が認められていた（悪化が認められなかった症例含む）。コレスタノール濃度が低下した旨の記載がある症例は 89 例中 55 例であり、また、小児期の CTX 患者に認められる症状[65)] のうち、下痢の改善は 31 例、知的障害・精神発達遅滞の改善は 14 例、てんかんの改善は 2 例で認められた。

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
1	13 歳女性 [67]	記載なし	記載なし	・CDCA 投与開始 1 年後、脳波の顕著な改善が認められた。
2	15 歳女性 [67]	記載なし	記載なし	・CDCA 投与開始後の 1 年間、脳波の顕著な改善が認められた。
3	17 歳女性 [68]	750 mg/日	34 μg/mL（投与開始前）→3.8 μg/mL（投与開始 2~3 年後）	記載なし
4	7 歳女性 [69]	15 mg/kg/日	17.49 μg/mL（投与開始前）→2.798 μg/mL（投与開始 2 年後）	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・well-being の劇的な改善が認められた。 ・CTX に特徴的な尿中胆汁アルコールの排泄は急激に減少し、最終的に停止した。 ＜CDCA 投与開始 1 年後＞ ・脳波の異常の消失が認められた。 ・運動年齢の遅延の安定が認められた。 ＜CDCA 投与開始 2 年以内＞ ・コレスタノール：コレステロール比の正常化が認められた。

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
5	12 歳男性 [69)]	15 mg/kg/日	24.49 μg/mL（投与開始前）→3.265 μg/mL（投与開始 2 年後）	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・well-being の劇的な改善が認められた。 ・CTX に特徴的な尿中胆汁アルコールの排泄は急激に減少し、最終的に停止した。 ＜CDCA 投与開始 1 年後＞ ・脳波の異常の消失が認められた。 ・運動年齢の遅延の安定が認められた。 ＜CDCA 投与開始 2 年以内＞ ・コレスタノール：コレステロール比の正常化が認められた。
6	7 歳女性 [70)]	15 mg/kg/日	17.6 μg/mL（投与開始前）→2.8 μg/mL（投与開始 2 年後）	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・well-being の劇的な改善が認められた。 ・尿中ペンタヒドロキシ胆汁アルコールの速やかな、かつ急速な減少が認められた。 ・運動機能の更なる低下は認められなかった。 ・IQ のわずかな改善が認められた。 ・脳波の正常化が認められた。 ・投与後の MRI にて、小脳は正常な解剖学的構造と信号強度であったことが認められた（投与前の所見は記載なし）。

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
7	12 歳男性 [70)]	15 mg/kg/日	24.6 μg/mL（投与開始前）→3.3 μg/mL（投与開始 2 年後）	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・well-being の劇的な改善が認められた。 ・尿中ペンタヒドロキシ胆汁アルコールの速やかな、かつ急速な減少が認められた。 ・運動機能の更なる低下は認められなかった。 ・IQ のわずかな改善が認められた。 ・脳波の正常化が認められた。 ・投与後の MRI にて、小脳は正常な解剖学的構造と信号強度であったことが認められた（投与前の所見は記載なし）。
8	13 歳男性 [70)]	15 mg/kg/日	22.6 μg/mL（投与開始前）→1.0 μg/mL（投与開始 2 年後）	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・well-being の劇的な改善が認められた。 ・尿中ペンタヒドロキシ胆汁アルコールの速やかな、かつ急速な減少が認められた。 ・運動発達の改善、及び震えの減少が認められた。 ・IQ のわずかな改善が認められた。 ・脳波の正常化が認められた。

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
9	17 歳女性 [70]	15 mg/kg/日	16.2 μg/mL（投与開始前）→1.7 μg/mL（投与開始 2 年後）	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・well-being の劇的な改善が認められた。 ・尿中ペンタヒドロキシ胆汁アルコールの速やかな、かつ急速な減少が認められた。 ・脳波の正常化が認められた。
10	13 歳男性 [71]	記載なし	記載なし	・CDCA を投与開始した週に、下痢の消失が認められた。 ・CDCA 投与開始 2 年後、歩行障害の改善が認められ、IQ が 70→80 となった。 ・CTX 診断から 10 年後、神経学的に安定しており（神経学的画像より）、軽度の精神遅滞はあるが神経学的に大きな変化はなかった。
11	4 歳男性 [72]	15 mg/kg/日	10.8 μg/mL（投与開始前）→6.4 μg/mL（投与開始 72 週間後）	・CDCA 投与開始 1 年後、足クローヌスの消失が認められた。 ・尿中胆汁アルコール排出、血漿胆汁酸の正常化が認められた。
12	8 歳男性 [72]	15 mg/kg/日	11.7 μg/mL（投与開始前）→5.2 μg/mL（投与開始 72 週間後）	・身長、身長体重比が標準的な値まで回復したことが認められた。 ・尿中胆汁アルコール排出、血漿胆汁酸の正常化が認められた。

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
13	2 歳女性 [8)]	750 mg/日	26.9 μg/mL（投与開始前）→4.3 μg/mL（投与開始 14 年後）	・16 歳時点で、投与前と変わらず臨床症状は認められなかった。
14	7 歳女性 [8)]	750 mg/日	36.2 μg/mL（投与開始前）→7.7 μg/mL（投与開始 14 年後）	・21 歳時点で生理的・神経学的検査、脳波、筋電図、MRI は正常であり、臨床症状は認められなかった。
15	16 歳男性 [8)]	1000 mg/日	32.1 μg/mL（投与開始前）→4.9 μg/mL（投与開始 14 年後）	・てんかん発作、錐体路症状、小脳症状の消失が認められた。 ・脳波と MRI 所見の正常化が認められた。 ・生理学的検査で、手の筋肉の萎縮、下肢に軽度の脱力、反射の低下、両側性の凹足及びアキレス腱黄色腫が認められた。 ・筋電図より、脱髄及び軸索多発性神経障害が認められた。
16	17～18 歳女性 [9)]	記載なし	記載なし	・小児の行動異常等を評価するスケール（Buss-Durke HostiIiy Inventory・Child Behavior Check List-mother・Nisonger Child Behavior Rating・Conners）の改善が認められた。 ・臨床的行動と認知機能の改善が認められた。 ・視覚的記憶、単語識別速度、読解力、情報検索力、数学的能力の大きな改善が認められた。
17	14 歳男性 [6)]	記載なし	38.09 μg/mL（投与開始前）→顕著に低下	記載なし

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
18	16 歳男性 [73]	750 mg/日	記載なし	・下痢の改善が認められた。 ・発作頻度の有意な減少が認められた。 ・尿中胆汁酸プロファイルの正常化が認められた。
19	8 歳男性 [74]	750 mg/日	記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
20	10 歳男性 [74]	750 mg/日	記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
21	10 歳女性 [74]	750 mg/日	記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
22	13 歳男性 [74]	750 mg/日	記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
23	15 歳女性 [74]	750 mg/日	記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
24	17 歳女性 [74]	750 mg/日	記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
25	13 歳男性 [75]	750 mg/日	40.9 μg/mL（投与開始前）→2.3 μg/mL（投与開始 2 年後）	・神経生理学的パラメータの改善が認められた。
26	13 歳男性 [76]	750 mg/日	13 歳男性を含む 11 症例において、有意な低下が認められた。	・13 歳男性を含む 11 症例において、平均骨密度の改善が認められた。
27	1.4 週齢女性 [77]	5~15 mg/kg/日	8.36 μg/mL（投与開始前）→1.56 μg/mL（投与開始 2.5 年後）	・成長と運動発達は正常であり、CTX の臨床・神経学的症状の発現は認められなかった。
28	13 歳男性 [78]	750 mg/日	13 歳男性を含む 19 症例において、有意な低下が認められた。	・Rankin Scale 及び EDSS スコア*の変化は認められなかった。
29	15 歳女性 [79]	750 mg/日	記載なし	・CDCA 投与開始 1 年後、所見が改善した。

*EDSS (Expanded Disability Status Scale)：0.0（神経学的に正常）～10.0（死亡）で神経学的に評価され、点数が高いほど身体機能が障害されていることを示す。

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
30	8 歳男性 [80)]	250 mg/日	28.6 μg/mL（投与開始前）→9.8 μg/mL（投与開始 1~2 カ月後）	・下痢の減少が認められた。 ・発育の改善が認められた。 ・視力の低下の継続が認められた。
31	13 歳男性 [81)]	750 mg/日	記載なし	・Rankin Scale：0（投与開始時）→0（投与後） ・EDSS スコア：0（投与開始時）→0（投与後）・MRI：T2/FLAIR 高信号（投与開始時）→T2/FLAIR 高信号（投与後）（変化なし）
32	8 カ月齢女性 [82)]	15 mg/kg/日	CDCA 投与開始後のフォロー期間である 10 年間、正常範囲内に維持された。	・経過観察中、正常な身体的・精神的発達が認められ、脳波検査、神経電図検査、脳磁気共鳴検査、神経認知検査、肝機能検査、眼科所見も正常であることが認められた。
33	9 歳男性 [83)]	500 mg/日	2.43 mg/dl（投与開始前）→0.98 mg/dl（投与開始 4～6 週間後）	記載なし
34	5 歳女性 [84)]	記載なし	記載なし	・行動障害の改善が認められた。
35	7 歳男性 [84)]	記載なし	記載なし	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・行動障害の改善が認められた。 ・認知機能の改善が認められた。
36	9 歳男性 [84)]	記載なし	記載なし	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・行動障害の改善が認められた。

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
37	10 歳男性 [84)]	記載なし	記載なし	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・行動障害の改善が認められた。 ・認知機能の改善が認められた。
38	11 歳男性 [84)]	記載なし	記載なし	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・腱黄色腫の消失が認められた。 ・行動障害の安定化が認められた。
39	12 歳男性 [84)]	記載なし	記載なし	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・フォローアップ中に、軽度運動失調の消失が認められた。 ・行動障害の安定化が認められた。
40	13 歳男性 [84)]	記載なし	記載なし	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・行動障害の改善が認められた。 ・認知機能の改善が認められた。
41	15 歳女性 [84)]	記載なし	記載なし	・下痢の速やかな消失が認められた。 ・行動障害の改善が認められた。
42	8 歳男性 [85)]	記載なし	8 歳男性を含む 14 症例において、CDCA 投与開始数カ月で正常化が認められた。	・EDSS スコア：1.0（投与開始時）→1.0（投与終了時） ・SARA スコア*：1.5（投与開始時）→1.5（投与終了時）

*SARA (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)：0～40 点で評価され、点数が高いほど運動失調が重度であることを示す。

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
43	14 歳女性 [85]	記載なし	14 歳女性を含む 14 症例において、CDCA 投与開始数カ月で正常化が認められた。	・EDSS スコア：1.0（投与開始時）→0.0（投与終了時） ・SARA スコア：4.0（投与開始時）→1.0（投与終了時）
44	17 歳女性 [85]	記載なし	17 歳女性を含む 14 症例において、CDCA 投与開始数カ月で正常化が認められた。	・EDSS スコア：0.0（投与開始時）→0.0（投与終了時）
45	7 歳 7 カ月齢男性 [86]	10 mg/kg/日	21.89 μg/mL（投与開始前）→5.46 μg/mL（投与開始 2 年 7 カ月後）	・CDCA 投与前後で、血漿 25-OHD 濃度及び骨密度に有意差は認められなかった。
46	13 歳 4 カ月齢男性 [86]	10 mg/kg/日	22.39 μg/mL（投与開始前）→6.12 μg/mL（投与開始 2 年 1 カ月後）	・CDCA 投与前後で、血漿 25-OHD 濃度及び骨密度に有意差は認められなかった。
47	16 歳 1 カ月齢女性 [86]	10 mg/kg/日	27.48 μg/mL（投与開始前）→4.99 μg/mL（投与開始 2 年 7 カ月後）	・CDCA 投与前後で、血漿 25-OHD 濃度及び骨密度に有意差は認められなかった。
48	7 歳男性 [87]	10 mg/kg/日	21.89 μg/mL（投与開始前）→2.55 μg/mL（投与開始 3 カ月後）	・振戦、認知状態の改善が認められた。 ・小脳所見、運動失調性歩行の変化は認められなかった。 ・悪化した症状は認められなかった。 ・神経学的悪化及び新たな神経学的所見は認められなかった。

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
49	11 歳女性 [87)]	10 mg/kg/日	18.41 μg/mL（投与開始前）→7.95 μg/mL（投与開始 3 カ月後）	・運動失調性歩行、振戦、認知状態の改善が認められた。 ・不変だった症状：記載なし ・悪化した症状：記載なし ・神経学的悪化及び新たな神経学的所見は認められなかった。
50	12 歳男性 [87)]	10 mg/kg/日	22.3 μg/mL（投与開始前）→6.12 μg/mL（投与開始 1 年後）	・運動失調性歩行、振戦、行動障害の改善が認められた。 ・不変だった症状：記載なし ・悪化した症状は認められなかった。 ・神経学的悪化及び新たな神経学的所見は認められなかった。
51	15 歳女性 [87)]	10 mg/kg/日	27.48 μg/mL（投与開始前）→2.83 μg/mL（投与開始 3 カ月後）	・運動失調性歩行、振戦の改善が認められた。 ・精神障害の変化は認められなかった。 ・悪化した症状は認められなかった。 ・神経学的悪化及び新たな神経学的所見は認められなかった。
52	17 歳男性 [87)]	10 mg/kg/日	19.9 μg/mL（投与開始前）→5.07 μg/mL（投与開始 1 年後）	・測定障害、運動失調性歩行の改善が認められた。 ・精神障害、振戦の変化は認められなかった。 ・悪化した症状は認められなかった。 ・神経学的悪化及び新たな神経学的所見は認められなかった。

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
53	10 日齢女性 [66]	5~15 mg/kg/日	10 日齢女性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	記載なし
54	2 歳女性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	2 歳女性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：0（投与開始時）→0（投与後） ・EDSS スコア：0（投与開始時）→0（投与後）
55	4 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	4 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：0（投与開始時）→0（投与後） ・EDSS スコア：0（投与開始時）→0（投与後）
56	5 歳女性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	5 歳女性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：1（投与開始時）→1（投与後）
57	6 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	6 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：0（投与開始時）→0（投与後） ・EDSS スコア：0（投与開始時）→0（投与後）
58	7 歳女性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	7 歳女性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→2（投与後） ・EDSS スコア：2（投与開始時）→2.5（投与後）
59	7 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	7 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→0（投与後） ・EDSS スコア：2（投与開始時）→0（投与後）
60	8 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	8 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：0（投与開始時）→0（投与後） ・EDSS スコア：0（投与開始時）→0（投与後）
61	8 歳女性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	8 歳女性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：0（投与開始時）→0（投与後） ・EDSS スコア：0（投与開始時）→0（投与後）

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
62	9 歳女性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	9 歳女性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：2（投与開始時）→2（投与後）
63	9 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	9 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：2（投与開始時）→2（投与後）
64	10 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	10 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：2（投与開始時）→2（投与後）
65	10 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	10 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：2（投与開始時）→1（投与後）
66	11 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	11 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：1（投与開始時）→1（投与後）
67	12 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	12 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：3（投与開始時）→3（投与後）
68	12 歳女性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	12 歳女性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→0（投与後） ・EDSS スコア：1（投与開始時）→0（投与後）
69	13 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	13 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→0（投与後） ・EDSS スコア：2（投与開始時）→0（投与後）
70	13 歳男性 [66]	5~15 mg/kg/日で投与開始	13 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：2（投与開始時）→1（投与後）

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
71	13 歳男性 [66)]	5~15 mg/kg/日で投与開始	13 歳男性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：2（投与開始時）→2（投与後）
72	15 歳女性 [66)]	5~15 mg/kg/日で投与開始	15 歳女性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：2（投与開始時）→1（投与後）
73	17 歳女性 [66)]	5~15 mg/kg/日で投与開始	17 歳女性を含む 56 症例において、CDCA 投与により有意な低下が認められた。	・Rankin Scale：1（投与開始時）→1（投与後） ・EDSS スコア：1（投与開始時）→2（投与後）
74	8 カ月齢女性 [88)]	10~15 mg/kg/日	31.4 μg/mL（投与開始前）→< 5 μg/mL（投与開始 12 年 4 カ月後）	・CDCA 投与開始後、肝機能検査値及び腹部超音波検査は正常だった。 ・CDCA 投与開始後、脳波、神経学的検査、眼底検査、MRI 検査の結果、合併症は認められず、アキレス腱やその他の領域に黄色腫も認められなかった。
75	2 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（15 カ月後）→なし（210 カ月後）

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
76	4 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→あり（4 カ月後）→なし（24 カ月後）→なし（109 カ月後）
77	8 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（6 カ月後）→なし（110 カ月後）
78	8 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（4 カ月後）→なし（67 カ月後）
79	10 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（6 カ月後）→なし（94 カ月後）

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
80	11 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（33 カ月後）
81	12 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（2 カ月後）→なし（3 カ月後）→あり（84 カ月後）
82	13 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（12 カ月後）→なし（164 カ月後）
83	13 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（9 カ月後）→あり（12 カ月後）→なし（26 カ月後）

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
84	14 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（5 カ月後）→なし（92 カ月後）
85	17 歳性別不明 [89)]	15 mg/kg/日より開始、最高用量 750 mg/日、忍容性と治療反応性により調節	記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（14 カ月後）→あり（23 カ月後）→なし（52 カ月後）→なし（80 カ月後）
86	9 歳性別不明 [90)]	10～15 mg/kg/日	9 歳の症例を含む 5 症例において、CDCA 投与後（平均追跡期間：18 ± 2 年）、3.1 ± 0.2 mg/dl から 0.3 ± 0.02 mg/dl への低下が認められた。	記載なし
87	14 歳性別不明 [90)]	10～15 mg/kg/日	14 歳の症例を含む 5 症例において、CDCA 投与後（平均追跡期間：18 ± 2 年）、3.1 ± 0.2 mg/dl から 0.3 ± 0.02 mg/dl への低下が認められた。	記載なし

表 2.5.4-3　小児 CTX 患者の有効性及び CDCA 投与量について記載している海外の文献の一覧（続き）

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	有効性	
			血清又は血漿コレスタノール濃度	その他
88	5 歳女性 [91)]	5 mg/kg/日	記載なし	・CDCA 投与開始 4 カ月後、脊髄黄色腫の減少、知的能力・運動能力の改善が認められた。しかし、服薬コンプライアンスが悪く、CDCA 投与中止後、下痢の再発・認知能力と歩行の悪化が認められた。
89	3.5 歳女性 [91)]	5 mg/kg/日	記載なし	・CDCA 投与開始後 1 カ月以内に、すべての症状（重度の下痢・嘔吐・運動発達遅延）の消失が認められた。 ・CDCA 投与開始 2.5 年後、歩行・会話・認知・学習に問題は認められなかった。

2.5.4.3.2.2　国内小児 CTX 患者の有効性の考察に、海外文献データを利用することの妥当性

国内小児 CTX 患者に対する本剤の有効性について、海外小児 CTX 患者の文献データを用いて考察することの妥当性を、以下の 4 点において、国内外の CTX 患者に差があるか否かという観点から検討した。

- 疾患（CTX）
- CTX の診断
- CTX の治療法
- CDCA 製剤の用法・用量

1）疾患（CTX）

CTX は、*CYP27A1* 遺伝子変異を原因とする常染色体潜性の遺伝性疾患であり[92)-95)]、異常代謝物であるコレスタノールが体内に蓄積することで、様々な臓器障害を惹起し、多彩な臨床症状を呈する疾患である[3)]。CTX の発現機序及び病態は、国内外で大きな差はないと考えられる。

2）CTX の診断

CTX の診断は、国内外で差が認められるかどうかを、国内の CTX 診療ガイドライン[3)]、及び海外の文献[96),97)]を用いて検討した。国内 CTX 患者と海外 CTX 患者の診断に関する比較を［表 2.5.4-4］に示す。なお、海外には公表されている CTX の診療ガイドラインが見当たらなかった。

［表 2.5.4-4］より、CTX の診断は、国内外で大きな差は認められないと考えられる。

表 2.5.4-4　国内 CTX 患者と海外 CTX 患者の診断に関する比較

地域	日本[3]	欧州[96]	米国[97]
診断	【臨床所見】 ・腱黄色腫 ・神経症状、精神発達遅滞 ・白内障 ・下痢 ・新生児期～乳児期の胆汁うっ滞、遷延性黄疸 ・冠動脈疾患 ・骨粗鬆症	【臨床所見】 ・腱黄色腫 ・神経症状、精神発達遅滞 ・白内障 ・下痢	【臨床所見】 ・腱黄色腫 ・神経症状 ・白内障 ・下痢 ・新生児胆汁うっ滞
	【検査所見】 ・コレスタノール濃度高値	【検査所見】 ・コレスタノール濃度高値	【検査所見】 ・コレスタノール濃度高値 ・血漿コレステロール濃度が正常から低値
	【遺伝子検査】 ・*CYP27A1* 遺伝子変異	【遺伝子検査】 ・*CYP27A1* 遺伝子変異	【遺伝子検査】 ・*CYP27A1* 遺伝子変異

3）CTX の治療法

CTX の治療法は、国内外で差が認められるかどうかを、国内の CTX 診療ガイドライン[3]、及び海外の文献[96],[97]を用いて検討した。国内 CTX 患者と海外 CTX 患者の治療法に関する比較を［表 2.5.4-5］に示す。

［表 2.5.4-5］より、CTX の治療法は、国内外で大きな差は認められないと考えられる。

表 2.5.4-5　国内 CTX 患者と海外 CTX 患者の治療法に関する比較

地域	日本[3]	欧州[96]	米国[97]
治療法	・CDCA 単剤 ・CDCA 及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用	・CDCA 単剤 ・CDCA 及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用	・CDCA 単剤 ・CDCA 及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤の併用 ・HMG-CoA 還元酵素阻害剤単剤 ・CA 単剤（少数例のみの知見）

4）CDCA 製剤の用法・用量

国内外における CDCA 製剤の用法・用量について、国内第 III 相試験における本剤の用法・用量（[2.7.3.4] 参照）、海外の CTX の適応をもつ CDCA 製剤[17]、及び海外の文献[97] を用いて比較検討した。国内外における CDCA 製剤の用法・用量に関する比較を［表 2.5.4-6］に示す。

［表 2.5.4-6］より、CTX 患者に投与する CDCA 製剤の用法・用量は、国内外に大きな差は認められないと考えられる。

表 2.5.4-6　国内外における CDCA 製剤の用法・用量に関する比較

地域	日本（国内第 III 相試験）	EU[17]	米国[97]
CDCA 製剤の用法・用量	【成人】 用法：1 日 3 回 推奨用量：750 mg/日	【成人】 用法：1 日 3 回 推奨用量：750 mg/日	【成人】 用法：記載なし 推奨用量：750 mg/日
	【小児】 用法：1 日 3 回 推奨用量：15 mg/kg/日	【小児】 用法：1 日 3 回 推奨用量：5 mg/kg/日投与開始、最大 15 mg/kg/日	【小児】 用法：記載なし 推奨用量：10~20 mg/kg/日

以上の検討結果より、国内外の CTX 患者において、疾患、診断、治療法、及び CDCA 製剤の用法・用量に大きな差はないことが示された。

したがって、国内小児 CTX 患者に対する本剤の有効性について、海外小児 CTX 患者の文献データを用いて考察することは妥当であると考えた。

2.5.4.3.2.3　海外文献を用いた、国内小児 CTX 患者の有効性の考察

国内では、CTX の適応をもつ CDCA 製剤が販売されておらず、また、小児 CTX 患者に対し CDCA が使用されたという文献報告はない。一方、海外では小児を含め、CTX の適応をもった CDCA 製剤が販売されており、また、［表 2.5.4-3］に示したとおり、小児 CTX 患者に対して CDCA の使用実績がある。

［2.5.4.3.2.2］に示したとおり、国内小児 CTX 患者の有効性の考察に、海外文献データを利用することは妥当であると考えた。海外では、小児の CTX 患者に対し、CDCA 製剤による有効性が認められた事例が比較的多数報告されていることから（［表 2.5.4-3］参照）、国内においても、海外と同様に、小児 CTX 患者に対し、本剤の有効性が期待できると考える。

2.5.4.4　有効性のまとめ

成人 CTX 患者（18 歳以上）では、国内第 III 相試験で、被験者全体（15 例）において、本剤により、血清コレスタノール濃度の低下又は低値の維持が認められ、CTX に関連する疾患又は症状は、本剤の投与期間を通して一部の症例で慢性の下痢の改善（1 例）、小脳失調の悪

化（1 例）が認められたものの、その他全ての被験者 13 例において CTX に関連する疾患又は症状の新たな発現及び消失がなく、悪化も認められなかった。CTX は一旦重篤な精神・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り、神経症状が進行していくとの報告[6),8)]がある一方で、CDCA の投与により慢性の下痢が速やかに改善し[69)]、腱黄色腫も退縮傾向を示す場合があり[98)]、さらに、骨粗鬆症に関しても骨密度が増加したとする報告[76)]があることを踏まえると、国内第 III 相試験の結果は既存データと矛盾しないと考える。また、少数例ではあるが、CDCA の投与を中断することで、腱黄色腫の再肥大（12 カ月間 CDCA の投与を中断）[98)]、脳波検査による徐波再出現（12 カ月間 CDCA の投与を中断）[98)]、運動神経・感覚神経伝導速度の低下（4 カ月間 CDCA の投与を中断）[99)]など、症状や検査所見が悪化するとの報告があることを踏まえると、国内第 III 相試験では、本剤の投与継続により、CTX に関連する疾患又は症状、その他の臨床所見等の悪化を抑制していた可能性がある。

以上のことから、成人 CTX 患者において、本剤投与による有効性が示された。なお、参考資料として用いた国内の文献においても、CTX に対する有効性が示されている。

小児 CTX 患者（18 歳未満）については、海外文献データを用いて国内小児 CTX 患者に対する本剤の有効性を検討した結果、国内小児 CTX 患者に対しても、本剤が有効であることが示唆された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 評価資料及び参考資料

本剤の安全性評価においては、CTX 患者を対象とした国内第 III 相試験（FPF1011-03-01 試験）の成績を評価資料とした。また、国内の成人 CTX 患者（18 歳以上）、海外の小児 CTX 患者（18 歳未満）の文献、及びチノカプセル 125 の製造販売承認申請に用いた臨床試験及び市販後調査の安全性データを参考資料とした。

2.5.5.2 FPF1011-03-01 試験（評価資料）

国内第 III 相試験の概要については、［2.5.4.2］に示した。

2.5.5.2.1 投与量及び投与方法

国内第 III 相試験の投与量及び投与方法については、［2.5.4.2.1］に示した。

2.5.5.2.2 安全性評価項目

国内第 III 相試験の安全性評価項目を以下に示す。有害事象は、MedDRA/J Version 27.1 を用いて読み替えた。

1） 有害事象
2） 臨床検査（血液・尿）
3） バイタルサイン
4） 体重
5） 心電図（安静時 12 誘導）

2.5.5.2.3 対象患者の選択

対象患者の選択については、［2.5.4.2.3］に示した。国内第 III 相試験の対象患者から、選択基準及び除外基準により妊娠可能な女性及び授乳婦は除外した。

2.5.5.2.4 試験対象集団

試験対象集団については、［2.5.4.2.4］に示した。

2.5.5.2.5　安全性評価の要約

国内第 III 相試験における全被験者（15 例）の本剤の総服用量（平均値 ± SD）は 222500.0 ± 93521.1 mg、1 日服用量は 659.21 ± 224.77 mg、1 日投与量は 125 ~ 1000 mg/日の範囲であった。また、全被験者の本剤の投与期間（平均値 ± SD）は 342.5 ± 76.1 日であった。

被験者全体（15 例全例）について、有害事象は 11 例（73.3%）に発現した。このうち、新規症例は 3 例中 2 例（66.7%）、切り替え症例は 12 例中 9 例（75.0%）で発現した。

被験者全体のうち 2 例以上に発現した有害事象は発熱（4 例：26.7%）、挫傷（3 例：20.0%）、上咽頭炎（2 例：13.3%）、及び肝機能異常（2 例：13.3%）であった。

副作用は 3 例（20.0%）で発現し、肝機能異常（新規症例及び切り替え症例各 1 例）及び鼓腸（新規症例 1 例）であった。なお、いずれも CDCA 製剤として既知の副作用であった。

死亡例は発生しなかった。重篤な有害事象は 2 例（13.3%）で発現し、その内訳は発熱（軽度、1 例：6.7%）、胆石症（中等度、1 例：6.7%）であり、転帰はともに「回復」であった。いずれの事象も本剤の用法・用量の変更はなく、その他の適切な処置により回復し、回復後の再発も認めなかった。なお、これらの事象は本剤との因果関係が否定されており、本剤の安全性を危惧するものではなかった。

有害事象による本剤の投与中止例はなく、有害事象（肝機能異常）による本剤の休薬が新規症例 1 例、有害事象（肝機能異常、下痢）による本剤の減量が切り替え症例 2 例で実施された。いずれの有害事象も本剤の休薬又は減量で回復した。また、本剤の休薬又は減量を要した有害事象のうち副作用は 2 例（新規症例及び切り替え症例各 1 例）に発現した肝機能異常であった。いずれの被験者も本剤の投与再開後又は減量後に副作用である肝機能異常の再発はなく、本剤は休薬又は減量することで投与継続が可能となることが示唆された。

過量投与に関する情報は得られなかった。

以上より、CTX 患者に対し、本剤を 1000 mg/日までの用量で投与した際の忍容性は良好であることが示された。

2.5.5.3　安全性に関する文献情報（参考資料）

2.5.5.3.1　成人 CTX 患者の安全性

2.5.5.3.1.1　国内の文献

成人（18 歳以上）の安全性について記載している国内の文献の一覧を［表 2.5.5-1］に示す［検索式：”cerebrotendinous xanthomatosis” and ”chenodeoxycholic acid”（database；医中誌、Embase, MEDLINE）］。

［表 2.5.5-1］に挙げた安全性情報のうち、死亡又は重篤な事象に該当すると考えられる安全性情報はなかったこと、また、CDCA の投与を中止・休薬・減量した事象としては、「肝機能異常」（2 例中 2 例に発現）が該当したが、国内第 III 相試験で得られた安全性情報と比較すると、安全性に関する新たな所見は認めなかった（［2.5.5.2.5］参照）。

表 2.5.5-1　成人の安全性について記載している国内の文献の一覧

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	安全性
1	年齢・性別不明 [44)]	300 mg/日	・CDCA 投与開始 6 カ月後、肝障害により投与中止した。
2	61 歳男性 [61)]	125～250 mg/日	・CDCA 250 mg/日投与開始後、薬剤性肝障害により CDCA を 125 mg/日に減量した。

2.5.5.3.1.2　チノカプセル 125 の添付文書に記載されている安全性データ

CDCA 製剤であるチノカプセル 125 の効能・効果は「外郭石灰化を伴わないコレステロール系胆石の溶解」であり、本剤の効能・効果とは異なるが、参考までに、チノカプセル 125 の添付文書に記載されている副作用一覧を［表 2.5.5-2］に示す[21)-28),100)]。

5%以上に認められた副作用は「ALT、AST の上昇等」及び「下痢」であった。0.1%～5%未満に認められた副作用は「軟便」、「悪心・嘔吐」、「食欲不振」、「腹痛」、及び「胸やけ」であった。

表 2.5.5-2　チノカプセル 125 の添付文書に記載されている副作用一覧（改編）

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
肝臓	ALT、AST の上昇等		ALP、ビリルビンの上昇等
消化器	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、掻痒
その他			倦怠感、めまい、顔のむくみ

2.5.5.3.2　小児 CTX 患者の安全性

［2.5.4.3.2］に示した理由により、国内小児 CTX 患者（18 歳未満）に対する本剤の安全性については、海外小児 CTX 患者に関する文献を用いて考察した。

2.5.5.3.2.1　小児 CTX 患者の安全性に関する海外の文献

小児 CTX 患者（18 歳未満）の安全性について記載している海外の文献の一覧を［表 2.5.5-3］に示す［検索式：”cerebrotendinous xanthomatosis” and ”chenodeoxycholic acid”（database：Embase, MEDLINE）］。8 報 17 例において、小児 CTX 患者に対し CDCA を投与した際の安全性に関する記載があった（通し番号 4 及び 17 の症例は同一症例）。17 例中 16 例において、CDCA 投与による安全性上の問題は記載されていなかった。残りの 1 例［通し番号 4（通し番号 17）］において、CDCA 投与後に AST 上昇、ALT 上昇、黄疸、掻痒症、肝腫大、及び肝毒性の発現が報告されていたが、これらの事象のうち、AST 上昇、ALT 上昇、及び肝腫大は、CDCA の休薬で当該事象が消失し、事象消失後、休薬前の投与量より減量して投与再開しており、投与再開後の経過の記載はなかった。黄疸、掻痒症、肝毒性については経過の記載はないが、休薬後、減量して CDCA 投与を再開していた。なお、その他の有害事象は文献に記載されていなかった。

表 2.5.5-3　小児 CTX 患者の安全性について記載している海外の文献の一覧

通し番号	年齢・性別	CDCA 投与量	安全性
1	2 歳女性 [8]	750 mg/日	・CDCA 投与中、有害作用及び有害な合併症の発現は認められなかった。
2	7 歳女性 [8]	750 mg/日	・CDCA 投与中、有害作用及び有害な合併症の発現は認められなかった。
3	16 歳男性 [8]	1000 mg/日	・CDCA 投与中、有害作用及び有害な合併症の発現は認められなかった。
4	1.4 週齢女性 [77]	5~15 mg/kg/日	・7 週齢*：15 mg/kg/日で CDCA 投与開始した。 ・13 週齢*：黄疸、掻痒症、肝腫大（軽度）、AST・ALT 上昇が認められた。 ・15 週齢*：CDCA 投与中止。投与中止後 1 カ月以内に肝臓の大きさの正常化が、投与中止後 3 ヵ月後以内に肝酵素値の正常化が認められた。 ・25 週齢*：5 mg/kg/日で CDCA 投与再開した（その後、安全性に関する記載はなし）。
5	8 カ月齢女性 [82]	15 mg/kg/日	・副作用は認められなかった。
6	8 歳男性 [85]	記載なし	・忍容性は常に良好であり、肝機能も正常であった。
7	14 歳女性 [85]	記載なし	・忍容性は常に良好であり、肝機能も正常であった。
8	17 歳女性 [85]	記載なし	・忍容性は常に良好であり、肝機能も正常であった。
9	7 歳 7 カ月齢男性 [86]	10 mg/kg/日	・有害作用は認められなかった。
10	13 歳 4 カ月齢男性 [86]	10 mg/kg/日	・有害作用は認められなかった。
11	16 歳 1 カ月齢女性 [86]	10 mg/kg/日	・有害作用は認められなかった。
12	7 歳男性 [87]	10 mg/kg/日	・副作用は認められなかった。
13	11 歳女性 [87]	10 mg/kg/日	・副作用は認められなかった。
14	12 歳男性 [87]	10 mg/kg/日	・副作用は認められなかった。
15	15 歳女性 [87]	10 mg/kg/日	・副作用は認められなかった。
16	17 歳男性 [87]	10 mg/kg/日	・副作用は認められなかった。
17	10 日齢女性 [66]	5~15 mg/kg/日	・15 mg/kg/日投与で CDCA 投与開始後、肝毒性が認められた。 ・投与中止 3 カ月後、5 mg/kg/日投与で CDCA を投与再開した。
18	8 カ月齢女性 [88]	15 mg/kg/日	・忍容性は良好で、有害作用は認められなかった。

*文献からの読み取り値。　**通し番号 4 と同一症例。

2.5.5.3.2.2 国内小児 CTX 患者の安全性の考察に、海外文献データを利用することの妥当性

［2.5.4.3.2.2］に示した理由により、国内小児 CTX 患者に対する本剤の安全性について、海外小児 CTX 患者の文献データを用いて考察することは妥当であると考えた。

2.5.5.3.2.3 海外文献を用いた、国内小児 CTX 患者の安全性の考察

国内小児 CTX 患者の安全性の考察に、海外文献データを利用することは妥当であると考える。海外では、小児 CTX 患者に対し CDCA を投与した際の安全性に関する記載がある文献のうち、ほとんどの症例の投与量が、本剤の申請する用法・用量である 5～15 mg/kg/日の範囲であり、また、大半の文献において、CDCA 投与による安全性上の問題は記載されていなかった。なお、CDCA 投与後に発現した事象のうち、経過が記載されている AST 上昇（1 例）、ALT 上昇（1 例）、及び肝腫大（1 例）は、15 mg/kg/日投与で事象発現後、CDCA の休薬で当該事象が消失し（休薬した 1 例は、事象消失後、5 mg/kg/日に減量して投与再開した）、投与再開後の経過の記載はなかった。

以上のことから、国内小児 CTX 患者に対し、本剤は、5~15 mg/kg/日の範囲で用量調節することで、安全性に問題なく投与できることが示唆された。

2.5.5.3.3 特別な患者集団

国内第 III 相試験は少数例の治験であるため、特別な患者集団に該当する部分集団で検討していない。なお、国内第 III 相試験では高齢者（65 歳以上）及び小児コホートの被験者の同意取得はなく、かつ国内小児 CTX 患者に CDCA を投与した際の安全性情報も存在しないことから、海外小児 CTX 患者の安全性について記載している海外の文献の一覧を［表 2.5.5-3］に示す。小児 CTX 患者への本剤の投与は、5~15 mg/kg/日の範囲で用量調節することで安全性に問題なく投与できることが示唆された。

さらに、特別な患者集団の安全性に関する国内外の文献情報を［表 2.5.5-4］に示す。これらの文献情報から、高齢者 CTX 患者への本剤の投与は特に問題ないと考えられたが、肝障害を合併している CTX 患者への本剤の投与は、用量を慎重に調整すべきことが示唆された。

表 2.5.5-4 特別な患者集団の安全性に関する文献情報

特別な患者集団	CDCA 投与量	安全性
高齢者（66 歳）[101]	1000 mg/日	忍容性が高く、肝酵素値の上昇はなかった。
アルコール性肝障害[61]	250 mg/日 ⇒125 mg/日	CDCA 250 mg/日で治療を開始したが、薬物誘発性肝障害により、CDCA 125 mg/日に減量した。

2.5.5.4 安全性のまとめ

成人 CTX 患者（18 歳以上）では、国内第 III 相試験で、被験者全体（15 例全例）において、有害事象による本剤の投与中止例はなく、本剤を 1000 mg/日までの用量で投与した際の忍容性は良好と考えた。

小児 CTX 患者（18 歳未満）では、海外文献データを用いて、国内小児 CTX 患者に対する本剤の安全性を検討した結果、国内小児 CTX 患者に対し、本剤は、5~15 mg/kg/日の範囲で用量調節することで、安全性に問題なく投与できることが示唆された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

疾患又は症状は、［2.5.1.3］及び［2.5.1.4］に示した。

2.5.6.1.2 現行の治療

現行の治療は、［2.5.1.5］、［2.5.1.6］、及び［2.5.1.7］に示した。

2.5.6.2 ベネフィット

以下に本剤のベネフィットを示す。

1） 国内成人 CTX 患者において、CTX に対する有効性が確認されている。
国内第 III 相試験において、主要評価項目である血清コレスタノール濃度では、本剤の投与により、血清コレスタノール濃度の低下又は低値の維持が認められた。
また、国内第 III 相試験の結果及び国内症例報告より、本剤は、CTX に対して効果が持続することが示唆された（［2.7.3.5］参照）。
さらに、国内第 III 相試験において、CTX に関連する疾患又は症状では、治験薬投与期間を通して一部の症例で小脳失調の悪化（1 例）が認められたものの、慢性の下痢の改善（1 例）が認められ、その他全ての被験者 13 例では CTX に関連する疾患又は症状の新たな発現及び消失はなく、悪化も認められなかった。一方、CTX 患者において、CDCA 投与により、症状の進行の抑制及び発症の予防ができ[7),8)]、外在化症状、認知機能障害、及び神経生理学的な所見が臨床的に改善したと報告されていることから[7),9)]、本剤の投与により、CTX の臨床症状の改善又は進行抑制が期待できると考える。

2） 国内成人 CTX 患者において、長期投与による安全性が確認されている。
国内第 III 相試験において、有害事象による本剤の投与中止例はなく、本剤を 1000 mg/日までの用量で長期投与することの忍容性は良好である。

3） 国内小児 CTX 患者にも有効性が期待でき、安全性に問題ないと考えられる。
海外の文献を用いて検討した結果、本剤は、国内小児 CTX 患者に対し有効性が期待できると考えられ、また、5~15 mg/kg/日の範囲で用量調節することで、安全性に問題なく投与できると考えられた（［2.5.4.3.2］及び［2.5.5.3.2］参照）。

4） 成人のみならず、小児でも服用可能な製剤である。
本剤はミニタブレット製剤であり、成人及び小児のいずれにも服用しやすく、また、体

重換算による細かい用量調節が可能な製剤である。さらに、嚥下障害がある患者でも服用が容易であると考える。

5） CA と比較し、優れた CTX 治療法となりうる。
国内では、CTX の適応を持つ治療薬として、CA（適応症：先天性胆汁酸代謝異常症）がある。しかし、国内の治験では、CTX 患者の CA 投与例はなく、また、国内の CTX 診療ガイドラインでは、CA は CTX の治療法に取り上げられていない[3)]。さらに、海外の文献情報ではあるが、CTX 患者に対し、CDCA は神経学的症状及び非神経学的症状の両方に有効とする報告がある一方[4),102)]、CA は非神経学的症状にのみ有効とする報告もあり[4)]、また、NHS England が発出した先天性胆汁酸代謝異常症の治療に関する報告書では、「CTX の第一選択薬は CDCA であり、CDCA の忍容性又は有効性に問題がある場合のみ CA を使用できる」と報告されている[14)]。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 本剤のリスク

以下に本剤のリスクを示す。

- 肝機能障害
CTX 患者における CDCA の副作用として、肝機能障害が報告されている[103)]。国内第 III 相試験においても、「肝機能異常」が 15 例中 2 例（13.3%：軽度 1 例、中等度 1 例）に発現を認めた。発現した「肝機能異常」はいずれも、本剤の休薬又は減量の後に回復し、本剤による治療継続が可能であったことから、肝機能異常は、本剤の用量調節によりコントロール可能な副作用であり、特定されたリスクと考えられた。

2.5.6.3.2 その他のリスク

本剤の販売名に関して、PMDA と対面助言［[redacted]相談（受付番号：[redacted]、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）］を実施した。当該対面助言において、PMDA より、本剤の製造販売承認申請資料では、「相談者が製造販売している本剤と同一有効成分を含有する製剤（チノカプセル 125）と異なるブランド名とすることについて、医療安全の確保の観点も含む理由及びその妥当性」及び「本剤 1 包（5 錠入り）を開封して 1 錠単位で分割投与する際の投与方法及びそのような投与方法に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」を説明する必要があると助言を受けたことから、本項では、後者の「本剤 1 包（5 錠入り）を開封して 1 錠単位で分割投与する際の投与方法及びそのような投与方法に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」を示す。なお、前者の「相談者が製造販売している本剤と同一有効成分を含有する製剤（チノカプセル 125）と異なる

ブランド名とすることについて、医療安全の確保の観点も含む理由及びその妥当性」は、［1.5.3］で示した。

1） 本剤を開封して 1 錠単位で分割投与する際の投与方法と、その投与方法について医療機関や患者へ情報提供する内容

本剤は 1 包 5 錠入りのスティック製剤であり、またその用法は 1 日 3 回投与を予定していることから、指示用量[b)]によっては、薬局での調剤時又は患者が服用する時に、本剤を開封して 1 錠単位で分割投与する場合が予想される。

なお、国内第 III 相試験では、成人のほとんどが治験薬を包単位で処方・服用しており、実臨床でも、市販の CDCA 製剤（125 mg/カプセル）から本剤に切り替える成人患者が多いことが予想されること、また、新規に本剤を投与する成人患者は、基本的に、250 mg/日から投与開始し、その後 500 mg/日、750 mg/日と漸増して投与することから、本剤を開封して 1 錠単位で分割投与することは少ないことが想定される。一方、国内第 III 相試験では小児 CTX 患者の登録がなかったことから、小児 CTX 患者の使用は極めて少ないと予想されるが、小児は体重換算で投与量が決定されることから、小児では基本的に本剤を開封して 1 錠単位で分割投与することになる。

本剤を開封して 1 錠単位で分割投与する際の投与方法において、1 回あたりの投与量は、本剤の包数ではなく、錠数で服用指示がなされる必要がある。

したがって、成人及び小児それぞれにおいて、1 日あたりの処方錠数及び朝昼夕それぞれの投与錠数について、患者への処方及び服用指示の参考となる表を医療機関や患者へ情報提供する。

2） 本剤を開封して 1 錠単位で分割投与する際の投与方法に関連するリスクの管理方法

（1） リスク

本剤を開封して 1 錠単位で分割投与する場合、安定性が担保された期間を超えて無包装状態に置かれた製剤が調剤又は服用されるリスクが考えられる。申請者は本剤の無包装製剤の安定性試験を実施済みであるが、本リスクは無包装状態で安定である期間を超えて本剤が無包装状態に置かれた場合、すなわち薬局において調剤時にスティックを開封し、余った錠剤を無包装状態で安定である期間を超えて再び調剤に用いる、又は患者がスティックを開封後、無包装状態で安定である期間を超えて放置し、その後服用した際に発生すると考える。

（2） リスクの管理方法

1）に示したとおり、本剤を開封して 1 錠単位で分割投与する患者は少ないと予想されるため、（1）に示したリスクの発生頻度は低いが、無包装状態で安定である期間を

b) 375 mg/日、500 mg/日、625 mg/日、750 mg/日（成人では、さらに 875 mg/日、1000 mg/日）以外の指示用量の場合

超えた製剤を調剤・服用しないよう周知することで、リスクの管理が可能と考える。

（3） 医療機関や患者へ情報提供する内容

（2）に示した内容より、本剤を開封して 1 錠単位で分割投与する際の投与方法に関連するリスクの管理方法として、医療機関や患者へ情報提供すべきと考える内容を以下に示す。

- 本剤の無包装製剤が安定である期間
- 本剤を開封後、無包装状態で安定である期間を経過した製剤を調剤・服用しないこと

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 ベネフィット・リスク評価

CTX の治療は、*CYP27A1* 遺伝子変異に起因する胆汁酸合成障害によって著減している CDCA の補充療法が中心であるとされている[3)]。しかし、国内では CTX に対し承認された CDCA 製剤が存在しないため、市販の CDCA 製剤（チノカプセル 125）が CTX に対し適応外使用されている。

国内第 III 相試験において、本剤は成人 CTX 患者に対し、申請する用法・用量の範囲で、血清コレスタノール濃度の低下又は低値の維持が認められ、さらに、効果の持続性が示唆された。また、安全性について特に大きな問題は認められなかった。小児 CTX 患者に対しては、海外の文献情報により、本剤の申請する用法・用量の範囲で有効性及び安全性が示唆された。

以上より、本剤のベネフィットはリスクを上回ると結論づけられる。

なお、CTX 診療ガイドライン[3)] において、CTX に対する治療に CDCA が推奨されている一方で、市販の CDCA 製剤が CTX 患者に適応外使用されている現状を踏まえると、本剤は早急に医療現場への提供が必要な治療薬であると考える。

2.5.6.4.2 添付文書（案）の記載内容

1） 禁忌

（1） 胆道閉塞のある患者

CDCA は胆汁分泌・胆汁酸の排泄促進作用があるため、胆道閉塞のある患者においては、胆汁うっ滞を増悪する可能性があることから、添付文書の「禁忌」に、「胆道閉塞のある患者」を記載した。

（2） 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

本剤の投与患者の安全性を考慮し、添付文書の「禁忌」に、「本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者」を記載した。

2） 用法及び用量

本剤の用法及び用量（案）及びその設定根拠については、［2.7.3.4］に記載した。

3） 用法及び用量に関連する注意

（1） 漸増間隔

国内第 III 相試験では、健康成人における CDCA プールの代謝回転率から算出した半減期は約 2 日間であることから[32)]、定常状態に至るまでの期間を 10 日程度と推定し、治験の実施可能性も考慮のうえ、維持量への漸増間隔を 2 週間と設定していた。一方、実臨床では、患者の状態に応じた漸増がなされる可能性があるため、参考情報として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」に、「本剤の維持量への漸増は 2 週間毎を目安に行うこと。」と記載した。

（2） 小児の漸増時の投与量

小児の用法及び用量は体重換算表記（mg/kg）としていることから、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。したがって、小児患者において、漸増時に成人の用量を超えないように用量設定するよう注意喚起することが適切と考え、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」に、「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。」と記載した。

4） 重要な基本的注意

（1） 肝機能障害

国内第 III 相試験において、15 例中 2 例（13.3% : 軽度 1 例、中等度 1 例）に肝機能異常が認められた。発現した肝機能異常はいずれも、本剤の休薬又は減量の後に回復し、本剤による治療継続が可能であった。肝機能異常は、本剤を用量調節しつつ、肝機能をモニタリングすることでコントロール可能な副作用であると考えられた。しかしながら、国内第 III 相試験においては症例数が限定的であることから、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よう注意喚起することとした。したがって、添付文書の「重要な基本的注意」には、「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。」と記載した。

5） 特定の背景を有する患者に関する注意

（1） 合併症・既往歴等のある患者

a） 家族性 IV 型高脂血症を有する患者

国内第 III 相試験では、家族性 IV 型高脂血症を合併した患者は認められなかった。一方、家族性 IV 型高脂血症患者は、回腸末端部の IBAT の発現が低下していることが報告されており[104)]、CDCA の吸収過程では、IBAT が寄与している可能性があることから、家族性 IV 型高脂血症患者に本剤を投与した場合、本剤の作用が減弱す

る可能性がある。したがって、添付文書の「家族性 IV 型高脂血症を有する患者」には、「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。」と記載した。

（2） 肝機能障害患者

a） 重篤な肝障害のある患者

国内第 III 相試験では、重篤な肝障害の合併例はなかった。

一方、CDCA の代謝物である LCA をウサギに 3 ヵ月間反復投与した試験[105)]で、20 mg/kg/day で肝細胞の水腫性変性及び肝硬変が認められたことから、ヒトにおいても、本剤の代謝物である LCA による肝障害が発現することは否定できない。しかし、ヒトは LCA の解毒機構である硫酸抱合能が高いことが報告されている[106)-111)]ことから、ヒトにおける LCA の毒性の程度は減弱する可能性がある。さらに、本剤は、CDCA が著減した CTX 患者に対する CDCA の補充を目的としており、CTX 患者では、CDCA 同様、その代謝物である LCA も著減していると考えられる。以上のことから、CTX 患者に対して本剤を投与した場合、本剤の代謝物である LCA に起因する肝障害のリスクは低いことが推測された。

以上より、国内第 III 相試験では、重篤な肝障害の合併例はなく、文献情報より、CTX 患者に対して本剤を投与した場合、本剤の代謝物である LCA に起因する肝障害のリスクは低いことが推測されたものの、LCA による肝障害発現の可能性は否定できないことから、注意喚起のために、本剤の添付文書の「重篤な肝障害のある患者」には、「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」と記載した。

b） 胆道閉塞のある患者、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

国内第 III 相試験では、胆道閉塞、胆道系に閉塞をきたすおそれのある病変、又は胆管結石症の合併例の組み入れはなかった。CDCA は胆汁分泌・胆汁酸の排泄促進作用があることから、胆道閉塞のある患者、胆道系に閉塞をきたすおそれのある病変を有する患者、又は胆管に結石のある患者においては、胆汁うっ滞を増悪又は惹起する可能性があり、その可能性を否定できないことから、注意喚起のために、本剤の添付文書の「胆道閉塞のある患者」には、「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。」と記載し、また、「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」には、「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。」と記載した。なお、CDCA が著減した CTX 患者に対して本剤を投与したとしても、利胆作用を示す CDCA レベルは低いと考えられる。

c） 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

国内第 III 相試験では、15 例中 1 例に、治験薬投与開始前から肝機能障害が合併し

ていた。当該被験者は、治験薬投与期間中、肝機能障害の悪化は認められなかった。一方、国内の文献情報において、アルコール性肝障害を合併している CTX 患者に CDCA 250 mg/日を投与したところ、薬物誘発性肝障害が発現したため、CDCA を 125 mg/日に減量したことが報告されている（[2.7.4.5.1] 参照）[61)]。

以上、肝機能障害患者について、文献情報では、肝障害を合併した CTX 患者に対して、薬物性肝障害発現時に CDCA の減量で対応したことが記載されているものの、国内第 III 相試験において、肝機能障害を合併した 1 例の被験者では、治験薬投与期間中、肝機能障害の悪化は認めなかったことから、添付文書において、「肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）」での注意喚起は不要と考えた。

(3)　妊婦及び授乳婦

国内第 III 相試験では、妊婦及び授乳婦は治験への参加を不可としたため、妊娠及び授乳時の安全性に関する情報は得られていない。一方、[2.7.4.5.4] で考察したとおり、妊娠した CTX 女性患者に CDCA を投与した症例報告[74),112),113)]では、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、妊娠中及び授乳中の CDCA 投与は、その有益性が安全性上の懸念を上回る場合に投与すべきことが示唆された。これに加え、適応症は異なるが、本剤と同一成分であるチノカプセル 125 の添付文書[100)]の記載を参考に、添付文書の「妊婦」には、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中に CDCA が投与された CTX 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 CDCA 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。」と記載した。

また、授乳中ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、わずかに乳汁中移行が認められたとの報告[114)]があるため、ヒトにおいても同様に、投与された CDCA が乳汁移行する可能性が推測される。ただし、本剤投与による、乳汁を介した哺乳中のヒトの児に対する影響は不明であることから、添付文書の「授乳婦」には、「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。」と記載した。

(4)　小児等

国内第 III 相試験は、小児 CTX 患者（18 歳未満）も登録可能な試験デザインであったが、被験者の登録期間中に小児 CTX 患者の登録はなかったことから、添付文書の「小児等」には、「小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。」と記載した。

(5)　高齢者

国内第 III 相試験は、65 歳以上の CTX 患者も登録可能な試験デザインであったが、被験者の登録期間中に 65 歳以上の CTX 患者の登録はなかった。一方、海外の文献情報であるが、31 歳の CTX 患者に CDCA を 750 mg/日から投与開始し、60 歳から 66 歳ま

で 1000 mg/日投与に増量していたが、忍容性が高く、肝酵素の上昇はなかったことが報告されている（[2.5.5.3.3]参照）[101]。

以上、65 歳以上の CTX 患者について、国内第 III 相試験での本剤の投与例及び文献例はなく、海外文献の限られた安全性データしかないことから、添付文書の「高齢者」には、「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。」と記載した。

2.5.6.5 補遺

該当しない。

2.5.7 参考文献

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.

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.

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/.

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） 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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）

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）

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）

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）

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.

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）

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.

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）

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）

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）

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）

29） van Berge-Henegouwen GP, Hofmann AF. Pharmacology of chenodeoxycholic acid. II. Absorption and metabolism. Gastroenterology. 1977;73(2):300-9.

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）

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.

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.

33） 大菅 俊明. 胆汁酸と疾病. 腸内細菌学雑誌. 1998;11:69-73.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

41） EA ファーマ株式会社. グーフィス錠 5 mg 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

71） Verrips A. Cerebrotendineuze xanthomatosis [Cerebrotendinous xanthomatosis]. Ned Tijdschr Geneeskd. 2001;145(35):1673-7.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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].

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.

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.

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）.

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.

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.

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.

104） 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.

105） Holsti P. Cirrhosis of the Liver induced in Rabbits by Gastric Instillation of 3-Monohydroxycholanic Acid. Nature. 1960;186:250.

106） 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.

107） Allan RN, Thistle JL, Hofmann AF. Lithocholate metabolism during chemotherapy for gallstone dissolution. 2. Absorption and sulphation. Gut. 1976;17(6):413-9.

108） Suzuki H, Hamada M, Kato F. Metabolism of lithocholic and chenodeoxycholic acids in the squirrel monkey. Gastroenterology. 1985;89(3):631-6.

109） 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.

110） Palmer RH, McSherry CK. Lithocholate metabolism in baboons fed chenodeoxycholate. J Lab Clin Med. 1982;99(4):533-8.

111） 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.

112） 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.

113） 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.

114） 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.