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）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

藤本製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 6

表目次

表 2.7.1-1　CDCA 療法を受けている胆石症患者に CDCA 250 mg を投与した際の吸収（液体試験食の食事中投与及び空腹時投与）（Table 4 改編） 5

略語・略号一覧

略語・略号	説明
AUC	Area under the concentration-time curve （濃度-時間曲線下面積）
CDCA	Chenodeoxycholic acid（ケノデオキシコール酸）

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

FPF1011（以下、本剤）では、本剤に対する生物薬剤学試験を実施していない。したがって、本項では、文献及び国内第 III 相試験（FPF1011-03-01 試験：以下、国内第 III 相試験）より得られた生物薬剤学に関連する情報を［2.7.1.2］に示し、［2.7.1.3］において、これらの情報を考察する。

なお、FPF1011 の市販製剤は、国内第 III 相試験で用いた治験薬と原薬は異なるが、成分と組成は同一のものである。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

1） 文献より得られた生物薬剤学に関連する情報

本剤において申請している適応症とは異なるが、肝機能が正常であり CDCA による治療を受けている胆石症患者を対象に、同位体で標識した CDCA を経口投与し、食事による動態への影響を評価した [1)]。その結果、食事中投与及び空腹時投与の AUC に大きな差はみられなかった［表 2.7.1-1］。また、食後 1 時間投与時の AUC を測定した 2 例で、食事中投与及び空腹時投与で大きな差はみられなかった。

表 2.7.1-1 CDCA 療法を受けている胆石症患者に CDCA 250 mg を投与した際の吸収（液体試験食の食事中投与及び空腹時投与）（Table 4 改編）

Subject	AUC（食事中）	AUC（空腹時）	AUC（食後 1 時間）
1	8.4	10.2	－
2	16.3	16.4	18.7
3	16.4	16.0	－
4	18.0	16.5	－
5	18.8	17.3	－
6	19.3	17.9	－
7	20.4	23.7	21.6
8	21.6	19.2	－

－：データなし

AUC（単位：% dose×10^{-2}×4 hr/ml serum）

2） 国内第 III 相試験より得られた生物薬剤学に関連する情報

国内第 III 相試験では、本剤を投与開始された全例において、投与タイミングは食後であった。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

［2.7.1.2］に示した生物薬剤学に関連する情報より、国内第 III 相試験では、本剤を投与開始された全例において、投与タイミングは食後であったことから、治験データから食事による CDCA の吸収率への影響を評価することはできなかった。また、文献情報より、食事中投与及び空腹時投与の AUC に大きな差はみられなかったことから、CDCA の吸収は食事による影響を受けないことが示唆された。

2.7.1.4 付録

該当しない。

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 2 部（モジュール 2）

2.7.2　臨床薬理の概要

藤本製薬株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理の概要 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.1.1　腸肝循環中及び血中の胆汁酸 5
2.7.2.1.2　FPF1011 の臨床薬理試験 5
2.7.2.1.3　本項で示す CDCA の臨床薬理の情報 6
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1　薬物動態 6
2.7.2.2.1.1　臨床に関する薬物動態の文献情報 6
2.7.2.2.1.2　非臨床に関する薬物動態の文献情報 11
2.7.2.2.2　薬力学 11
2.7.2.2.2.1　臨床に関する薬力学の文献情報 12
2.7.2.2.2.2　非臨床に関する薬力学の文献情報 15
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.2.3.1　薬物動態 17
2.7.2.3.1.1　臨床に関する薬物動態 17
2.7.2.3.1.2　非臨床に関する薬物動態 18
2.7.2.3.2　薬力学 18
2.7.2.3.2.1　臨床に関する薬力学 18
2.7.2.3.2.2　非臨床に関する薬力学 18
2.7.2.4　特別な試験 18
2.7.2.5　付録 19

表目次

表 2.7.2-1　健康成人及び CTX 患者における CA 及び CDCA のプールサイズ（平均値±SD）
.....7
表 2.7.2-2　胆石症患者に CDCA を投与した際の CDCA のプールサイズの変化.....8
表 2.7.2-3　CTX 患者及び健康成人肝組織における胆汁酸合成関連代謝物量.....13

略語・略号一覧

略語・略号	説明
BAAT	Bile acid-CoA: amino acid N-acyltransferase（胆汁酸コエンザイム A：アミノ酸 N-アシルトランスフェラーゼ）
BACS	Bile acyl-CoA synthetase（胆汁酸アシルコエンザイム A シンセターゼ）
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）
FGF-19	Fibroblast growth factor-19（線維芽細胞増殖因子 19）
FXR	Farnesoid X receptor（ファルネソイド X 受容体）
GC-MS	Gas chromatograph mass spectrometer（ガスクロマトグラフ質量分析計）
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）
LCA	Lithocholic acid（リトコール酸）
LDL	Low density lipoprotein（低比重リポタンパク質）
qPCR	quantitative polymerase chain reaction（定量的ポリメラーゼ連鎖反応）
RI	Radio isotope（放射性同位元素）
SHP	Small heterodimer partner（低分子ヘテロ二量体パートナー）
SULT2A1	Bile-salt sulfotransferase（胆汁酸塩スルホトランスフェラーゼ）
UDCA	Ursodeoxycholic acid（ウルソデオキシコール酸）
UGT2B4	UDP-Glucuronosyltransferase family 2 member B4（UDP-グルクロン酸トランスフェラーゼ ファミリー2 メンバーB4）

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 腸肝循環中及び血中の胆汁酸

胆汁酸は肝細胞においてコレステロールより生合成される。その後、胆汁内に排泄され、胆汁は胆管を経て十二指腸管内に一旦分泌された後、腸管から再度吸収され、門脈を経て肝臓に戻る。このように、胆汁酸は閉鎖的な腸肝循環を行い、大循環系には微量にしか漏出しないため、末梢の血中胆汁酸濃度は極めて低く、血清 CDCA 濃度は 0.26～1.59 μg/mL（基準値）である[2)]。経口投与された外因性 CDCA も同様に、腸管で吸収され、腸肝循環し、肝臓などの標的器官に作用する。

なお、健康人に[^{3}H]CDCA 25～400 mg を経口投与したところ、CDCA は腸管から胆汁中にほぼ 100%吸収されたこと[1)]、膵頭部癌の術後に完全外胆道瘻を造設した患者に重水素標識 CDCA を 100 mg 経口投与して腸管吸収を検討したところ、CDCA は速やかに吸収され、投与 6 時間後までにほぼ全量が胆汁中から回収されたこと[3)]から、腸管から吸収された外因性 CDCA は、ほぼ全量が胆汁に移行するものと考えられた。

2.7.2.1.2 FPF1011 の臨床薬理試験

FPF1011（以下、本剤）では、臨床薬物動態試験及び臨床薬力学試験を実施していない。その理由を以下に示す。

1） 臨床薬物動態試験を実施しない理由

［2.7.2.1.1］に示したとおり、腸管循環中の CDCA が作用を示すことから、臨床薬物動態試験の実施のためには、RI 標識 CDCA をヒトに投与したうえで、胆汁中の CDCA を採取する必要があるため、その侵襲性から、臨床薬物動態試験の実施は困難と考えた。

2） 臨床薬力学試験を実施しない理由

- 臨床薬力学試験における治療効果の指標には、血清コレスタノール濃度の低下が考えられるが、健康人では血清コレスタノール濃度は正常値であるため、健康人に CDCA を投与しても血清コレスタノール濃度の低下が確認できないと考えた。
- 国内疫学調査で確認された 40 例の CTX 患者は、全例が CDCA 製剤、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、又は LDL アフェレーシス療法を使用しており、未治療の CTX 患者は存在しなかった[4)]。治療中の CTX 患者を対象に臨床薬力学試験を実施する場合、CTX は進行性の疾患で、臨床症状が不可逆的であるため[5),6)]、CTX 患者に実施している治療のウォッシュアウトは倫理的に許容できないことから、CTX 患者による臨床薬力学試験の実施は困難と考えた。

2.7.2.1.3　本項で示す CDCA の臨床薬理の情報

［2.7.2.1.2］に示したとおり、本剤では、臨床薬理試験を実施していない。本項では、参考として、文献より得られた CDCA の薬物動態及び薬力学の情報を［2.7.2.2］に示す。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　薬物動態

薬物動態では、文献より得られた情報を示す。

2.7.2.2.1.1　臨床に関する薬物動態の文献情報

1）血中濃度の推移

CDCA は、吸収された後、腸肝循環を繰り返しながら肝胆道系及び消化管で作用を示すため有効血中濃度というとらえ方はできないが、参考情報として、ヒトにおける情報を示す。

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、投与前及び投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間目にそれぞれ採血し、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 [7]。

（1）治療上有効な血中濃度

該当資料なし [a)]

（2）最高血中濃度到達時間

1 時間

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

該当資料なし

2）薬物速度論的パラメータ

（1）解析方法

該当資料なし

（2）吸収速度定数

該当資料なし

（3）消失速度定数

該当資料なし

---

a) 当該項目について、試験等が実施されていない、データを保有していない、又は文献などで報告されていない。

（4） クリアランス

該当資料なし

（5） 分布容積

該当資料なし

（6） プールサイズ

健康成人と成人 CTX 患者について CA 及び CDCA のプールサイズを比較したところ[8]、CTX 患者の CA プールサイズは健康成人と大きな差はみられなかったが、CDCA プールサイズは健康成人の 11%程度であった［表 2.7.2-1］。他の胆汁酸について、健康成人と CTX 患者についてプールサイズを比較した文献は見つけられなかった［検索式："cerebrotendinous xanthomatosis" and "pool size"〔Limit: Humans〕、"cerebrotendinous xanthomatosis" and "turnover"〔Limit: Humans〕（database；MEDLINE）］。

表 2.7.2-1　健康成人及び CTX 患者における CA 及び CDCA のプールサイズ（平均値±SD）

	CA (mg/kg)	CDCA (mg/kg)
成人健康者（n = 7）	10.7 ± 1.4	9.3 ± 1.2
成人 CTX 患者（n = 3）	13.7 ± 3.2	1.1 ± 0.9

CTX 患者に CDCA を投与した場合の、胆汁酸のプールサイズの変化を評価した文献は、成人及び小児ともに見つけることはできなかった［検索式："cerebrotendinous xanthomatosis" and "pool size" and "chenodeoxycholic acid"、("child" or "infant" or "pediatrics") and "cerebrotendinous xanthomatosis" and "chenodeoxycholic acid" and "pool size"（database；MEDLINE）］。

そこで、CTX 患者に限定せずに、CDCA 投与時の CDCA プールサイズの変化に関する文献情報を検索した結果［検索式："chenodeoxycholic acid" and "pool size" and "humans"（database；Embase、MEDLINE、医中誌）］、胆石症患者 6 例に 1000～4000 mg の CDCA を 6 カ月間投与したときの CDCA プールサイズの変化を示した文献[9]が 1 報、同じく胆石症患者 6 例に 758～2171 mg の CDCA を 4.7 ± 0.5 カ月間（平均値±SE）投与したときの CDCA プールサイズの変化を示した文献[10]が 1 報あった。本剤は最大投与量を 1000 mg としていることから、CDCA を 1000 mg 投与した際の CDCA プールサイズの変化を検討するため、これら 2 報における、1000 mg 前後の CDCA を投与した胆石症患者 5 例の情報を抜粋し、［表 2.7.2-2］に示した。

表 2.7.2-2　胆石症患者に CDCA を投与した際の CDCA のプールサイズの変化

	患者番号（Danzinger らの報告[9]、LaRusso らの報告[10]）				
	3[9]	2[10]	3[10]	5[10]	6[10]
CDCA 投与量（mg）	1000	987[a]	1127[a]	1006[a]	758[a]
体重換算した CDCA 投与量（mg/kg/day）	13.8[b]	16.7	16.1	9.0	7.1
CDCA 投与前の CDCA プールサイズ（mg）	582	691[b]	404[b]	926[b]	767[b]
CDCA 投与後の CDCA プールサイズ（mg）	1483	3067[b]	3806[b]	1567[b]	876[b]
CDCA プールサイズ増加量（mg）	901	2376	3402	641	109
平均 CDCA プールサイズ増加量（mg）	1486				

a :体重及び体重換算 CDCA 投与量から算出した。
b :体重及び CDCA の分子量（392.57）から算出した。

次に、［表 2.7.2-2］に示した、胆石症患者に CDCA を投与した場合の CDCA プールサイズの増加量を用いて、CTX 患者に CDCA を投与した場合の CDCA プールサイズを推測した。胆石症患者 5 例に 758～1127 mg の CDCA を投与した場合、CDCA プールサイズは平均 1486 mg 増加した［表 2.7.2-2］。また、日本人の健康成人の CDCA プールサイズは 618～1235 mg と報告されていること[11]、CTX 患者の CDCA プールサイズは健康人の 11%程度であること（［表 2.7.2-1］より）から、CTX 患者の CDCA プールサイズを 68～136 mg と算出した。この CTX 患者の CDCA プールサイズ算出量に、胆石症患者 5 例に 758～1127 mg の CDCA を投与した場合の平均 CDCA プールサイズ増加量を加算した結果、CTX 患者に CDCA を 1000 mg 前後投与した場合の CDCA プールサイズは、1554～1622 mg であると推測された。
このことから、CTX 患者への CDCA 投与時の CDCA プールサイズは、日本人健康成人の CDCA プールサイズを大きく超えることはないと考えられる。

（7）　その他
該当資料なし

3）　吸収
腸管から速やかに吸収され、大部分が肝臓に取り込まれるものと考えられる[1]。なお、食事による吸収率の低下は認められない[1]。

4）　分布
投与された CDCA は、大部分が肝胆道系及び消化管に分布するため、血中濃度は胆汁中に比べ非常に低い[12)-14)]。

（1）　血液-脳関門通過性
該当資料なし

（2） 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

（3） 乳汁への移行性

臨床に関する該当資料はなかった。

＜参考情報（非臨床）＞

授乳中の雌ラットに ^{14}C で標識した CDCA を投与した場合、乳汁中にごく微量の放射性物質があらわれた [15]。

（4） 髄液への移行性

該当資料なし

（5） その他組織への移行性

該当資料なし

（6） 血漿タンパク結合率

臨床に関する該当資料はなかった。非臨床に関する情報は、［2.7.2.2.1.2］参照。

5） 代謝

（1） 代謝物

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、及び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。

（2） 代謝部位及び代謝経路

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 [13),14)]。

（3） 代謝に関する酵素

CDCA は、BAAT、BACS、SULT2A1、UGT2B4 などの酵素により抱合化されることが知られている。

（4） 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（5） 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6） 排泄

（1） 排泄部位及び経路

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 [9), 14),16), 17)]。

（2） 排泄率

該当資料なし

（3） 排泄速度

該当資料なし

7） 透析等による除去率

該当資料なし

8） CTX における薬物動態

該当資料なし

9） 特別な集団

該当資料なし

10） 薬物動態学的相互作用

国内外で現在承認を受けている CDCA 製剤（チノカプセル 125、CHENODAL、Chenodeoxycholic acid Leadiant）又は CA 製剤（オファコルカプセル）の添付文書などで相互作用が記載されている医療用医薬品[18)-21)]、及び作用機序から、CDCA 製剤との相互作用が想定される国内の医療用医薬品を記載する。

（1） 吸収

a） 陰イオン交換樹脂（コレスチラミン、コレスチミド)、アルミニウムを含有する制酸剤（水酸化アルミニウム、スメクタイトなど)、アルミニウムを含有し、制酸作用を持つ薬剤（スクラルファートなど）

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。また、制酸剤など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[22),23)]。

b） 回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬（エロビキシバット）

回腸胆汁酸トランスポーター阻害薬は回腸で胆汁酸の腸管吸収を担う回腸胆汁酸トランスポーターを阻害するため[24), 25)]、CDCA の腸管吸収が阻害される可能性がある。

c） UDCA

回腸造瘻術施行患者に UDCA を投与したところ、投与後 8 時間までの回腸からの CDCA 排泄量が増加したとの報告がある[26)]。そのため、CDCA と UDCA を併用することで、CDCA と UDCA の腸管吸収が競合するおそれがある。

（2） 分布

a） スルホニル尿素系経口糖尿病薬

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[27)]。そのため、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。

（3） 代謝

該当資料なし

（4） 排泄

該当資料なし

2.7.2.2.1.2　非臨床に関する薬物動態の文献情報

1） 吸収

ヒト生体試料に関する文献情報はなかった。

2） 分布

ヒト生体試料に関する文献情報は、［2.6.4］に記載した。

3） 代謝

ヒト生体試料に関する文献情報は、［2.6.4］に記載した。

4） 排泄

ヒト生体試料に関する文献情報はなかった。

5） 薬物動態学的相互作用

ヒト生体試料に関する文献情報は、［2.6.4］に記載した。

6） 生物学的同等性

ヒト生体試料に関する文献情報はなかった。

7） その他の薬物動態

ヒト生体試料に関する文献情報はなかった。

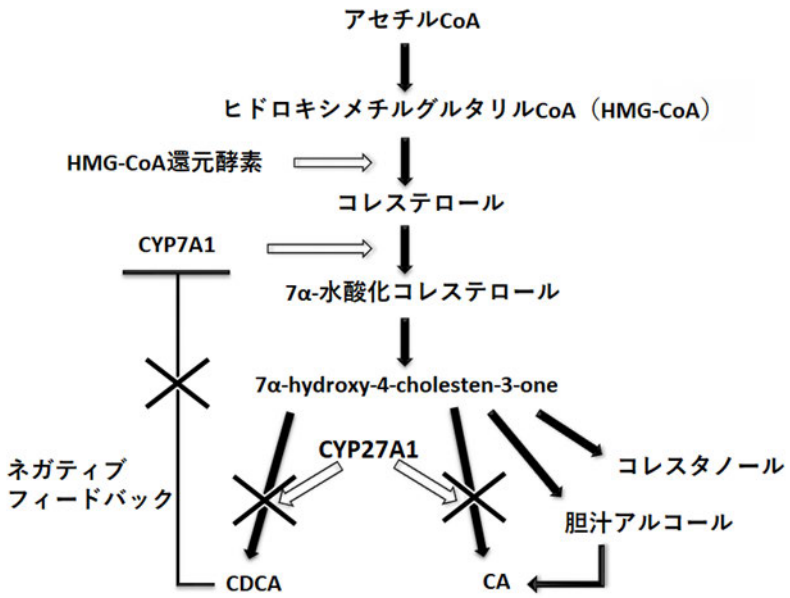
2.7.2.2.2　薬力学

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、前述の代謝異常は更に助長される。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 2.7.2-1］[28]。

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［図 2.7.2-1］[28]。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[5),29)]、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[5),30)]。

CDCA の薬力学に関する文献報告がないため、本項では、文献より得られた薬理に関する情報を示す。

図 2.7.2-1　CTX 患者における胆汁酸合成障害（改編）



2.7.2.2.2.1　臨床に関する薬力学の文献情報

1）CTX 患者に関する薬力学の情報

（1）CDCA による異常コレステロール代謝物量減少効果

2 例の CTX 患者（以下、CTX 1 及び 2 とする）のうち、CTX 1 には CDCA を投与せず、CTX 2 には肺炎で死亡するまでの 3 年間 CDCA を投与した[31]。CTX 1（40 歳男性）の肝生検標本、CTX 2（42 歳女性）の検死時肝標本及び予期せぬ死を遂げた健康成人 4 例（control）の-70°C 保存肝標本について、胆汁酸生合成関連代謝物 I~XIV 量を GC-MS により測定した。

CTX 患者 2 例（CDCA 非投与、又は CDCA 3 年間投与後）と健康成人の肝標本を比較すると、異常コレステロール代謝物の多くは CTX 患者において高値であった。ただし、代謝物 XII 及び XIV の量は CTX 患者において低く、検出限界未満であった。

CTX 1（CDCA 非投与）と CTX 2（CDCA 3 年間投与後）の肝標本を比較すると、CTX 2（CDCA 3 年間投与後）は CTX 1（CDCA 非投与）よりも、すべての異常コレステロール代謝物量（両患者で共に検出限界未満であったものを除く）が低値であった。また、CTX 2（CDCA 3 年間投与後）の肝標本では、コレステロール及び代謝物 X の量が健康成人群の肝標本と同等であった［表 2.7.2-3］。

表 2.7.2-3　CTX 患者及び健康成人肝組織における胆汁酸合成関連代謝物量

	I	II	III	IV	V	VI	VII
	(nmol/mg protein)		(pmol/mg protein)				
CTX 1	84	2.4	331	191	898	391	263
CTX 2	68	1.0	139	2.9	11	17	48
Control	61 ± 4	0.16 ± 0.01	38 ± 8	0.6 ± 0.1	2.0 ± 0.3	5.0 ± 0.4	2.3 ± 0.6
95%CI	47 - 74	0.13 - 0.19	12 - 64	0.2 - 1.0	0.0 - 5.5	3.7 - 6.3	0.4 - 4.2

	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
	(pmol/mg protein)						
CTX 1	514	144	91	6.1	< 0.2 [a]	2.16	< 0.05 [a]
CTX 2	44	8.2	2.0	3.2	< 0.2 [a]	0.54	< 0.05 [a]
Control	1.7 ± 0.6	3.2 ± 0.9	2.2 ± 0.4	1.3 ± 0.3	7.5 ± 0.8	0.14 ± 0.03	0.15 ± 0.03
95%CI	0.0 - 3.6	0.3 - 6.1	0.9 - 3.5	0.3 - 2.3	5.0 - 10.0	0.04 - 0.24	0.05 - 0.25

[a] Limit of detection

CTX 1：Untreated CTX patient、CTX 2：Treated CTX patient、Control：Healthy adults

95%CI：Ninety-five percent confidence intervals for control means of each

mean ± SE（n ± 4）

I　：Cholesterol

II　：Cholestanol（5α-cholestane-3β-ol）

III　：7α-Hydroxycholesterol

IV　：7α-Hydroxy-4-cholesten-3-one

V　：7α,12α-Dihydroxy-4-cholesten-3-one

VI　：5β-Cholestane-3α,7α,12α-triol

VII：5β-Cholestane-3α,7α,12α,25-tetrol

VIII：5β-Cholestane-3α,7α,12α,23R,25-pentol

IX　：5β-Cholestane-3α,7α,12α,24R,25-pentol

X　：5β-Cholestane-3α,7α,12α,24S,25-pentol

XI　：5β-Cholestane-3α,7α,12α,25,27-pentol

XII：27-Hydroxycholesterol

XIII：7α,27-Dihydroxycholesterol

XIV：5β-Cholestane-3α,7α,12α,27-tetrol

（2）　CTX 患者に対する CDCA 投与と UDCA 投与の比較

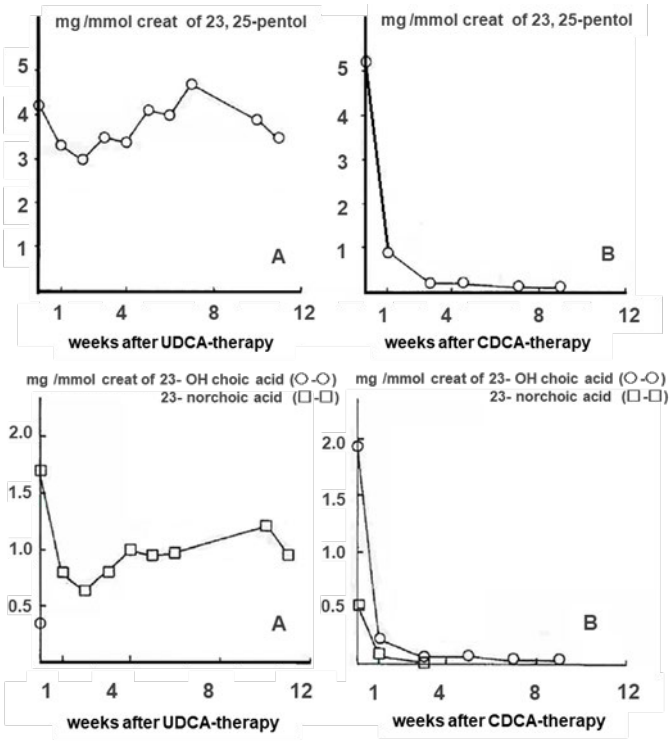
CTX 患者 A（64 歳女性）に UDCA（750 mg/day）を、CTX 患者 B（41 歳女性）に CDCA（750 mg/day）を 2 カ月間経口投与した[32]。その後、血清コレスタノール／コレステロール比（患者 A のみ）及び尿中異常代謝物濃度を GC にて測定した。測定対象とした異常代謝物は、CTX に特徴的な異常胆汁酸（23-norcholic acid 及び 23-hydroxycholic acid）並びにそれらの前駆体である異常胆汁アルコール（5β-cholestane-3α,7α,12α,23,25-pentol）であった。

CDCA を投与した患者 B ではこれらの異常代謝物が顕著に減少したが、UDCA を投与した患者 A では減少傾向にあったものの大きな変化を認めなかった［図 2.7.2-2］。

また、UDCA を投与した患者 A では、血清中コレスタノール／コレステロール比が

投与期間の前後で 0.53%から 0.48%に低下したが、基準値である 0.08~0.21%と比較すると依然高いままであった。

図 2.7.2-2　UDCA 及び CDCA 投与後の尿中異常代謝物濃度推移（改編）



23, 25-pentol：5β-Cholestane-3α,7α,12α,23,25-pentol
23-OH-cholic acid：23-Hydroxycholic acid

2）　薬力学的相互作用

国内外で現在承認を受けている CDCA 製剤（チノカプセル 125、CHENODAL、Chenodeoxycholic acid Leadiant）又は CA 製剤（オファコルカプセル）の添付文書などで相互作用が記載されている医療用医薬品 [18)-21)]、及び作用機序から CDCA 製剤との相互作用が想定される国内の医療用医薬品を記載する。

（1）　HMG-CoA 還元酵素阻害剤

CDCA は HMG-CoA 還元酵素の発現を低下させる [33)]。そのため、併用により両剤の HMG-CoA 還元酵素抑制作用が増強する可能性がある。

（2）　脂質低下剤、エストロゲン、経口避妊薬

脂質低下剤は、コレスタノールの前駆体であるコレステロールを減少させる。そのため、併用すると CDCA の CTX 治療効果に影響を及ぼす可能性がある。

フィブラート系などの脂質低下剤やエストロゲン、経口避妊薬は、コレステロールの胆汁中排泄を促進し、コレステロール胆石発生率の上昇を引き起こす [19)]。また、

経口避妊薬は CDCA プールサイズを減少させ[34]、CDCA の CTX 治療効果を減弱する可能性がある。

(3)　シクロスポリン、シロリムス

シクロスポリン及びシロリムスは、CYP27A1 活性を阻害し、また、HMG-CoA 還元酵素の発現を増強する[35]。そのため、併用すると CDCA の CTX 治療効果を減弱する可能性がある。

(4)　フェノバルビタール

フェノバルビタールは、HMG-CoA 還元酵素及び CYP7A1 の活性を上昇させる[33]。CDCA は、両酵素の活性を低下させることで、コレスタノールや異常胆汁アルコールの蓄積を抑制するため、併用すると CDCA の CTX 治療効果を減弱させる可能性がある。

実際に、文献情報では、胆石症患者にそれぞれ CDCA（750 mg/day）、フェノバルビタール（90、180 mg/day）又は両方を 6 ヵ月間経口投与して比較すると、肝臓において、フェノバルビタールによる HMG-CoA 還元酵素及び CYP7A1 の活性亢進は、CDCA の併用により減弱した[33]。

(5)　プリミドン

プリミドンは生体内で代謝を受けてフェノバルビタール及びフェニルエチルマロンアミドに代謝される。フェノバルビタールは、HMG-CoA 還元酵素及び CYP7A1 の活性を上昇させる[33]。CDCA は、両酵素の活性を低下させることで、コレスタノールや異常胆汁アルコールの蓄積を抑制するため、プリミドンと CDCA を併用すると、CDCA の CTX 治療効果を減弱させる可能性がある。

2.7.2.2.2.2　非臨床に関する薬力学の文献情報

1)　ヒト初代培養肝細胞における CDCA による FGF-19、SHP mRNA 発現亢進及び CYP7A1 mRNA の発現抑制作用（in vitro）

ヒト初代培養肝細胞に CDCA（50 μM）又は合成 FXR アゴニスト GW4064（1 μM）を処置し、以降 24 時間後まで経時的に細胞を回収した。FGF-19[b]、CYP7A1 及び SHP[c]の mRNA 発現量は、qPCR 法にて解析した[36]。

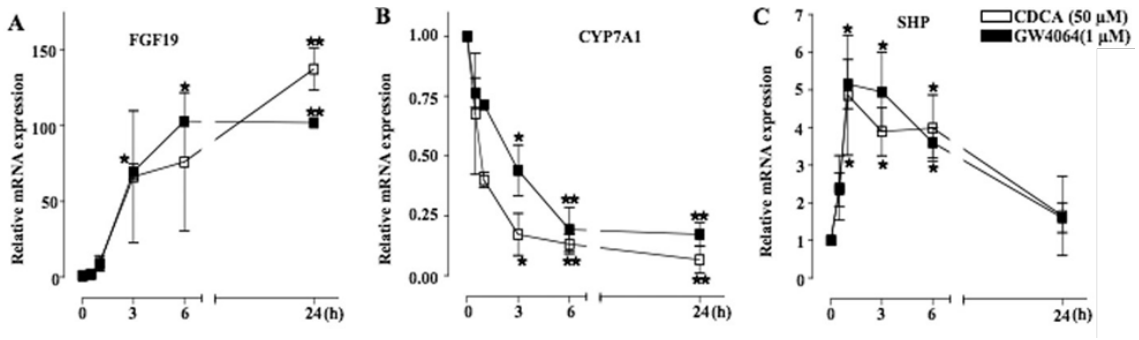
CDCA により FGF-19 mRNA 発現は著増し、24 時間後では添加前に比べ 100 倍以上発現が増加した。CDCA は、添加 1 時間後に SHP mRNA 発現を約 5 倍亢進させ、添加 3 時間後に CYP7A1 mRNA 発現を有意に抑制した［図 2.7.2-3］。

---

b)　胆汁酸により発現の誘導を受ける線維芽細胞増殖因子の一種であり、CYP7A1 の発現を抑制する[36]。

c)　胆汁酸により発現の誘導を受ける核内受容体の一種であり、CYP7A1 の発現を抑制する[37]。

図 2.7.2-3　ヒト初代培養肝細胞における CDCA による FGF-19、SHP mRNA 発現亢進及び CYP7A1 mRNA 発現抑制作用（改編）



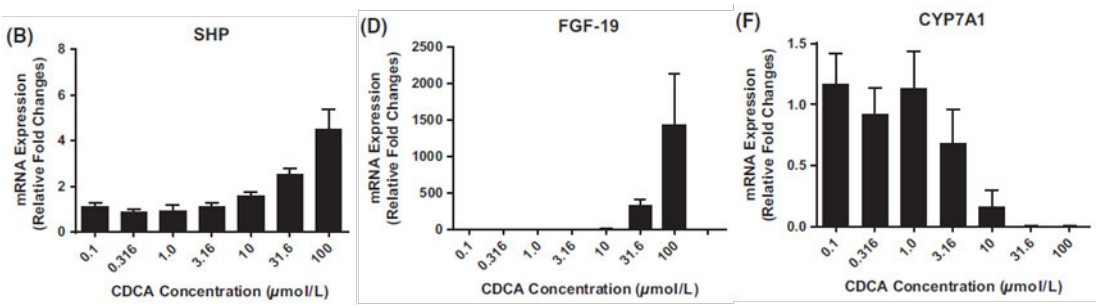
mean ± SD（最低 3 例以上の異なるドナーの肝細胞を使用、性別不明）、*p < 0.05、**p < 0.001 vs control（One-way ANOVA followed by Dunnett's test）

2）　ヒト初代培養肝細胞における SHP、FGF-19、CYP7A1 mRNA 発現に対する CDCA の作用（in vitro）

ヒト初代培養肝細胞に CDCA（0.1~100 μmol/L）を添加し、72 時間後の SHP、FGF-19 及び CYP7A1 の mRNA 発現量を qPCR 法にて測定した [38]。

CDCA は、濃度依存的に SHP 及び FGF-19 mRNA 発現を亢進させ、CYP7A1 mRNA 発現を抑制した［図 2.7.2-4］。

図 2.7.2-4　ヒト初代培養肝細胞における SHP、FGF-19、CYP7A1 mRNA 発現に対する CDCA の作用（改編）



mean ± SD（3 例のドナーの肝細胞を使用、性別不明）

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

［2.7.2.1］に示したとおり、本剤では臨床薬理試験を実施していない。したがって、本項では、［2.7.2.2］に示した文献情報の要約を示す。

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　臨床に関する薬物動態

1）吸収

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る。健康成人男性 5 例に CDCA 製剤 2 カプセル（CDCA として 250 mg）を単回経口投与したとき、未変化体の血清中濃度は投与後 1 時間目に約 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 [7]。また、食事による吸収率の低下は認められなかった [1]。

健康者と CTX 患者における各胆汁酸のプールサイズについて、健康者と成人 CTX 患者について CA 及び CDCA のプールサイズを比較したところ [8]、CTX 患者の CA プールサイズは健康者と大きな差はみられなかったが、CDCA プールサイズは健康者の 11%程度であった。この結果、及び胆石症患者に CDCA を投与したときの CDCA プールサイズの変化を示した文献報告 [9), 10)]、並びに日本人の健康成人の CDCA プールサイズの文献報告 [11)]より、CTX 患者に CDCA を 1000 mg 前後投与した場合の CDCA プールサイズは、1554～1622 mg であると推測された。

2）分布

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 [12)-14)]。

3）代謝

CDCA は、肝臓で抱合化を受ける。抱合化 CDCA のうちグルクロン酸抱合型及び硫酸抱合型は、体外排泄されやすい。一方、グリシン抱合型及びタウリン抱合型は、胆汁中で胆汁酸として働き、その後脱抱合される。腸管では、腸内細菌により肝毒性の強い LCA や肝保護作用を持つ UDCA に代謝される [14),39)]。

4）排泄

CDCA は、主に抱合体として胆汁中排泄（分泌）され、腸肝循環を繰り返しながら体外へ排泄される。体外へは、主に CDCA 又は LCA として排泄され、特に LCA や硫酸抱合型代謝物は他の形態より体外排泄されやすい [9), 16), 17)]。

5）特別な集団

該当資料なし

6）薬物動態学的相互作用

CDCA と薬物動態学的相互作用を示す薬物がいくつか知られている。胆汁酸を吸着する陰イオン交換樹脂、胆汁酸にキレートされるアルミニウムイオン及び回腸胆汁酸トランスポーターを阻害する薬物は、CDCA の腸管吸収を阻害する [22)-25)]。また、UDCA は、CDCA の吸収を競合的に阻害する可能性がある [26)]。

2.7.2.3.1.2 非臨床に関する薬物動態

1） 吸収
ヒト生体試料に関する文献情報はなかった。
2） 分布
ヒト生体試料に関する文献情報は、［2.6.4］に記載した。
3） 代謝
ヒト生体試料に関する文献情報は、［2.6.4］に記載した。
4） 排泄
ヒト生体試料に関する文献情報はなかった。
5） 薬物動態学的相互作用
ヒト生体試料に関する文献情報は、［2.6.4］に記載した。

2.7.2.3.2 薬力学

2.7.2.3.2.1 臨床に関する薬力学

一次胆汁酸である CDCA は、胆汁酸受容体である FXR のアゴニストとして作用し、胆汁酸合成の律速酵素である CYP7A1 の発現調節を介して、自身の合成を制御している。CTX 患者では、CYP27A1 機能不全に起因する一次胆汁酸合成不全に伴い、このネガティブフィードバックが減少しているため、異常代謝物が体内に蓄積している。そのため、FXR アゴニストである CDCA の投与は、破綻したフィードバック機構を回復させることで異常代謝物の生産を抑制できると考えられる。

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 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など、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（生体内で代謝を受けてフェノバルビタールに代謝されるプリミドンを含む）は、CDCA の CTX 治療効果を減弱する可能性がある [33), 40)]。

2.7.2.3.2.2 非臨床に関する薬力学

ヒト初代培養肝細胞において、CDCA は濃度依存的な SHP 及び FGF-19 mRNA の発現亢進と CYP7A1 mRNA の発現抑制を示した [36)]。

2.7.2.4 特別な試験

該当しない。

2.7.2.5 付録

該当しない。

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 2 部（モジュール 2）

2.7.3　臨床的有効性の概要

藤本製薬株式会社

目次

略語・略号一覧....4
2.7.3　臨床的有効性の概要....5
2.7.3.1　背景及び概観....5
2.7.3.2　個々の試験結果の要約....7
2.7.3.2.1　試験対象集団....8
2.7.3.2.1.1　人口統計学的特性....8
2.7.3.2.1.2　適格基準....9
2.7.3.2.1.3　評価方法....10
2.7.3.2.2　有効性の試験結果及び解析結果....11
2.7.3.2.2.1　主要評価項目....11
2.7.3.2.2.2　副次的評価項目....16
2.7.3.2.2.3　有効性の評価....16
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析....17
2.7.3.3.1　部分集団における試験結果及び解析結果....17
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....17
2.7.3.4.1　推奨用法・用量の設定根拠....17
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性....20
2.7.3.6　付録....23

表目次

表 2.7.3-1　国内第 III 相試験の概要 6
表 2.7.3-2　国内第 III 相試験の被験者の人口統計学的特性（抜粋）及び 40 例の CTX 患者が確認された国内の疫学調査の人口統計学的特性 9
表 2.7.3-3　国内第 III 相試験の成人コホートの選択基準及び除外基準 10
表 2.7.3-4　評価項目 11
表 2.7.3-5　市販の CDCA 製剤及び FPF1011 の服薬状況の要約（ITT） 22

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）
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry（二重エネルギーX 線吸収測定法）
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）
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）
SE	Standard error（標準誤差）
SD	Standard deviation（標準偏差）

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

FPF1011（以下、本剤）の有効性は、CTX 患者を対象とした国内第 III 相試験（FPF1011-03-01 試験：以下、国内第 III 相試験）の成績を用いて評価した。国内第 III 相試験の概要を［表 2.7.3-1］に示す。

表 2.7.3-1 国内第 III 相試験の概要

治験実施計画書番号	FPF1011-03-01
治験課題名	FPF1011 の脳腱黄色腫症を対象としたオープン試験（第 III 相）
治験の目的	CTX を対象とし、FPF1011 の長期投与時における有効性及び安全性を評価する。
治験デザイン	多施設共同オープン試験
対象疾患	CTX
主な選択基準	CTX の診断基準（国内第 III 相試験 治験総括報告書［表 9.3-1］）に基づき、過去に以下の(1)~(3)に示すいずれか 1 つの項目を満たし、CTX と診断された者 (1) ＜診断のカテゴリー＞で Definite に該当する (2) ＜診断のカテゴリー＞で Probable に該当する (3) B＋C を満たす 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（新規症例）、又は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（切り替え症例）
治験薬の投与	＜成人コホート＞ CDCA として 750 mg/日を 1 日 3 回、52 週間経口投与する。症状に応じて適宜増減する（最大用量は 1,000 mg/日）。ただし、1 回あたりの最大投与量は 375 mg とする。 ＜小児コホート＞ CDCA として 15 mg/kg/日（最大 750 mg/日）を 1 日 3 回、52 週間経口投与する。症状に応じて適宜増減する（最大用量は 15 mg/kg/日かつ 750 mg/日）。ただし、1 回あたりの最大投与量は 375 mg とする。

表 2.7.3-1 国内第 III 相試験の概要（続き）

評価基準	【主要評価項目】＜成人コホート・小児コホート共通＞ 血清コレスタノール濃度 【副次的評価項目】 有効性 ＜成人コホート＞ MMSE-J（85 歳を超える被験者は実施しない） Rankin Scale MRI（脳・脊髄） 骨密度（DXA 法）（同意取得時年齢が 20 歳未満の被験者は実施しない） 脳腱黄色腫症に関連する疾患又は症状 ＜小児コホート＞ Rankin Scale MRI（脳・脊髄） CTX に関連する疾患又は症状 安全性＜成人コホート・小児コホート共通＞ 有害事象 臨床検査（血液、尿） 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］ 体重 心電図（安静時 12 誘導）
投与期間	52 週間
目標症例数	＜成人コホート＞ 5 例以上 ＜小児コホート＞ 1 例以上

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

国内第 III 相試験の試験結果と解析結果を本項に示す。

なお、国内第 III 相試験では、新規症例及び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などが市販の 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。

2.7.3.2.1　試験対象集団

2.7.3.2.1.1　人口統計学的特性

国内第 III 相試験では、15 例（新規症例：3 例、切り替え症例：12 例）全例が成人コホートで同意取得され、小児コホートでの同意取得はなかった。同意取得された 15 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。

被験者の人口学的特性及び他の基準値の特性を国内第 III 相試験 治験総括報告書［表 14.1-4］に示す。被験者全体（15 例全例）について、性別は男性 10 例（66.7%）、女性 5 例（33.3%）であり、同意取得時年齢（平均値 ± SD）は 47.5 ± 8.2 歳であった。中止した被験者は 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。

国内第 III 相試験の被験者の人口統計学的特性（抜粋）及び 40 例の CTX 患者が確認された国内の疫学調査[4)]の人口統計学的特性を［表 2.7.3-2］に示す。登録された被験者数で、男女間の割合に違いが認められたものの、その他の特性では、国内第 III 相試験の被験者集団と市販後に使用が予想される患者集団に違いが認められなかった。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 2.7.3-2　国内第 III 相試験の被験者の人口統計学的特性（抜粋）及び 40 例の CTX 患者が確認された国内の疫学調査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

2.7.3.2.1.2　適格基準

国内第 III 相試験の成人コホートの選択基準及び除外基準を［表 2.7.3-3］に示す。

表 2.7.3-3　国内第 III 相試験の成人コホートの選択基準及び除外基準

	成人（18 歳以上）コホート
選択基準	以下の 1)～6)の項目すべてに該当する者を選択する。 1) CTX の診断基準（国内第 III 相試験 総括報告書［表 9.3-1］参照）に基づき、過去に以下の(1)~(3)に示すいずれか 1 つの項目を満たし、CTX と診断された者 (1) ＜診断のカテゴリー＞で Definite に該当する (2) ＜診断のカテゴリー＞で Probable に該当する (3) B+C を満たす※ 2) 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（新規症例）、又は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（切り替え症例） 3) 同意取得時年齢 18 歳以上の者 4) 本治験への参加の同意につき、以下の(1)~(2)に示すいずれか 1 つの項目を満たす者。ただし、(2)の場合、可能な限り本人からの同意も得ること。 (1) 本人が治験責任医師等から同意説明文書により十分な説明を受けた後、自由意思による同意が文書にて得られる者 (2) 同意の能力を欠く等により本人からの同意取得が困難な者の場合、代諾者の同意を得た者 5) 妊娠可能な女性の場合、登録前の妊娠検査（尿）が陰性かつ妊娠しないよう適切に避妊することに同意した者 6) 外来で通院している者
除外基準	以下のいずれか 1 項目以上に該当する者を除外する。 1) 併用制限薬の用法用量又は併用制限療法の用法を同意取得後に変更する可能性があると治験責任医師等が判断した者 2) 重篤な循環器、呼吸器、血液、肝臓、腎臓、消化器又はその他の重篤な合併症（CTX に関連する合併症を除く）を有する者 3) 市販の CDCA 製剤に対する薬剤アレルギーの既往歴を有する者 4) 授乳中の女性 5) 同意取得前 12 週以内に他の治験薬又は製造販売後臨床試験薬の投与を受けた者 6) その他、治験責任医師等が本治験の対象として不適当と判断した者

※B：血清コレスタノール濃度 4.5 μg/mL 以上、C：*CYP27A1* 遺伝子の変異を認める

2.7.3.2.1.3　評価方法

国内第 III 相試験の成人コホートの評価項目を［表 2.7.3-4］に示す。

表 2.7.3-4　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（有効性）	MMSE-J（85 歳を超える被験者は実施しない） Rankin Scale MRI（脳・脊髄） 骨密度（DXA 法）（同意取得時年齢が 20 歳未満の被験者は実施しない） CTX に関連する疾患又は症状
副次的評価項目（安全性）	有害事象 臨床検査（血液、尿） 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］ 体重 心電図（安静時 12 誘導）

2.7.3.2.2　有効性の試験結果及び解析結果

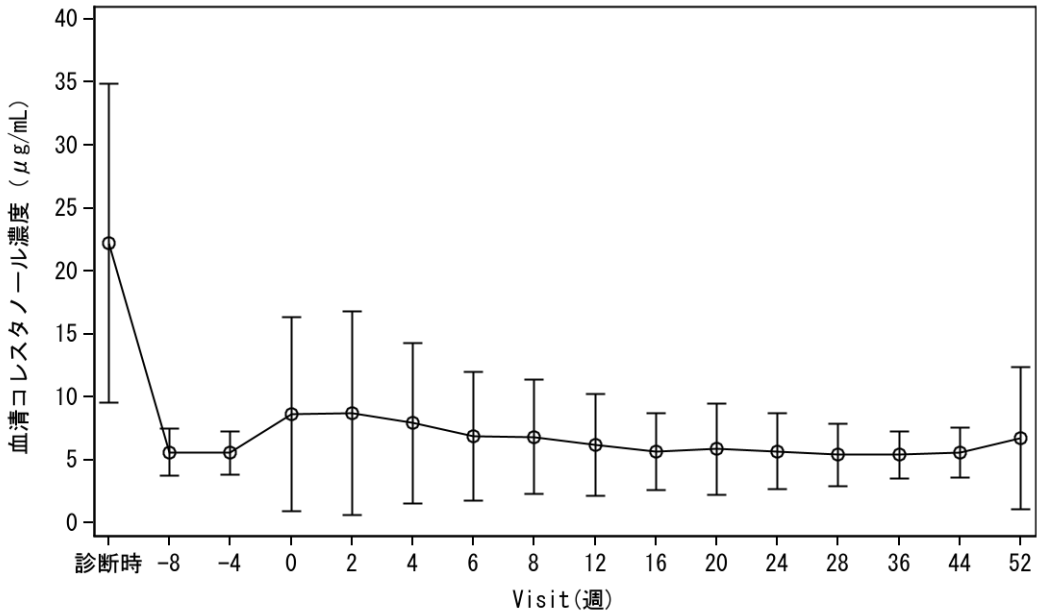
2.7.3.2.2.1　主要評価項目

被験者全体について、血清コレスタノール濃度の測定値の推移（平均値 ± SD）（ITT）を［図 2.7.3-1］、血清コレスタノール濃度の治験薬投与開始前からの変化量の推移（平均値 ± SD）（ITT）を［図 2.7.3-2］、血清コレスタノール濃度の CTX 診断時からの変化量の推移（平均値 ± SD）（ITT）を［図 2.7.3-3］に示した。

新規症例及び切り替え症例について、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）を［図 2.7.3-4］、血清コレスタノール濃度の治験薬投与開始前からの変化量の推移（平均値 ± SD）（ITT：被験者区分）を［図 2.7.3-5］、血清コレスタノール濃度の CTX 診断時からの変化量の推移（平均値 ± SD）（ITT：被験者区分）を［図 2.7.3-6］に示した。

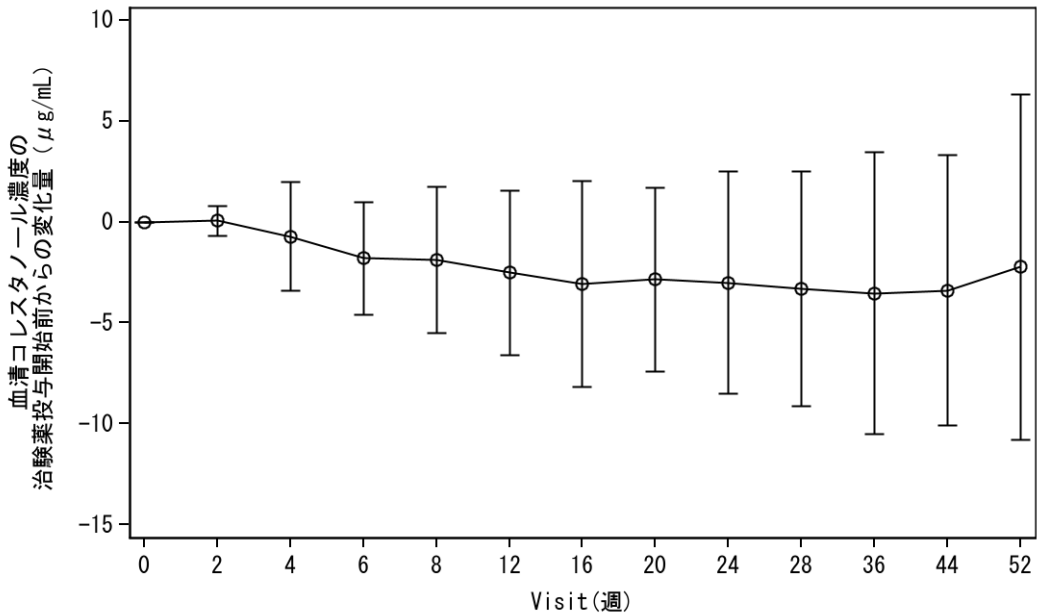
血清コレスタノール濃度について、被験者全体（15 例）では、診断時と比して治験薬投与開始前で低下しており、治験薬投与後も、治験薬投与期間を通して低値を維持した。新規症例（3 例）では、血清コレスタノール濃度は、治験薬投与開始後 4 週から治験薬投与開始前と比して低下し、最終評価時まで低値を維持した。切り替え症例（12 例）では、診断時より市販の CDCA 製剤の投与下で血清コレスタノール濃度が低下していたが、治験薬投与開始後も、治験薬投与期間を通して血清コレスタノール濃度は低値を維持した。

図 2.7.3-1　血清コレスタノール濃度の測定値の推移（平均値±SD）（ITT）



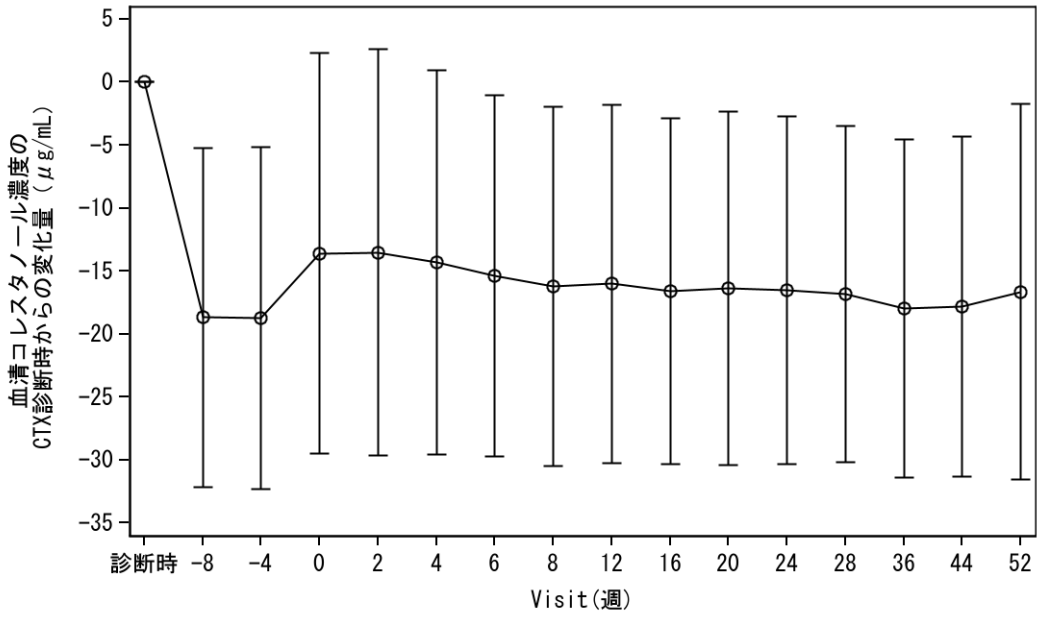
診断時：n = 15, -8 週～-4 週：n = 12, 0 週～6 週：n = 15, 8 週～28 週：n = 14, 36 週～52 週：n = 13

図 2.7.3-2　血清コレスタノール濃度の治験薬投与開始前からの変化量の推移（平均値±SD）（ITT）



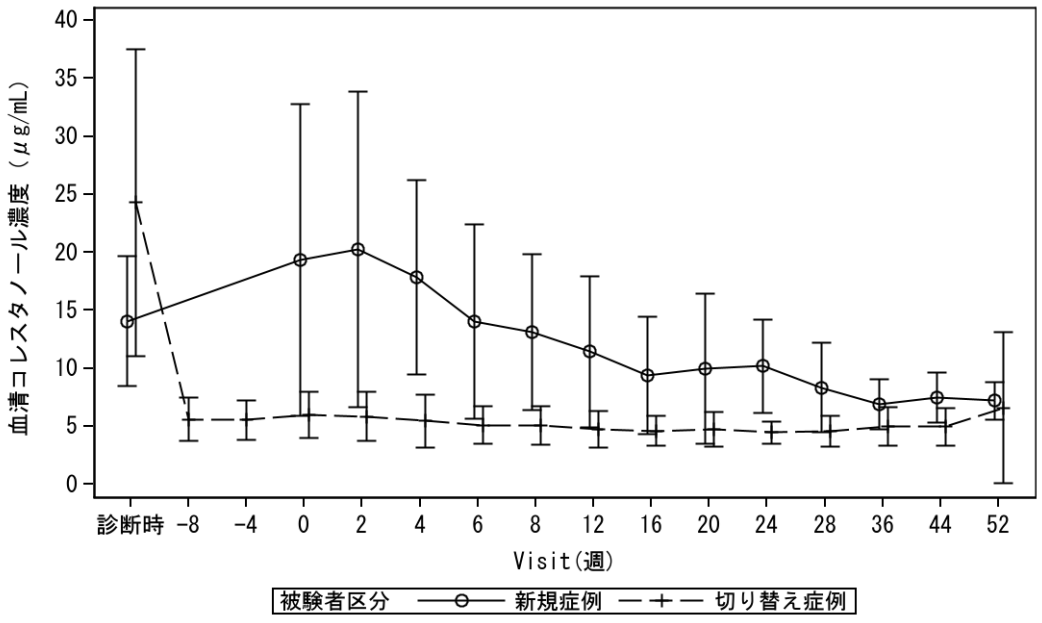
0 週～6 週：n = 15, 8 週～28 週：n = 14, 36 週～52 週：n = 13

図 2.7.3-3　血清コレスタノール濃度の CTX 診断時からの変化量の推移（平均値±SD）（ITT）



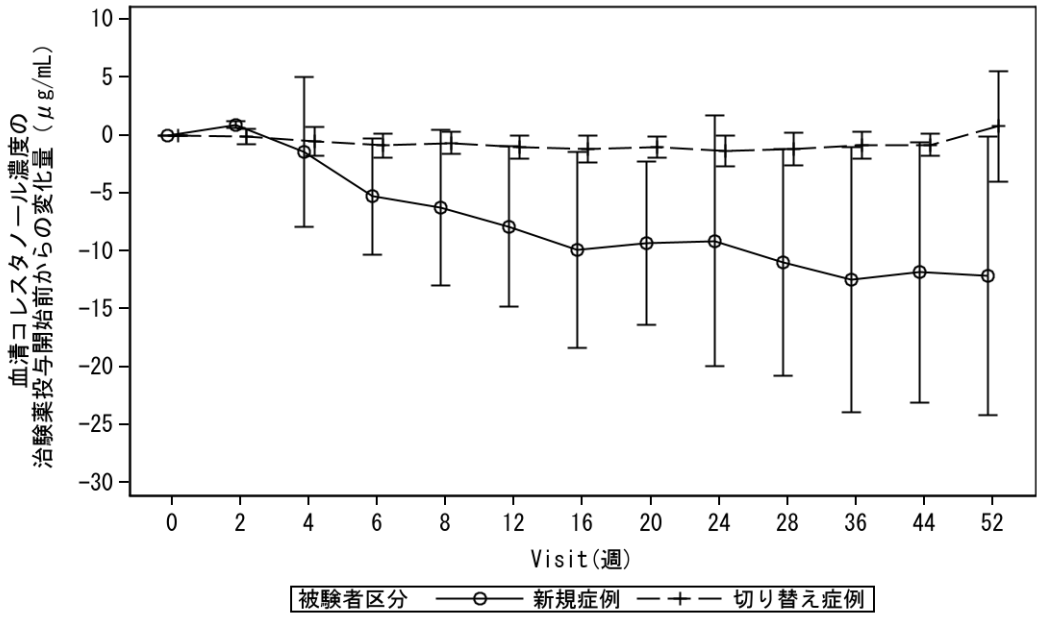
診断時：n = 15, -8 週～-4 週：n = 12, 0 週～6 週：n = 15, 8 週～28 週：n = 14, 36 週～52 週：n = 13

図 2.7.3-4　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）



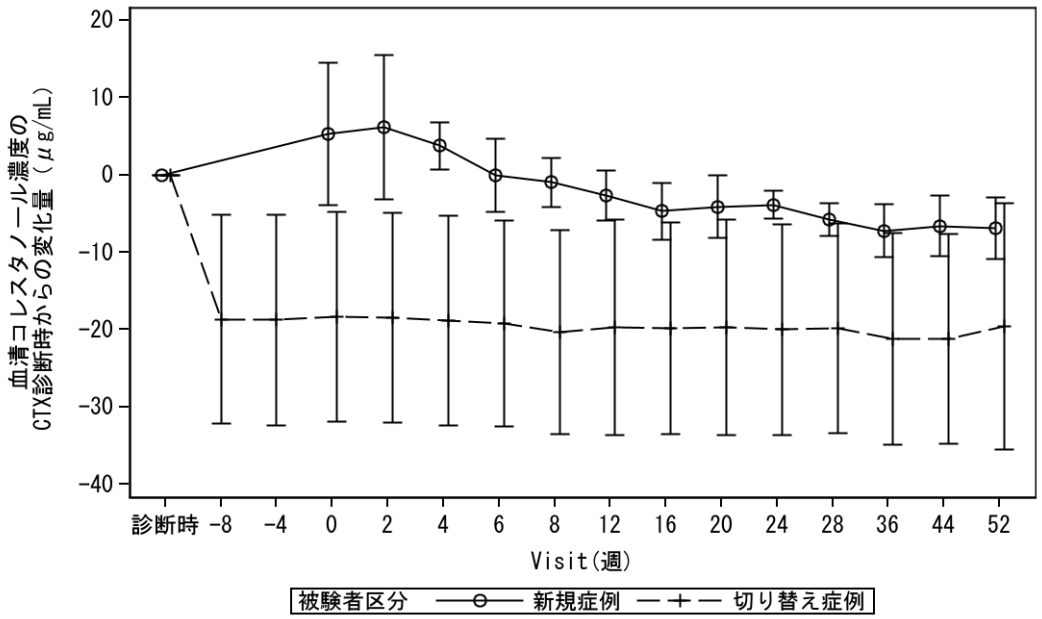
新規症例；診断時, 0 週～52 週：n = 3
切り替え症例；診断時～6 週：n = 12, 8 週～28 週：n = 11, 36 週～52 週：n = 10

図 2.7.3-5　血清コレスタノール濃度の治験薬投与開始前からの変化量の推移（平均値±SD）（ITT：被験者区分）



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

図 2.7.3-6　血清コレスタノール濃度の CTX 診断時からの変化量の推移（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

2.7.3.2.2.2 副次的評価項目

1） MMSE-J
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。

2） Rankin Scale
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。

3） MRI（脳・脊髄）
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全被験者で不変であり、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。

4） 骨密度（DXA 法）
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。

5） CTX に関連する疾患又は症状
CTX に関連する疾患又は症状は、被験者全体では、治験薬投与開始前と比して、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。

2.7.3.2.2.3 有効性の評価

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、MMSE-J、Rankin Scale、MRI（脳・脊髄）、骨密度（DXA 法）、及び CTX に関連する疾患又は症状について、治験薬投与開始前と比して概ね不変であったことから、CTX 患者において、本剤投与による有効性が示唆された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤投与時の有効性を検討した試験は国内第 III 相試験のみである。したがって、部分集団における試験結果及び解析結果のみ、本項に示す。

2.7.3.3.1　部分集団における試験結果及び解析結果

国内第 III 相試験における、本剤の有効性（主要評価項目）に関する部分集団の検討結果を示す。

新規症例（3 例）の部分集団について、特筆すべきことはなかった。

切り替え症例（12 例）を最頻投与量[a)]により、「0 mg/日≦～＜750 mg/日」（4 例）、「750 mg/日」（4 例）、及び「750 mg/日＜～≦1000 mg/日」（4 例）の 3 集団に分割した各集団の血清コレスタノール濃度は、いずれも診断時と比較して治験薬投与開始前は低値を示し、その後、治験薬投与期間を通して同様に低値を示した。さらに、最頻投与量が最大である「750 mg/日＜～≦1000 mg/日」の集団では、血清コレスタノール濃度は治験薬投与期間を通して減少傾向にあり、他の 2 集団では治験薬投与期間を通して維持された。なお、その他の部分集団について、特筆すべきことはなかった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の用法及び用量（案）は、国内第 III 相試験の結果及び国内外の文献をもとに、以下のとおり設定した。用法及び用量（案）の設定根拠を［2.7.3.4.1］に示す。

【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。

2.7.3.4.1　推奨用法・用量の設定根拠

1）成人の用法及び用量

---

a) 治療期（治験薬投与開始時から治験薬投与開始後 52 週又は中止時の検査終了時までの期間）中、一番長い期間投与した本剤の投与量である。ただし、複数の投与量で期間が同じとなった場合は、一番多い投与量を最頻投与量とする。

（1） 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 [20]。

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

（2） 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。

（3） 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 [28]、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 [20]。

以上から、本剤の維持用量は 750 mg/日が妥当と考えた。

（4） 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 [20]。

以上から、本剤の最大投与量は 1000 mg/日が妥当と考えた。

（5） 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） 小児の用法及び用量

国内第 III 相試験の小児コホートにおいて、登録期間中に被験者の登録はなかったこと、また、国内小児 CTX 患者に関する文献が存在しないことから、小児の用法及び用量については、海外の文献を用いて検討した。国内外の CTX 患者において、疾患、診断、治療法、及び CDCA 製剤の成人の用法及び用量に大きな差がないと考えられることから（[2.5.4.3.2.2] 参照）、国内小児 CTX 患者における本剤の用法及び用量は、国内の CTX 診療ガイドラインに加え、欧州の CDCA 製剤（適応症：CTX）、海外小児 CTX 患

者の文献データ、及び関連文献より考察することとした。

海外小児 CTX 患者に CDCA 製剤を投与した文献の一覧を、［表 2.5.4-3］に示す。

（1） 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[28]。

一方、欧州の CDCA 製剤の投与回数は 1 日 3 回であることを参考に[20]、本剤の投与回数は 1 日 3 回が妥当と考えた。

（2） 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[28]。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[20]、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。

（3） 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[28]。

一方、 欧州の CDCA 製剤の基本用量は 15 mg/kg/日とされており[20]、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（［表 2.5.4-3］参照）。

以上から、本剤の維持用量は 15 mg/kg/日が妥当と考えた。

（4） 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[28]。

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[20]、本剤の最大投与量は 15 mg/kg/日が妥当と考えられた。

（5） 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[20),28)]。

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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

国内第 III 相試験では、本剤を 125 mg/日～1000 mg/日の範囲で 52 週間投与した。市販の CDCA 製剤及び FPF1011 の 1 日投与量推移（ITT）を［図 2.7.3-7］に、市販の CDCA 製剤及び FPF1011 の 1 日投与量推移（ITT：被験者区分）を［図 2.7.3-8］に、市販の CDCA 製剤及び FPF1011 の服薬状況の要約（ITT）を［表 2.7.3-5］に、血清コレスタノール濃度の測定値の推移（平均値 ± SD）（ITT）を［図 2.7.3-1］に、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）を［図 2.7.3-4］に示す。また、成人の有効性について記載している国内の文献の一覧を［表 2.5.4-2］に示す。これらのデータより得られた結果及び示唆された内容を以下に示す。

- 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全例が 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（国内第 III 相試験 治験総括報告書［表 16.2-8］及び［表 16.2-14］参照）。市販の CDCA 製剤の投与により、切り替え症例では、CTX 診断時より市販の CDCA 製剤の投与下［市販 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（最長 60 カ月）、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）。

以上のことから、本剤は、長期にわたり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（新規症例及び切り替え症例の定義は［表 2.7.3-1］参照）。

図 2.7.3-7　市販の CDCA 製剤及び FPF1011 の 1 日投与量推移（ITT）

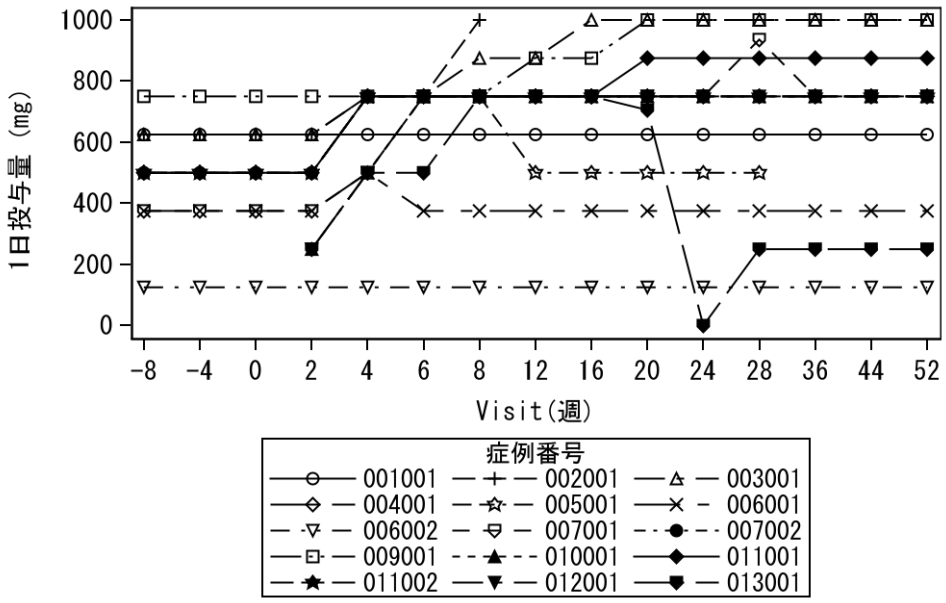
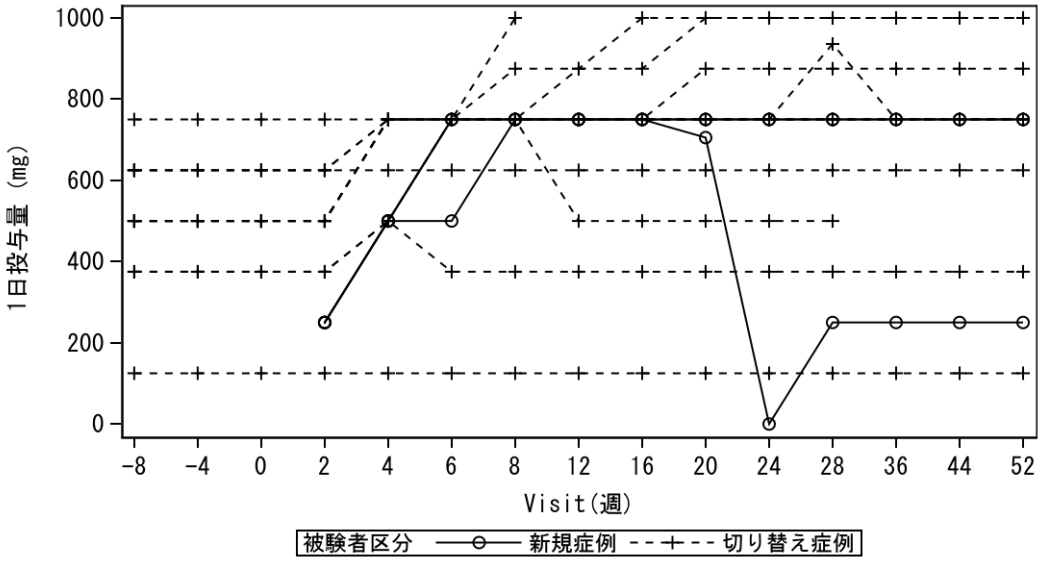


図 2.7.3-8　市販の CDCA 製剤及び FPF1011 の 1 日投与量推移（ITT：被験者区分）



新規症例；0 週～52 週：n = 3

切り替え症例；～8 週：n = 12, 12 週～28 週：n = 11, 36 週～52 週：n = 10

表 2.7.3-5　市販の CDCA 製剤及び FPF1011 の服薬状況の要約（ITT）

被験者区分	時期（服用薬）		n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
全被験者	治療期（FPF1011）	投与期間（日）	15	342.5	76.1	85	365.0	379
		服用遵守率（%）	15	98.81	1.39	95.1	99.21	100.0
		総服用量（mg）	15	222500.0	93521.1	45925	259575.0	352375
		1 日服用量（mg）	15	659.21	224.77	123.7	717.58	947.2
新規症例	治療期（FPF1011）	投与期間（日）	3	365.0	0.0	365	365.0	365
		服用遵守率（%）	3	98.57	1.07	97.3	98.99	99.4
		総服用量（mg）	3	216550.0	69643.5	136200	253875.0	259575
		1 日服用量（mg）	3	595.14	191.53	374.2	697.46	713.8
切り替え症例	観察期（市販の CDCA 製剤）	投与期間（日）	12	84.9	5.6	76	84.5	98
		服用遵守率（%）	12	97.54	4.06	87.6	99.60	100.0
		総服用量（mg）	12	41215.6	13860.9	9088	41250.0	62750
		1 日服用量（mg）	12	489.97	164.23	108.6	493.04	747.0
	治療期（FPF1011）	投与期間（日）	12	336.9	84.9	85	368.0	379
		服用遵守率（%）	12	98.87	1.49	95.1	99.29	100.0
		総服用量（mg）	12	223987.5	101181.0	45925	261225.0	352375
		1 日服用量（mg）	12	675.23	237.13	123.7	727.98	947.2

※服用遵守率（%）＝指示通りに服用した回数（回） / 指示された服用回数（回）

2.7.3.6 付録

該当しない。

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 2 部（モジュール 2）

2.7.4　臨床的安全性の概要

藤本製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.7.4　臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 5
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 7
2.7.4.2　有害事象 7
2.7.4.2.1　有害事象の解析 7
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 7
2.7.4.2.1.2　死亡 9
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 9
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 9
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 10
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 10
2.7.4.3　臨床検査値の評価 11
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 11
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 11
2.7.4.5.1　内因性要因 11
2.7.4.5.2　外因性要因 12
2.7.4.5.3　薬物相互作用 12
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 12
2.7.4.5.5　過量投与 16
2.7.4.5.6　薬物乱用 16
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 16
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 16
2.7.4.6　市販後データ 16
2.7.4.7　付録 17

表目次

表 2.7.4-1　市販の CDCA 製剤及び本剤の服薬状況の要約（SP）.....6
表 2.7.4-2　有害事象の発現頻度（SP）.....8
表 2.7.4-3　安全性に影響を及ぼす可能性のある、内因性要因に関する文献情報.....12
表 2.7.4-4　妊娠及び授乳時の使用に関する情報.....14
表 2.7.4-5　過量投与に関する情報.....16
表 2.7.4-6　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）.....17

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）
CDCA	Chenodeoxycholic acid（ケノデオキシコール酸）
CTX	Cerebrotendinous xanthomatosis（脳腱黄色腫症）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/japanese version（ICH 国際医薬用語集日本版）
ITT	Intention to treat（割り付けられた全被験者）
PT	Preferred terms（基本語）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SOC	System organ class（器官別大分類）
SP	Safety population（安全性解析対象集団）

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

FPF1011（以下、本剤）の安全性は、CTX 患者を対象とした国内第 III 相試験（FPF1011-03-01 試験：以下、国内第 III 相試験）の成績を用いて評価した。国内第 III 相試験の概要を［表 2.7.3-1］に示す。また、臨床試験一覧表を［2.7.6］に示す。

安全性の評価は、有害事象、臨床検査（血液・尿）、バイタルサイン、体重、及び心電図（安静時 12 誘導）で行った。

なお、［2.7.3.2］に示したとおり、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被験者（新規症例）、及び同意取得前から市販の CDCA 製剤を投与している被験者（切り替え症例）を対象としたため、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安全性を評価することとした。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

国内第 III 相試験では、15 例（新規症例：3 例、切り替え症例：12 例）全例が成人コホートでの同意取得であり、小児コホートでの同意取得はなかった。

また、国内第 III 相試験において同意取得された 15 例全例で治験薬が 1 回以上投与されたため、当該 15 例を安全性の解析対象集団である SP に採用した。

観察期に投与された市販の CDCA 製剤、及び本剤の服薬状況の要約（SP）を［表 2.7.4-1］に示した。SP における全被験者（15 例）の本剤の投与期間（平均値 ± SD）は 342.5 ± 76.1 日であり、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 であった。

表 2.7.4-1　市販の CDCA 製剤及び本剤の服薬状況の要約（SP）

被験者区分	時期（服用薬）		n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
全被験者	治療期（FPF1011）	投与期間（日）	15	342.5	76.1	85	365.0	379
		服用遵守率（%）	15	98.81	1.39	95.1	99.21	100.0
		総服用量（mg）	15	222500.0	93521.1	45925	259575.0	352375
		1 日服用量（mg）	15	659.21	224.77	123.7	717.58	947.2
新規症例	治療期（FPF1011）	投与期間（日）	3	365.0	0.0	365	365.0	365
		服用遵守率（%）	3	98.57	1.07	97.3	98.99	99.4
		総服用量（mg）	3	216550.0	69643.5	136200	253875.0	259575
		1 日服用量（mg）	3	595.14	191.53	374.2	697.46	713.8
切り替え症例	観察期（市販の CDCA 製剤）	投与期間（日）	12	84.9	5.6	76	84.5	98
		服用遵守率（%）	12	97.54	4.06	87.6	99.60	100.0
		総服用量（mg）	12	41215.6	13860.9	9088	41250.0	62750
		1 日服用量（mg）	12	489.97	164.23	108.6	493.04	747.0
	治療期（FPF1011）	投与期間（日）	12	336.9	84.9	85	368.0	379
		服用遵守率（%）	12	98.87	1.49	95.1	99.29	100.0
		総服用量（mg）	12	223987.5	101181.0	45925	261225.0	352375
		1 日服用量（mg）	12	675.23	237.13	123.7	727.98	947.2

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内第 III 相試験の SP と ITT は同一の集団であるため、SP における人口統計学的特性及び他の基準値の特性は、［2.7.3.2.1.1］に示す。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

有害事象は、MedDRA/J Version 27.1 の PT に読み替えた。

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

国内第 III 相試験における、有害事象の発現頻度（SP）を［表 2.7.4-2］に、副作用の発現頻度を国内第 III 試験 治験総括報告書［表 14.3-4］に示す。

程度別有害事象の発現頻度を国内第 III 試験 治験総括報告書［表 14.3-20］～［表 14.3-22］に、程度別副作用の発現頻度を国内第 III 試験 治験総括報告書［表 14.3-27］～［表 14.3-29］に示す。なお、同一被験者で事象に複数の程度がある場合、例数は最も重い程度に含めた。

1） 被験者全体

有害事象は全被験者 15 例中 11 例（73.3%）で発現し、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（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。肝機能異常は、国内第 III 相試験の被験者数及び発現例数が少ないことから、用量反応性及び人口統計学的特性との関連性は不明である。

2） 新規症例

有害事象は新規症例 3 例中 2 例（66.7%）で発現し、2 例以上に発現した有害事象はなかった。

副作用は 2 例（66.7%）で発現し、肝機能異常及び鼓腸が各 1 例（33.3%）であった。

3） 切り替え症例

有害事象は切り替え症例 12 例中 9 例（75.0%）で発現し、2 例以上に発現した有害事象は発熱及び挫傷（各 3 例：25.0%）、並びに上咽頭炎（2 例：16.7%）であった。

副作用は、肝機能異常が 1 例（8.3%）であった。

表 2.7.4-2　有害事象の発現頻度（SP）

	新規症例 3 例	切り替え症例 12 例	合計 15 例
発現例数[#1](%)[#2]	2 (66.7)	9 (75.0)	11 (73.3)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	3 (25.0)	4 (26.7)
上咽頭炎	-	2 (16.7)	2 (13.3)
外耳炎	-	1 (8.3)	1 (6.7)
皮下組織膿瘍	1 (33.3)	-	1 (6.7)
COVID-19	-	1 (8.3)	1 (6.7)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	-	1 (6.7)
高尿酸血症	1 (33.3)	-	1 (6.7)
神経系障害	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)
構語障害	-	1 (8.3)	1 (6.7)
頭痛	1 (33.3)	-	1 (6.7)
血管障害	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)
血腫	1 (33.3)	-	1 (6.7)
高血圧	-	1 (8.3)	1 (6.7)
胃腸障害	1 (33.3)	2 (16.7)	3 (20.0)
上腹部痛	1 (33.3)	-	1 (6.7)
下痢	-	1 (8.3)	1 (6.7)
鼓腸	1 (33.3)	-	1 (6.7)
嘔吐	-	1 (8.3)	1 (6.7)
肝胆道系障害	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)
胆石症	-	1 (8.3)	1 (6.7)
肝機能異常	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)
皮膚および皮下組織障害	-	1 (8.3)	1 (6.7)
中毒性皮疹	-	1 (8.3)	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (8.3)	1 (6.7)
筋骨格痛	-	1 (8.3)	1 (6.7)
腎および尿路障害	-	1 (8.3)	1 (6.7)
尿路結石	-	1 (8.3)	1 (6.7)
生殖系および乳房障害	-	1 (8.3)	1 (6.7)
不規則月経	-	1 (8.3)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	3 (25.0)	4 (26.7)
発熱	1 (33.3)	3 (25.0)	4 (26.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	5 (41.7)	6 (40.0)
凍瘡	-	1 (8.3)	1 (6.7)
頭部損傷	-	1 (8.3)	1 (6.7)
免疫反応	-	1 (8.3)	1 (6.7)
手首関節骨折	-	1 (8.3)	1 (6.7)
顔面損傷	-	1 (8.3)	1 (6.7)
挫傷	-	3 (25.0)	3 (20.0)
処置による疼痛	1 (33.3)	-	1 (6.7)

#1：同一被験者における重複はなし

#2：発現率 =（発現例数 ÷ 被験者区分別例数）×100

MedDRA/J Version 27.1

2.7.4.2.1.2 死亡

国内第 III 相試験において、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内第 III 相試験における、重篤な有害事象の発現頻度を国内第 III 試験 治験総括報告書［表 14.3-7］に、重篤な副作用の発現頻度を国内第 III 試験 治験総括報告書［表 14.3-10］に、その他の重篤な有害事象（「死亡」を除く）の一覧を国内第 III 試験 治験総括報告書［表 16.2-27］に示す。

1） 被験者全体

被験者全体（15 例全例）について、その他の重篤な有害事象として胆石症 1 例（6.7%：中等度）及び発熱 1 例（6.7%：軽度）が発現し、重篤の理由はいずれも「治療のための入院又は入院期間の延長が必要である」であった。

重篤な副作用の発現はなかった。

2） 新規症例

新規症例（3 例全例）について、その他の重篤な有害事象として発熱 1 例（33.3%：軽度）が発現した。当該事象による治験薬の中止、休薬、減量はなかった。発現から 8 日後に回復し、その後の発熱の再発はなかった。

3） 切り替え症例

切り替え症例（12 例全例）について、その他の重篤な有害事象として胆石症 1 例（8.3%：中等度）が発現した。当該事象による治験薬の中止、休薬、減量はなく、転帰は「回復」であった。なお、当該事象は CTX に関連しない合併症である胆石症の悪化であり、発現した被験者はその後治験を中止したが、これは胆石症の治療を目的として胆嚢摘出手術が実施されることとなり、胆嚢摘出によって治験の評価に影響を与える懸念があると医師が判断したためであった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

国内第 III 相試験では、その他の重要な有害事象及び副作用はそれぞれ、本剤の中止、休薬、減量に至った有害事象及び副作用とした。

本剤の中止、休薬、減量に至った有害事象の発現頻度を国内第 III 試験 治験総括報告書［表 14.3-13］に、中止、休薬、減量に至った副作用の発現頻度を国内第 III 試験 治験総括

報告書［表 14.3-16］に、その他の重要な有害事象の一覧を国内第 III 試験 治験総括報告書［表 16.2-28］に示す。

1） 被験者全体

被験者全体（15 例全例）について、その他の重要な有害事象としては、肝機能異常 2 例（13.3%：軽度 1 例、中等度 1 例）、下痢 1 例（6.7%：軽度）が発現した。

その他の重要な副作用としては、肝機能異常 2 例（13.3%：軽度 1 例、中等度 1 例）が該当した。発現した肝機能異常はいずれも治験薬の休薬又は減量後に回復しており、副作用の肝機能異常は、本剤の用量調節によりコントロールできる可能性が示唆された。

2） 新規症例

新規症例（3 例全例）について、その他の重要な有害事象としては、肝機能異常 1 例（33.3%：中等度）が発現した。

その他の重要な副作用としては、肝機能異常 1 例（6.7%：中等度）が該当した。

3） 切り替え症例

切り替え症例（12 例全例）について、その他の重要な有害事象としては、肝機能異常 1 例（8.3%：軽度）及び下痢 1 例（8.3%：軽度）が発現した。

その他の重要な副作用としては、肝機能異常 1 例（6.7%：軽度）が該当した。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

国内第 III 相試験における、器官別の有害事象の発現頻度を［表 2.7.4-2］に、副作用の発現頻度を国内第 III 試験 治験総括報告書［表 14.3-4］に示す。

有害事象は全被験者 15 例中 11 例（73.3%）で発現し、2 例以上で発現した有害事象の SOC は「傷害、中毒および処置合併症」（6 例：40.0%）、「感染症および寄生虫症」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 4 例：26.7%）、「胃腸障害」（3 例：20.0%）、並びに「神経系障害」、「血管障害」、及び「肝胆道系障害」（各 2 例：13.3%）であった。

副作用は全被験者 15 例中 3 例（20.0%）で発現し、2 例以上で発現した副作用の SOC は「肝胆道系障害」2 例（13.3%）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

国内第 III 相試験において、死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の個別の説明は、国内第 III 試験 治験総括報告書［12.3.2］に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

国内第 III 相試験において、本剤の投与期間を通して、臨床検査値の各項目について特記すべき変動はなかった。重篤又は中止、休薬、減量に至った有害事象に伴う臨床検査値の異常を臨床的に重要な変化とし、［2.7.4.2.1.3］及び［2.7.4.2.1.4］に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内第 III 相試験において、バイタルサイン、体重、及び心電図については、有害事象とされた項目を臨床的に重要な変化とした。

1） バイタルサイン及び体重
本剤の投与期間を通して、体温、収縮時血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体重について大きな変動はなかった。
バイタルサイン及び体重に関連する有害事象は、全て軽度であった。これらの事象による治験薬の中止、休薬、減量はなかった。
また、これらの事象のうち副作用と判断されたものはなかった。

2） 心電図
有害事象に関連する心電図異常は認められなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

国内第 III 相試験は少数例の治験であるため、内因性要因に該当する部分集団で検討していない。なお、国内第 III 相試験では小児コホートの被験者の登録はなく、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文献の一覧を［表 2.5.5-3］に示す。これらの文献情報から、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、安全性に影響を及ぼす可能性のある、内因性要因に関する文献情報を［表 2.7.4-3］に示す。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、慎重に用量調整すべきことが示唆された。

表 2.7.4-3　安全性に影響を及ぼす可能性のある、内因性要因に関する文献情報

文献	内因性要因	CDCA 投与量	安全性
41)	高齢者 （66 歳）	1000 mg/日	忍容性が高く、肝酵素値の上昇はなかった。
42)	アルコール性肝障害	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。

2.7.4.5.2　外因性要因

国内第 III 相試験は少数例の治験であるため、外因性要因に該当する部分集団で検討していない。

また、安全性に影響を及ぼす可能性のある、外因性要因に関する文献情報はなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

国内第 III 相試験では、本剤の薬物相互作用について検討していない。

また、CDCA と併用することで安全性に影響を及ぼす可能性のある、薬物に関する文献情報を［2.7.2.2.1.1］に示した。なお、CDCA と併用することで安全性に影響を及ぼす可能性のある、食事に関する文献情報はなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

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。したがって、文献及び添付文書に記載されている情報を整理し、妊娠及び授乳時の本剤の使用に関する考察を行った。

妊娠及び授乳時の使用に関する情報（文献/添付文書）を［表 2.7.4-4］に示す。

CDCA 投与下で妊娠及び出産した症例について 3 報報告されている。CDCA 投与下で妊娠を継続した CTX 女性患者 7 例合計 11 回の妊娠、及び CDCA 非投与下で妊娠を継続した CTX 女性患者 3 例合計 8 回の妊娠の症例報告 [43)]では、CDCA 投与下の CTX 女性患者は、1 例において子癇前症が認められたものの、CDCA に関連する副作用及び合併症は報告されておらず、新生児 11 例はすべて正常体重であった。一方、CDCA 非投与下の CTX 女性患者では、妊婦 1 例で神経学的症状の悪化が認められ、新生児 2 例でビリルビン増加、1 例で受容-表出混合性言語発達障害が認められた。このことから、著者は、妊娠中の CTX 女性患者に対する CDCA 投与の継続が CTX 女性患者及びその胎児の両方にとって有益であると述べている。CDCA 投与下で妊娠した CTX 女性患者 2 例の症例報告 [44)]では、CTX 患者 2 例に子癇前症が合併し、そのうち 1 例より生まれた子供 1 例は、乳児期に脳室周囲白質軟化症及び軽度の脳性麻痺と診断された。著者は、これらの合併症は、CTX 及び CDCA との関連性はなく、また、妊娠中の CDCA 療法は、CTX の生化学的異常を制御するために必要であり、安全であることが示唆されたと述べている。また、CTX 女性患者 4 例合計 10 回の妊娠にお

ける報告[45]では、7 例の健康な新生児の出産、2 例の流産、1 例の死産が報告されている。CTX 女性患者 4 例のうち、1 例の CTX 女性患者は、CDCA 非投与下で原因不明の死産（42 週）を経験した後、CDCA 投与下で妊娠を成功させ健康な新生児を出産した。別の CTX 女性患者は、CDCA 非投与下で妊娠初期に 2 回の流産を経験したが、その後 CDCA 投与下で、健康な新生児を正期産で出産した。さらに、別の CTX 女性患者は、CTX 診断前に 3 例、診断後に 1 例の健康な新生児を出産した。著者は、CTX 女性患者における妊娠中の CDCA 療法は、胎児へのダメージや流産を防ぐ重要な手段であると思われると述べている。

CTX を適応症とする海外の CDCA 製剤では、動物実験で胎児の肝臓、副腎、腎臓の病理学的影響について記載されており、妊婦への投与は推奨されていないものの禁忌には設定されていない[20]。一方、胆石症を適応症とする CDCA 製剤では、同様の理由で生殖発生毒性の可能性は否定できないことから、妊婦への投与は禁忌とされている[18]。

CTX 患者では CDCA が欠乏もしくは不足しており、本剤は CDCA の補充目的で投与されることを想定している。一方、胆石症患者や動物実験で用いられた動物では、もともと体内に CDCA が存在するため、CDCA 投与により生理的レベルを超えた CDCA が作用すると考えられる。したがって、症例数は限られるが、妊娠した CTX 女性患者への CDCA 投与実績[43)-45)]及び CTX 患者への CDCA 投与目的を鑑みると、妊娠した CTX 女性患者への CDCA 投与は、生殖発生毒性のリスクが潜在している可能性があるものの、その有益性が安全性上の懸念を上回る場合には妊娠中の CDCA 投与を検討すべきと考える。また、授乳中の CTX 女性患者への CDCA 投与について、現時点で潜在的リスクに該当する懸念事項はないが、ラットにおいて乳汁中への移行が報告されていることから、妊娠中と同様、その有益性が安全性上の懸念を上回る場合には授乳中の CDCA 投与を検討すべきと考える。

表 2.7.4-4　妊娠及び授乳時の使用に関する情報

文献/添付文書	妊娠及び授乳時の使用に関する情報
文献 43)	CTX 女性患者 7 例※が CDCA 投与下で妊娠を継続した。7 例合計 11 回の妊娠において、1 例において子癇前症が認められたものの、CDCA に関連する副作用及び合併症は報告されておらず、新生児 11 例はすべて正常体重であった。 一方、CTX 女性患者 3 例※が CDCA 非投与下で妊娠を継続した。3 例合計 8 回の妊娠において、妊娠中 CDCA 投与を中断した 1 例では、神経学的症状の悪化が認められた。また、出生直後、新生児 2 例でビリルビン増加、1 例で受容-表出混合性言語発達障害が認められた。 以上、CDCA 非投与下で妊娠した CTX 女性患者では、一部の新生児でビリルビン増加が認められ、また、妊娠中に CDCA 投与を中断した例では神経学的症状の悪化が認められた一方、CDCA 投与下で妊娠した CTX 女性患者では、CDCA 投与に関連する母親の副作用及び合併症、新生児の医学的問題は報告されていないことから、著者は、妊娠中の CTX 女性患者に対する CDCA 療法の継続が、CTX 女性患者及びその胎児の両方にとって有益であると述べている。 ※重複症例あり
文献 44)	CTX 女性患者 2 例が CDCA 投与下で妊娠した。それぞれ 1 回ずつの妊娠において、2 例の CTX 患者に子癇前症が合併し、乳児期に脳室周囲白質軟化症及び軽度の脳性麻痺と診断された子供が 1 名出産された。著者は、これらの合併症はいずれも CTX 及び CDCA との関連性はないと述べている。 著者は、妊娠中の CDCA 療法は、CTX の生化学的異常を制御するために必要であり、また安全であることが示唆されたと述べている。

表 2.7.4-4　妊娠及び授乳時の使用に関する情報（続き）

文献/添付文書	妊娠及び授乳時の使用に関する情報
文献 45)	CTX 女性患者 4 例が合計 10 回妊娠し、7 例の健康な新生児の出産、2 例の流産、1 例の死産を経験した。CTX 女性患者 4 例のうち、1 例の CTX 患者は、妊娠中 CDCA 非投与下で 42 週に原因不明の死産を経験したが、その後、CDCA 投与下で妊娠を成功させ健康な新生児を出産した。別の 1 例の CTX 患者は、CDCA 非投与下で妊娠初期に 2 回の流産を経験したが、CDCA 投与下で健康な新生児を出産した。別の 1 例の CTX 患者は、CTX 診断前に 3 例、診断後に 1 例の健康な新生児を出産した。なお、当該症例の CDCA 投与/非投与については論文に記載がなく、不明である。CTX 女性患者 4 例のうち、残りの CTX 女性患者 1 例の経過は論文に記載がないため、詳細は不明である。
Chenodeoxycholic acid Leadiant[20)] 添付文書 適応症：CTX 推奨用量： （成人）750 mg/日 （小児）5 mg/kg/日投与開始、最大 15 mg/kg/日	妊娠中及び避妊法を行っておらず妊娠の可能性がある女性への投与は推奨しない。 ※妊娠女性における CDCA 服用に関するデータは、存在しないか僅かである。 授乳を中止するか CDCA 療法を休薬又は中止するかの決定は、授乳による子どもの利益と治療による母親の利益を考慮してなされなければならない。
（参考） チノカプセル 125[18)] 添付文書 適応症：胆石症 推奨用量： （成人）300~400 mg/日 （小児）安全性は確立していない	妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で、胎仔肝の組織学的変化等が報告されている。 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。
（参考） CHENODAL[19)] 添付文書 適応症：胆石症 推奨用量： （成人）13~16 mg/kg/日 （小児）安全性・有効性は確立していない	禁忌：胎児危険度分類カテゴリーX（胎児に対し永続的な障害を生じるリスクが高いため、妊婦や妊娠の可能性がある場合は使用すべきでない）

2.7.4.5.5　過量投与

国内第 III 相試験では、過量投与された症例は認められなかった。

欧州で市販されている CDCA 製剤（適応症：CTX）である Chenodeoxycholic acid Leadiant[20]、また、適応症が異なるが米国で市販されている CDCA 製剤（適応症：胆石症）である CHENODAL[19]における、過量投与に関する情報を［表 2.7.4-5］に示す。

表 2.7.4-5　過量投与に関する情報

Chenodeoxycholic acid Leadiant[20]	CDCA は、内在性の機構により効率的に除去・排泄されるため、体内に蓄積する可能性は低く、過量投与による副作用発現の可能性は、非常に低いと考えられる。
（参考） CHENODAL[19]	偶発的又は意図的な過量服用は、報告されていない。 4 g/day（58 mg/kg/day）で 6 ヵ月間投与した事例が 1 件あるが、問題なかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

国内第 III 相試験では、薬物乱用に関して検討していない。

また、CDCA の薬物乱用又は依存性の可能性を示す文献情報はなかった。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

国内第 III 相試験において、本剤による離脱症状及び反跳作用は報告されていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内第 III 相試験において、本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は報告されていない。

2.7.4.6　市販後データ

本剤はチノカプセル 125 とは別の製剤であり、販売されていないため、本項は該当しない。

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 2.7.4-6］に示す[18),46)-53)]。

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 2.7.4-6 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

2.7.4.7 付録

該当しない。

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 2 部（モジュール 2）

2.7.5　参考文献

藤本製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献.....3

2.7.5 参考文献

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

2） 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.

3） 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.

4） 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） 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.

6） 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.

7） 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）

8） 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.

9） 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.

10） 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.

11） 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.

12） 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.

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

14） 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.

15） 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.

16） Stiehl A, Raedsch R, Kommerell B. Increased sulfation of lithocholate in patients with cholesterol gall-stones during chenodeoxycholate treatment. Digestion. 1975;12:105-10.

17） 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.

18） 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）.

19） 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.

20） 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.

21） 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.

22） 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.

23） 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.

24） 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.

25） Gillberg PG, Dahlstrom M, Starke I, Ostlund-Lindqvist AM. Gastroenterology. 2010 May ;138(5):S-224.

26） 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.

27） 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.

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」「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/.

29） 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.

30） 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.

31） 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.

32） 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.

33） 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.

34） 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.

35） 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.

36） 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.

37） 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.

38） 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).

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

40） 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.

41） 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.

42） 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.

43） 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.

44） 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.

45） 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.

46） 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）

47） 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.

48） 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）

49） 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.

50） 山本 俊夫. Chenodeoxycholic Acid の胆嚢胆石症に対する臨床治験. （社内資料）

51） 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）

52） 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）

53） 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）

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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

藤本製薬株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　FPF1011-03-01 試験（国内第 III 相試験） 21
2.7.6.2　国内成人文献（有効性） 30
2.7.6.3　国内成人文献（安全性） 34
2.7.6.4　海外小児文献（有効性） 36
2.7.6.5　海外小児文献（安全性） 53
2.7.6.6　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 56
2.7.6.6.1　試験 1 56
2.7.6.6.2　試験 2 56
2.7.6.6.3　試験 3 56
2.7.6.6.4　試験 4 56
2.7.6.6.5　試験 5 57
2.7.6.6.6　試験 6 57
2.7.6.6.7　試験 7 57
2.7.6.6.8　試験 8 57
2.7.6.6.9　試験 9 57

略語・略号一覧

略語・略号	説明
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）
CDCA	Chenodeoxycholic acid（ケノデオキシコール酸）
CT	Computed tomography（コンピュータ断層撮影）
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）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
IQ	Intelligence quotient（知能指数）
ITT	Intention to treat（割り付けられた全被験者）
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）
PT	Preferred terms（基本語）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SP	Safety population（安全性解析対象集団）

2.7.6　　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を［表 2.7.6-1］に示した。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン 及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性	FPF1011-03-01	［5.3.5.2］ 評価資料	有効性 安全性	多施設共同オープン試験 単群試験	CDCA 製剤（ミニタブレット） 1 日 3 回 ＜成人コホート＞ CDCA として 250 mg/日又は切り替え前の市販の CDCA 製剤の投与量と同量より投与開始し、750 mg/日（最大 1000 mg/日）まで 2 週毎に漸増する。 ＜小児コホート＞ CDCA として 5 mg/kg/日又は切り替え前の市販の CDCA 製剤の投与量と同量より投与開始し、15 mg/kg/日（最大 750 mg/日）まで 2 週毎に漸増する。 経口	15	脳腱黄色腫症（CTX）	52 週間	完了 完全な報告書

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
国内成人文献（有効性、安全性）									
症例報告	5.3.5.4-1 5.3.5.4-2	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)~(6) 300 mg/日 経口	6	CTX	(1) 6 カ月間 (2) 22 カ月間 (3)(4) 20 カ月間 (5) 22 カ月間 (6) 20 カ月間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-3	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 300~400 mg/日 経口	1	CTX	2 カ月間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-4	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 600 mg/日 経口	1	CTX	3 カ月間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-5	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 300 mg/日 経口	1	CTX	約 1 年間	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
症例報告	5.3.5.4-6	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)(2) 600 mg/日 経口	2	CTX	(1)(2) 4 週間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-7	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1) 400 mg/日 (2) 200~600 mg/日 経口	2	CTX	(1)(2) 記載なし	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-8	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 記載なし 経口	1	CTX	8 カ月間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-9	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 300 mg/日 経口	1	CTX	約 1 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-10	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 記載なし 経口	1	CTX	記載なし	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
症例報告	5.3.5.4-11	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 記載なし 経口	1	CTX	記載なし	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-12	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 375 mg/日 経口	1	CTX	記載なし	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-13	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 250~500 mg/日 経口	1	CTX	約 10 カ月間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-14	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 750 mg/日 経口	1	CTX	1 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-15	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 記載なし 経口	1	CTX	3 年間	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
症例報告	5.3.5.4-16	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 500 mg/日 経口	1	CTX	18 カ月間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-17	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 375 mg/日 経口	1	CTX	約 4.5 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-18	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 625 mg/日 経口	1	CTX	約 1 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-19	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 125~250 mg/日 経口	1	CTX	21 日間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-20	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 記載なし 経口	1	CTX	1 カ月間	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
症例報告	5.3.5.4-21	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1) 15 mg/kg/日 (2) 750 mg/日（15 mg/kg/日） 経口	2	CTX	(1)(2) 約 60 カ月間	該当せず 査読済み論文
海外小児文献（有効性、安全性）									
症例報告	5.3.5.4-22	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)(2) 記載なし 経口	2	CTX	(1)(2) 1 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-23	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 750 mg/日 経口	1	CTX	2 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-24	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)(2) 15 mg/kg/日 経口	2	CTX	(1)(2) 2 年間	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
症例報告	5.3.5.4-25	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)~(4) 15 mg/kg/日 経口	4	CTX	(1)~(4) 2 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-26	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 記載なし 経口	1	CTX	2 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-27	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)(2) 15 mg/kg/日 経口	2	CTX	(1)(2) 72 週間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-28	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)(2) 750 mg/日 (3) 1000 mg/日 経口	3	CTX	(1)~(3) 14 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-29	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 記載なし 経口	1	CTX	記載なし	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
症例報告	5.3.5.4-30	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 記載なし 経口	1	CTX	記載なし	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-31	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 750 mg/日 経口	1	CTX	1 カ月間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-32	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)~(6) 750 mg/日 経口	6	CTX	(1) 8 年間 (2) 20 年間 (3) 18 年間 (4) 9 年間 (5) 23 年間 (6) 8 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-33	［5.3.5.4］ 参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 750 mg/日 経口	1	CTX	2 年間	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
症例報告	5.3.5.4-34	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 750 mg/日 経口	1	CTX	30 カ月間 ((1)を含む 11 例の平均)	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-35	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 5~15 mg/kg/日 経口	1	CTX	2.5 年間 (2~3 カ月間の休薬期間あり)	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-36	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 750 mg/日 経口	1	CTX	記載なし	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-37	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 750 mg/日 経口	1	CTX	1 年間	該当せず 学会報告
症例報告	5.3.5.4-38	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 250 mg/日 経口	1	CTX	3 カ月間	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
症例報告	5.3.5.4-39	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 750 mg/日 経口	1	CTX	1 年間未満	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-40	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 15 mg/kg/日 経口	1	CTX	10 年間	該当せず 学会報告
症例報告	5.3.5.4-41	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 500 mg/日 経口	1	CTX	4~6 週間	該当せず 学会報告
症例報告	5.3.5.4-42	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)~(8) 記載なし 経口	8	CTX	70 カ月間 ((1)~(8)を含む 10 例の平均)	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-43	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)~(3) 記載なし 経口	3	CTX	5 年間 ((1)~(3)を含む 14 例の平均)	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
症例報告	5.3.5.4-44	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)~(3) 10 mg/kg/日 経口	3	CTX	(1) 2 年 7 カ月間 (2) 2 年 1 カ月間 (3) 2 年 7 カ月間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-45	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)~(5) 10 mg/kg/日 経口	5	CTX	(1) 1 年間 (2) 7 カ月間 (3) 1 年間 (4) 1 年間 (5) 1 年間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-46	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1) 5~15 mg/kg/日 (2)~(21) 5~15 mg/kg/日で投与開始 経口	21	CTX	(1) 3 年 5 カ月間 (2) 6 カ月間 (3) 10 年 10 カ月間 (4) 1 年間 (5) 21 年 11 カ月間 (6) 24 年 10 カ月間 (7) 7 年 6 カ月間 (8) 11 年間	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
								(9) 8 カ月間 (10) 21 年 11 カ月間 (11) 1 年 1 カ月間 (12) 8 年間 (13) 7 年 8 カ月間 (14) 4 年間 (15) 4 年 1 カ月間 (16) 8 年 1 カ月間 (17) 24 年 7 カ月間 (18) 7 年 8 カ月間 (19) 22 年 5 カ月間 (20) 8 年 5 カ月間 (21) 14 年 2 カ月間	

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類
症例報告	5.3.5.4-47	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA 10~15 mg/kg/日 経口	1	CTX	12 年 4 カ月間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-48	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)~(11) 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 経口	11	CTX	(1) 210 カ月間 (2) 109 カ月間 (3) 110 カ月間 (4) 67 カ月間 (5) 94 カ月間 (6) 33 カ月間 (7) 84 カ月間 (8) 164 カ月間 (9) 26 カ月間 (10) 92 カ月間 (11) 80 カ月間	該当せず 査読済み論文
症例報告	5.3.5.4-49	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)(2) 10～15 mg/kg/日 経口	2	CTX	18 ± 2 年間 ((1)(2)を含む 5 例の平均)	該当せず 学会報告
症例報告	5.3.5.4-50	［5.3.5.4］参考資料	患者の治療	症例報告	CDCA (1)(2) 5 mg/kg/日 経口	2	CTX	(1) 4 カ月間 (2) 2 年 6 カ月間	該当せず 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
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									
安全性	（試験 1） 5.3.5.4-51	［5.3.5.4］ 参考資料	安全性	二重盲検比較試験	CDCA 製剤 10~15 mg/kg/日 経口	30（実薬 15、プラセボ 15）	胆石症	6 カ月	完了 社内資料
安全性	（試験 2） 5.3.5.4-52	［5.3.5.4］ 参考資料	安全性	二重盲検比較試験	CDCA 製剤 375 mg/日 経口	65（CDCA 34、UDCA 31）	胆石症	6 カ月	完了 査読済み論文
安全性	（試験 3） 5.3.5.4-53	［5.3.5.4］ 参考資料	安全性	オープン試験	CDCA 製剤 12~15 mg/kg/日 経口	13	胆石症	5~17 カ月	完了 社内資料
安全性	（試験 4） 5.3.5.4-54	［5.3.5.4］ 参考資料	安全性	オープン試験	CDCA 製剤 375 mg/日又は 625 mg/日 経口	10	胆石症	0.5~10 カ月	完了 査読済み論文

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性	（試験 5） 5.3.5.4-55 5.3.5.4-56	［5.3.5.4］ 参考資料	安全性	オープン試験	CDCA 製剤 375 mg/日又は 750 mg/日 経口	31	胆石症	0.25~15 カ月	完了 社内資料
安全性	（試験 6） 5.3.5.4-57	［5.3.5.4］ 参考資料	安全性	オープン試験	CDCA 製剤 375 mg/日 経口	1	胆石症	3 カ月	完了 社内資料

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類/研究の種類	治験実施計画書の識別コード/参考文献	試験報告書/文献を添付した場所 資料区分	試験の目的/研究の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬/治療薬 投与方法 投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
安全性	（試験 7） 5.3.5.4-56	［5.3.5.4］ 参考資料	安全性	オープン試験	CDCA 製剤 375 mg/日 経口	2	胆石症	6 カ月	完了 社内資料
安全性	（試験 8） 5.3.5.4-56	［5.3.5.4］ 参考資料	安全性	オープン試験	CDCA 製剤 375 mg/日 経口	4	胆石症	6~8 カ月	完了 社内資料
安全性	（試験 9） 5.3.5.4-58	［5.3.5.4］ 参考資料	安全性	使用成績調査	チノカプセル 125 125~750 mg/日 経口	1262	胆石症	180 日未満：1236 例 180～360 日：745 例 361 日以上：352 例 不明：26 例	完了 社内資料

2.7.6.1　FPF1011-03-01 試験（国内第 III 相試験）

国内第 III 相試験の概要を［表 2.7.6-2］に示した。

表 2.7.6-2　国内第 III 相試験の概要

治験依頼者名	藤本製薬株式会社
治験薬名	FPF1011
有効成分名	CDCA
試験番号	FPF1011-03-01
試験の標題	FPF1011 の脳腱黄色腫症を対象としたオープン試験（第 III 相）
実施医療機関	12 施設。国内第 III 相試験 治験総括報告書［16.1.4］参照。
治験責任医師	12 名。国内第 III 相試験 治験総括報告書［16.1.4］参照。
公表文献	該当なし
治験期間	2020 年 8 月 3 日（最初の被験者の同意取得日） 2022 年 10 月 26 日（最終被験者の観察・検査終了日）
開発の相	第 III 相
目的	CTX を対象とし、FPF1011 の長期投与時における有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同オープン試験
被験者数（計画時及び解析時）	登録例数： 目標例数：＜成人コホート＞5 例以上、＜小児コホート＞1 例以上 登録例数：＜成人コホート＞15 例、＜小児コホート＞0 例 投与開始例数：＜成人コホート＞15 例、＜小児コホート＞0 例 投与完了例数：＜成人コホート＞13 例、＜小児コホート＞0 例 有効性解析例数：ITT　＜成人コホート＞15 例、＜小児コホート＞0 例 FAS　＜成人コホート＞15 例、＜小児コホート＞0 例 安全性解析例数：＜成人コホート＞15 例、＜小児コホート＞0 例

表 2.7.6-2　国内第 III 相試験の概要（続き）

診断及び主要な選択基準	「CTX の診断基準」に基づき、過去に以下の(1)~(3)に示すいずれか 1 つの項目を満たし、CTX と診断された者 ＜診断のカテゴリー＞で Definite に該当する ＜診断のカテゴリー＞で Probable に該当する B＋C を満たす* 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（新規症例）、又は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（切り替え症例） B：血清コレスタノール濃度 4.5 μg/mL 以上、C：*CYP27A1* 遺伝子の変異 すべての選択基準・除外基準は、治験実施計画書の 3.2 項及び 3.3 項参照（国内第 III 相試験 治験総括報告書［16.1.1］参照）。
被験薬、用量及び投与方法、ロット番号	被験薬：FPF1011 用量及び投与方法： ＜成人コホート＞ CDCA として 1 日 3 回、52 週間経口投与する。250 mg/日又は切り替え前の市販の CDCA 製剤の投与量と同量より投与開始し、750 mg/日（最大 1000 mg/日）まで 2 週毎に漸増する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 375 mg とする。 ＜小児コホート＞ CDCA として 1 日 3 回、52 週間経口投与する。5 mg/kg/日又は切り替え前の市販の CDCA 製剤の投与量と同量より投与開始し、15 mg/kg/日（最大 750 mg/日）まで 2 週毎に漸増する。ただし、1 回あたりの最大投与量は 375 mg とする。 ロット番号：[redacted]、[redacted]
評価基準	【主要評価項目】＜成人コホート・小児コホート共通＞ 血清コレスタノール濃度 【副次的評価項目】 有効性 ＜成人コホート＞ MMSE-J（85 歳を超える被験者は実施しない） Rankin Scale MRI（脳・脊髄） 骨密度（DXA 法）（同意取得時年齢が 20 歳未満の被験者は実施しない） 脳腱黄色腫症に関連する疾患又は症状 ＜小児コホート＞ Rankin Scale MRI（脳・脊髄） CTX に関連する疾患又は症状 安全性＜成人コホート・小児コホート共通＞ 有害事象 臨床検査（血液、尿） 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］ 体重 心電図（安静時 12 誘導）

表 2.7.6-2　国内第 III 相試験の概要（続き）

統計手法	【有効性に関する解析対象集団】 有効性評価項目の主要な解析対象集団は ITT とする。 ITT 同意を取得した被験者集団を ITT とする。 FAS 治験薬を 1 回以上投与され、治験薬投与開始前もしくは観察期中の血清コレスタノール濃度、及び治験薬投与後少なくとも 1 回以上の血清コレスタノール濃度が測定された被験者集団を FAS とする。 【安全性に関する解析対象集団】 治験薬を 1 回以上服用した被験者の集団を SP とする。 【主要評価項目（血清コレスタノール濃度）の解析手法】 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。

表 2.7.6-2　国内第 III 相試験の概要（続き）

試験結果	【有効性の結果】 被験者全体（15 例）において、主要評価項目である血清コレスタノール濃度は診断時と比して治験薬投与開始前で低下しており、治験薬投与期間を通して低値を維持した。 副次的評価項目のうち MMSE-J の合計点は、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。Rankin Scale の評価は、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。MRI（脳・脊髄）の評価は治験薬投与期間を通して全被験者で不変であり、治験薬投与開始前と比較して悪化は認められなかった。骨密度（DXA 法）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（病的骨折）が新たに発現又は悪化した被験者はいなかった。CTX に関連する疾患又は症状は、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、全被験者において 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、各疾患又は症状の程度も不変であった。 新規症例（3 例）において、主要評価項目である血清コレスタノール濃度は治験薬投与開始後 4 週から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。また、血清コレスタノール濃度は治験薬投与期間を通して減少傾向にあった。 副次的評価項目のうち MMSE-J の合計点は、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、全被験者で臨床的意義のある悪化は認められなかった。Rankin Scale 及び MRI（脳・脊髄）の評価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。骨密度（DXA 法）は、治験薬投与開始前と比して、腰椎では 28 週及び最終評価時で僅かに増加した。大腿骨頸部では 28 週で同程度であり、最終評価時では僅かに増加した。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。CTX に関連する疾患又は症状は、全被験者において CTX に関連する疾患又は症状の新たな出現はなく、3 例中 1 例で、治験薬投与期間を通しての慢性の下痢の改善が認められた。

表 2.7.6-2　国内第 III 相試験の概要（続き）

試験結果（続き）	切り替え症例（12 例）において、主要評価項目である血清コレスタノール濃度は、治験薬投与開始前において診断時と比して市販の CDCA 製剤の投与下である治験薬投与開始前に低下しており、治験薬投与開始後も、治験薬投与期間を通して低値を維持した。 副次的評価項目のうち MMSE-J の合計点は、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。また、Rankin Scale 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。MRI（脳・脊髄）は、治験薬投与期間を通して全被験者で不変であり、治験薬投与開始前と比して悪化は認められなかった。骨密度（DXA 法）は、投与開始前と比較し、治験薬投与期間を通して同程度であり、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。CTX に関連する疾患又は症状は、小脳失調の悪化が 1 例であったことを除き、全被験者において 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。 【安全性の結果】 有害事象は FPF1011 を投与した 15 例中 11 例（73.3%）に発現し、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%）であった。有害事象のうち FPF1011 との因果関係ありと判断された事象（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。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%：軽度 1 例、中等度 1 例）で発現し、いずれの事象も治験薬の用法・用量の変更はなく、その他の適切な処置により回復した。重篤な副作用は発現しなかった。有害事象による治験薬の投与中止例はなく、有害事象による治験薬の休薬が新規症例 1 例、治験薬の減量が切り替え症例 2 例で実施され、いずれも治験薬の休薬又は減薬で回復した。このうち副作用は 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。 重度と判定された有害事象はなかった。また、有害事象及び副作用の初回発現時期は治験薬投与開始初期が多かった。
結論	「CTX 成人患者を対象とした試験」で、有効性について以下の結論を得た。 本剤投与により CTX 患者の血清コレスタノール濃度を低下させ、その低値を維持した。 CTX に関連する疾患、症状、及び所見（MMSE-J、Rankin Scale、MRI、骨密度）は概ね維持され、一部で改善傾向を認めた。 また、「CTX 成人患者を対象とした試験」で、125 mg/日~1000 mg/日の用量で、FPF1011 投与時の忍容性は良好であった。 以上のことから、FPF1011 の有用性が示唆された。
総括報告書の作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

国内第 III 相試験における、有害事象の発現頻度（SP）を［表 2.7.6-3］に、副作用の発現頻度（SP）を［表 2.7.6-4］に示す。国内第 III 相試験において死亡した被験者は認められなかった。その他の重篤な有害事象の詳細を［表 2.7.6-5］に示す。

表 2.7.6-3　有害事象の発現頻度（SP）

	新規症例 3 例	切り替え症例 12 例	合計 15 例
発現例数#1(%)#2	2 (66.7)	9 (75.0)	11 (73.3)
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	3 (25.0)	4 (26.7)
上咽頭炎	-	2 (16.7)	2 (13.3)
外耳炎	-	1 (8.3)	1 (6.7)
皮下組織膿瘍	1 (33.3)	-	1 (6.7)
COVID－19	-	1 (8.3)	1 (6.7)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	-	1 (6.7)
高尿酸血症	1 (33.3)	-	1 (6.7)
神経系障害	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)
構語障害	-	1 (8.3)	1 (6.7)
頭痛	1 (33.3)	-	1 (6.7)
血管障害	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)
血腫	1 (33.3)	-	1 (6.7)
高血圧	-	1 (8.3)	1 (6.7)
胃腸障害	1 (33.3)	2 (16.7)	3 (20.0)
上腹部痛	1 (33.3)	-	1 (6.7)
下痢	-	1 (8.3)	1 (6.7)
鼓腸	1 (33.3)	-	1 (6.7)
嘔吐	-	1 (8.3)	1 (6.7)
肝胆道系障害	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)
胆石症	-	1 (8.3)	1 (6.7)
肝機能異常	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)
皮膚および皮下組織障害	-	1 (8.3)	1 (6.7)
中毒性皮疹	-	1 (8.3)	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (8.3)	1 (6.7)
筋骨格痛	-	1 (8.3)	1 (6.7)
腎および尿路障害	-	1 (8.3)	1 (6.7)
尿路結石	-	1 (8.3)	1 (6.7)
生殖系および乳房障害	-	1 (8.3)	1 (6.7)
不規則月経	-	1 (8.3)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	3 (25.0)	4 (26.7)
発熱	1 (33.3)	3 (25.0)	4 (26.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	5 (41.7)	6 (40.0)
凍瘡	-	1 (8.3)	1 (6.7)
頭部損傷	-	1 (8.3)	1 (6.7)
免疫反応	-	1 (8.3)	1 (6.7)
手首関節骨折	-	1 (8.3)	1 (6.7)
顔面損傷	-	1 (8.3)	1 (6.7)
挫傷	-	3 (25.0)	3 (20.0)
処置による疼痛	1 (33.3)	-	1 (6.7)

#1：同一被験者における重複はなし

#2：発現率 =（発現例数 ÷ 被験者区分別例数）×100

MedDRA/J Version 27.1

表 2.7.6-4　副作用の発現頻度（SP）

	新規症例 3 例	切り替え症例 12 例	合計 15 例
発現例数#1(%)#2	2 (66.7)	1 (8.3)	3 (20.0)
胃腸障害	1 (33.3)	-	1 (6.7)
鼓腸	1 (33.3)	-	1 (6.7)
肝胆道系障害	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)
肝機能異常	1 (33.3)	1 (8.3)	2 (13.3)

#1：同一被験者における重複はなし
#2：発現率 =（発現例数 ÷ 被験者区分別例数）×100
MedDRA/J Version 27.1

表 2.7.6-5　その他の重篤な有害事象の詳細

症例番号	[redacted]	
有害事象名（PT）	胆石症	
有害事象名（医師記載名）	胆石症の悪化	
実施医療機関	[redacted]病院	
被験者情報	6[redacted] 歳、男性	
原疾患及び原疾患に関連しない合併症	脳腱黄色腫症、脂質異常症、大動脈弁狭窄症、胆石症、食道裂孔ヘルニア、バレット食道、胃食道逆流症、慢性非活動性胃炎	
発現日	171 日目※	
程度	中等度	
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	
転帰日（転帰）	295 日目※（回復）*	
治験薬の投与期間	1 日目～266 日目※	
治験薬との因果関係	関連なし	
治験薬に対してとられた措置	用法・用量の変更なし	
経過	20[redacted] 年[redacted] 月 26 日 1日目※ 15日目※ 47日目※ 141日目※ 171日目※ 172日目※	本治験の同意取得、観察期開始。 T1（治験薬投与開始時）：治験薬を 500 mg にて開始（チノカプセルより変更）。 T2（治験薬投与開始後 2 週）： 治験薬を 750 mg に増量。 T5（治験薬投与開始後 8 週）： 肝機能障害を認めたため治験薬を 500 mg に減量。 T8（治験薬投与開始後 20 週）：著変なし。 17 時頃より右脇腹痛あり、徐々に心窩部に移動し 21:47 に実施医療機関を救急外来受診。 検査の結果で胆石及び胆のう拡張を認め経過観察入院が必要とされたが満床のため一旦帰宅。 外来受診。急性胆のう炎疑いのため、絶食及び経過観察のため入院となった。入院後より輸液及びセフロニックを開始。

*治験責任医師等の判断により追跡調査を終了したため、「重篤な有害事象に関する報告書」（最終報）に基づき転帰を記載した。

※新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-5　その他の重篤な有害事象の詳細（続き）

経過	174日目※	痛みは軽減し、腹部エコー及び腹部 CT の結果閉塞は解除されたと考えられ、夕方より食事が再開され輸液は終了した。
	175日目※	セフロニック終了。食事再開後も腹痛はなく退院となった。
	176日目※	T9（治験薬投与開始後 24 週）：著変なし
	178日目※	退院後の経過観察にて来院。腹部 MRI の結果再度胆のう管辺りに結石あり。肝機能悪化、白血球数上昇あり抗生剤が開始となった。
	182日目※	炎症反応は軽快傾向であり、被験者と相談し後日（[redacted]月初旬）に胆のう摘出手術の予定となった。
	197日目※	T10（治験薬投与開始後 28 週）： 抗生剤は[redacted]/21 で終了しており炎症反応は正常化。腹痛等自覚症状はなし。
	253日目※	胆のう摘出によって治験評価に影響を与える懸念があると考えたため、治験を中止と判断した。
	267日目※	中止時検査を完了、チノカプセルを再開した。
	274日目※	前日に入院し、腹腔鏡下胆のう摘出術が行われた。
	278日目※	術後特に大きな問題なく経過し退院となった。
	295日目※	治験終了後の初回脳神経内科外来受診、胆のう摘出後も著変なく経過、追跡を終了した。
治験責任医師のコメント	有害事象発生後の検査で胆石による炎症が確認されており、胆のう摘出手術も必要と判断されたことから事象名を「胆石症の悪化」とした。 本被験者は[redacted]年の CT 検査でも胆石の所見が認められたことから、本事象の治験薬との因果関係はないと判断した。 その後、胆石症に対して手術が行われ、手術後も特に問題なく経過していることから「回復」と判断した。	

※新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-5　その他の重篤な有害事象の詳細（続き）

症例番号	[redacted]	
有害事象名（PT）	発熱	
有害事象名（医師記載名）	発熱	
実施医療機関	[redacted]病院	
被験者情報	6[redacted] 歳、女性	
原疾患及び原疾患に関連しない合併症	脳腱黄色腫症、蜂窩織炎、夜間頻尿、セファメジンアレルギー、家族性高コレステロール血症	
発現日	133日目※	
程度	軽度	
重篤と判断した理由	入院又は入院期間の延長	
転帰日（転帰）	140日目※（回復）	
治験薬の投与期間	1日目～364日目※	
治験薬との因果関係	関連なし	
治験薬に対してとられた措置	用法・用量の変更なし	
経過		[redacted] 年以上前から家族性高コレステロール血症に伴う黄色腫症あり。他院にて加療していた。
	[redacted] 年 [redacted] 月	[redacted]病院循環器内科にて、フォロー開始。
	[redacted] 年 [redacted] 月	遺伝子検査にて脳腱黄色腫症と診断。
	20[redacted] 年 [redacted] 月 20 日	治験同意取得。
	1日目※	治験薬を 250 mg にて開始。
	15日目※	治験薬を 500 mg に増量。
	43日目※	治験薬を 750 mg に増量。
	133日目※	倦怠感、発熱あり。
	134日目※	38.0°C の発熱、体動困難なため、[redacted]病院受診。各種呼吸器感染症は否定。精査・加療目的で入院。 スルバシリン静注用 6.0 g/日点滴開始。入院後、体温 37.9～38.5°C。
	135日目※	皮膚科へコンサルテーション。黄色腫は落ち着いており、発熱源とは積極的に肯定されず。 体温 35.7～37.1°C で経過。
	139日目※	皮膚科再診。黄色腫の悪化はなく、通常の処置を継続の指示あり。 炎症反応も改善してきており、体温 36.2～36.6°C と発熱なく経過。 自己にて体動可能、食事摂取量回復しており退院可能。
	140日目※	医師許可あり、自宅退院。 自宅退院をもって本事象は回復と判断した。
治験責任医師のコメント	発熱の原因は不明であり、治験薬が直接的な原因であるとは考えにくい。よって、因果関係はなしと判断した。	

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.2　国内成人文献（有効性）

国内成人文献（有効性）の要約を［表 2.7.6-6］に示した。

表 2.7.6-6　国内成人文献（有効性）の要約

年齢・性別	文献	CDCA 投与量	有効性	
			血清コレスタノール濃度（μg/mL）	その他
35 歳男性	5.3.5.4-1 5.3.5.4-2	300 mg/日	42.10（投与開始前）→8.18（投与開始 6 カ月後）	・神経症状の軽度改善、腱黄色腫の退縮及び脳波異常の改善が認められた。
36 歳男性		300 mg/日	28.14（投与開始前）→8.13（投与開始 22 カ月後）	・神経症状の軽度改善、腱黄色腫の退縮、及び脳波異常の改善が認められた。
37 歳男性		300 mg/日	19.95（投与開始前）→5.65（投与開始 20 カ月後）	・神経症状の軽度改善が認められた。
39 歳男性		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。
48 歳男性		300 mg/日	17.04（投与開始前）→4.15（投与開始 49 カ月後）	・腱黄色腫の退縮が認められた。
50 歳男性		300 mg/日	45.06（投与開始前）→20.98（投与開始 19 カ月後）	・神経症状、腱黄色腫及び脳波異常等の改善は認められなかった。
20 歳女性	5.3.5.4-3	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。
42 歳男性	5.3.5.4-4	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。
56 歳男性	5.3.5.4-5	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。
65 歳男性	5.3.5.4-6	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。
67 歳男性		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。

表 2.7.6-6　国内成人文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	CDCA 投与量	有効性	
			血清コレスタノール濃度（μg/mL）	その他
24 歳男性	5.3.5.4-7	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。
31 歳男性		200~600 mg/日	記載なし	・神経症状の軽度軽減が認められた。
51 歳女性	5.3.5.4-8	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
49 歳男性	5.3.5.4-9	300 mg/日	11.4（投与開始前）→4.9（投与開始約 1 年後）	記載なし
34 歳男性	5.3.5.4-10	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。
53 歳女性	5.3.5.4-11	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。
45 歳女性	5.3.5.4-12	375 mg/日	5.8（投与開始前）→2.9（投与期間不明）	記載なし
42 歳男性	5.3.5.4-13	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。
47 歳男性	5.3.5.4-14	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。

表 2.7.6-6　国内成人文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	CDCA 投与量	有効性	
			血清コレスタノール濃度（μg/mL）	その他
42 歳女性	5.3.5.4-15	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。
50 歳女性	5.3.5.4-16	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。
53 歳女性	5.3.5.4-17	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。
43 歳女性	5.3.5.4-18	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。
61 歳男性	5.3.5.4-19	125~250 mg/日	14.1（投与開始前）→9.1（投与開始 21 日後）	記載なし
48 歳男性	5.3.5.4-20	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。
30 歳女性	5.3.5.4-21	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。
32 歳男性		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

2.7.6.3　国内成人文献（安全性）

国内成人文献（安全性）の要約を［表 2.7.6-7］に示した。

表 2.7.6-7　国内成人文献（安全性）の要約

年齢・性別	文献	CDCA 投与量	安全性
年齢・性別不明	5.3.5.4-1	300 mg/日	・CDCA 投与開始 6 カ月後、肝障害により投与中止した。
61 歳男性	5.3.5.4-19	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。

2.7.6.4　海外小児文献（有効性）

海外小児文献（有効性）の要約を［表 2.7.6-8］に示した。

表 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約

年齢・性別	文献	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 歳女性	5.3.5.4-22	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。
15 歳女性			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。
17 歳女性	5.3.5.4-23	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
7 歳女性	5.3.5.4-24	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 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
12 歳男性	5.3.5.4-24	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。
7 歳女性	5.3.5.4-25	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 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
12 歳男性	5.3.5.4-25	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）。
13 歳男性			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 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
17 歳女性	5.3.5.4-25	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。
13 歳男性	5.3.5.4-26	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。
4 歳男性	5.3.5.4-27	15 mg/kg/日	10.8 μg/mL（投与開始前）→6.4 μg/mL（投与開始 2 年後）	・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。
8 歳男性			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 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
2 歳女性	5.3.5.4-28	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。
7 歳女性		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。
16 歳男性		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。
17～18 歳女性	5.3.5.4-29	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。

表 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
14 歳男性	5.3.5.4-30	記載なし	38.09 μg/mL（投与開始前）→顕著に低下	記載なし
16 歳男性	5.3.5.4-31	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。
8 歳男性	5.3.5.4-32	750 mg/日	記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
10 歳男性			記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
10 歳女性			記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
13 歳男性			記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
15 歳女性			記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
17 歳女性			記載なし	・神経学的悪化は認められなかった。
13 歳男性	5.3.5.4-33	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。
13 歳男性	5.3.5.4-34	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。

表 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
1.4 週齢女性	5.3.5.4-35	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。
13 歳男性	5.3.5.4-36	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。
15 歳女性	5.3.5.4-37	750 mg/日	記載なし	・CDCA 投与開始 1 年後、所見が改善した。
8 歳男性	5.3.5.4-38	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。
13 歳男性	5.3.5.4-39	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）
8 カ月齢女性	5.3.5.4-40	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。

*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 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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 歳男性	5.3.5.4-41	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
5 歳女性	5.3.5.4-42	記載なし	記載なし	・行動障害の改善が認められた。
7 歳男性			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。
9 歳男性			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。
10 歳男性			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。
11 歳男性			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。
12 歳男性			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。

表 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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 歳男性	5.3.5.4-42	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。
15 歳女性			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。
8 歳男性	5.3.5.4-43	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）
14 歳女性			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）
17 歳女性			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）

*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 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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 歳 7 カ月齢男性	5.3.5.4-44	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。
13 歳 4 カ月齢男性			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。
16 歳 1 カ月齢女性			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。
7 歳男性	5.3.5.4-45	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。
11 歳女性			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。

表 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
12 歳男性	5.3.5.4-45	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。
15 歳女性			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。
17 歳男性			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 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
10 日齢女性	5.3.5.4-46	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
2 歳女性		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）
4 歳男性			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）
5 歳女性			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）
6 歳男性			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）
7 歳女性			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）
7 歳男性			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）
8 歳男性			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）
8 歳女性			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）
9 歳女性			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）

表 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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 歳男性	5.3.5.4-46	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）
10 歳男性			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）
10 歳男性			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）
11 歳男性			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）
12 歳男性			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）
12 歳女性			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）
13 歳男性			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）
13 歳男性			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）
13 歳男性			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）

表 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
15 歳女性	5.3.5.4-46	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）
17 歳女性			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）
8 カ月齢女性	5.3.5.4-47	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。
2 歳性別不明	5.3.5.4-48	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 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
4 歳性別不明	5.3.5.4-48	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）
8 歳性別不明			記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（6 カ月後）→なし（110 カ月後）
8 歳性別不明			記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（4 カ月後）→なし（67 カ月後）
10 歳性別不明			記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（6 カ月後）→なし（94 カ月後）
11 歳性別不明			記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（33 カ月後）
12 歳性別不明			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）
13 歳性別不明			記載なし	・下痢：あり（投与前）→なし（12 カ月後）→なし（164 カ後）
13 歳性別不明			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 2.7.6-8　海外小児文献（有効性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	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
14 歳性別不明	5.3.5.4-48	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）
17 歳性別不明			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）
9 歳性別不明	5.3.5.4-49	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
14 歳性別不明			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
5 歳女性	5.3.5.4-50	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。
3.5 歳女性			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 カ月後、歩行・会話・認知・学習に問題は認められなかった。

2.7.6.5　海外小児文献（安全性）

海外小児文献（安全性）の要約を［表 2.7.6-9］に示した。

表 2.7.6-9　海外小児文献（安全性）の要約

年齢・性別	文献	CDCA 投与量	安全性
2 歳女性	5.3.5.4-28	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。
7 歳女性		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。
16 歳男性		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。
1.4 週齢女性	5.3.5.4-35	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 カ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）。
8 カ月齢女性	5.3.5.4-40	15 mg/kg/日	・副作用は認められなかった。
8 歳男性	5.3.5.4-43	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。
14 歳女性			・忍容性は常に良好であり、肝機能も正常であった。
17 歳女性			・忍容性は常に良好であり、肝機能も正常であった。
7 歳 7 カ月齢男性	5.3.5.4-44	10 mg/kg/日	・有害作用は認められなかった。
13 歳 4 カ月齢男性			・有害作用は認められなかった。
16 歳 1 カ月齢女性			・有害作用は認められなかった。

*文献からの読み取り値。

表 2.7.6-9　海外小児文献（安全性）の要約（続き）

年齢・性別	文献	CDCA 投与量	安全性
7 歳男性	5.3.5.4-45	10 mg/kg/日	・副作用は認められなかった。
11 歳女性			・副作用は認められなかった。
12 歳男性			・副作用は認められなかった。
15 歳女性			・副作用は認められなかった。
17 歳男性			・副作用は認められなかった。
10 日齢女性	5.3.5.4-46	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。
8 カ月齢女性	5.3.5.4-47	15 mg/kg/日	・忍容性は良好で、有害作用は認められなかった。

2.7.6.6　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

2.7.6.6.1　試験 1

試験 1（[表 2.7.6-1] 参照）の概要を以下に示す。

胆石症患者 30 例（CDCA 群 15 例、プラセボ群 15 例）を対象に、CDCA 又はプラセボを投与する二重盲検比較試験を実施した。CDCA の投与量は 375 mg～1000 mg/日であり、各群の投与期間はそれぞれ 6 カ月間であった。

副作用発現率[a)]は、CDCA 群で 53.3%（15 例中 8 例）、プラセボ群で 6.7%（15 例中 1 例）であった。副作用の内訳は、CDCA 群で「下痢」4 例、「肝機能異常」4 例であり、プラセボ群で「下痢」1 例であった。

2.7.6.6.2　試験 2

試験 2（[表 2.7.6-1] 参照）の概要を以下に示す。

胆石症患者 65 例（CDCA 群 34 例、UDCA 群 31 例）を対象に、CDCA 又は UDCA を投与する二重盲検比較試験を実施した。CDCA の投与量は 375 mg/日、UDCA の投与量は 600 mg/日であり、各群の投与期間はそれぞれ 6 カ月間であった。

副作用発現率は、CDCA 群で 11.8%（34 例中 4 例）、UDCA 群で 9.7%（31 例中 3 例）であった。副作用の内訳は、CDCA 群で「下痢」2 例、「嘔吐・嘔気」1 例、「食欲不振」1 例、「腹痛」1 例であり、UDCA 群で「下痢」1 例、「軟便」2 例、「肝機能異常」1 例であった。

2.7.6.6.3　試験 3

試験 3（[表 2.7.6-1] 参照）の概要を以下に示す。

胆石症患者 13 例を対象に、CDCA を投与するオープン試験を実施した。CDCA の投与量は 375 mg～1125 mg/日であり、投与期間は 5 カ月～14 カ月間であった。

副作用発現率は、61.5%（13 例中 8 例）であった。副作用の内訳は、「下痢」4 例、「肝機能異常」2 例、「その他」2 例であった。

2.7.6.6.4　試験 4

試験 4（[表 2.7.6-1] 参照）の概要を以下に示す。

胆石症患者 10 例を対象に、CDCA を投与するオープン試験を実施した。CDCA の投与量は 375 mg～625 mg/日であり、投与期間は 0.5 カ月～10 カ月間であった。

---

a) 「副作用発現症例数」/「総症例数」×100 で算出（%）

副作用発現率は、30.0%（10 例中 3 例）であった。副作用の内訳は、「下痢」2 例、「軟便」1 例であった。

2.7.6.6.5　試験 5

試験 5（[表 2.7.6-1] 参照）の概要を以下に示す。

胆石症患者 31 例を対象に、CDCA を投与するオープン試験を実施した。CDCA の投与量は 375 mg～750 mg/日であり、投与期間は 0.2 カ月～15 カ月間であった。

副作用発現率は、12.9%（31 例中 4 例）であった。副作用の内訳は、「下痢」4 例、「胸やけ」1 例であった。

2.7.6.6.6　試験 6

試験 6（[表 2.7.6-1] 参照）の概要を以下に示す。

胆石症患者 1 例を対象に、CDCA を投与するオープン試験を実施した。CDCA の投与量は 375 mg/日であり、投与期間は 3 カ月間であった。

副作用発現率は、0.0%（1 例中 0 例）であった。

2.7.6.6.7　試験 7

試験 7（[表 2.7.6-1] 参照）の概要を以下に示す。

胆石症患者 2 例を対象に、CDCA を投与するオープン試験を実施した。CDCA の投与量は 375 mg/日であり、投与期間は 6 カ月間であった。

副作用発現率は、0.0%（2 例中 0 例）であった。

2.7.6.6.8　試験 8

試験 8（[表 2.7.6-1] 参照）の概要を以下に示す。

胆石症患者 4 例を対象に、CDCA を投与するオープン試験を実施した。CDCA の投与量は 375 mg/日であり、投与期間は 6 カ月～8 カ月間であった。

副作用発現率は、0.0%（4 例中 0 例）であった。

2.7.6.6.9　試験 9

試験 9（[表 2.7.6-1] 参照）の概要を以下に示す。

CDCA を投与している胆石症患者 1262 例を対象に、使用成績調査を実施した。CDCA の投与量は 125 mg～750 mg/日であり、投与期間は「180 日未満」、「180～360 日」、「361 日以上」、「不明」であった。

副作用発現症例率は、3.6%（1262 例中 46 例）であった。副作用の内訳は、「下痢」15 件、「軟便」10 件、「腹部不快感」8 件、「肝機能異常」5 件、「発疹」4 件、「腹部膨満感」2 件、「腹痛」2 例、「そう痒感」1 件、「胃不快感」1 件、「腹部疝痛」1 件、「胸やけ」1 件、「顔面浮腫」1 件であった。