

脳髄黄色腫症治療剤
ケノデオキシコール酸粒状錠
フジケノン[®] 粒状錠 125
FUJICHENON[®] GRANULAR TABLETS

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 胆道閉塞のある患者[9.3.2 参照]
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フジケノン粒状錠125
有効成分 (含量)	1包中ケノデオキシコール酸125mg (1錠中ケノデオキシコール酸25mgを含有する錠剤を5錠含有)
添加剤	結晶セルロース、カルメロースカルシウム、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ヒプロメロース、マクロゴール400、タルク

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
脳髄黄色腫症

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うこと。また、重度の肝機能障害が認められた場合は、本剤の投与を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 家族性Ⅳ型高脂血症を有する患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

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

9.3.2 胆道閉塞のある患者

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

9.3.3 胆道系に閉塞をきたすおそれのある病変を有する患者、胆管に結石のある患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにおいて、乳汁移行が認められている⁴⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験成績は得られていない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸作用を有するアルミニウム含有製剤 水酸化アルミニウムゲル等	本剤の作用が減弱されるおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与すること。	アルミニウムを含有する制酸剤は本剤を吸着し、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
陰イオン交換樹脂 コレステラミン コレステミド		本剤と結合し吸収が阻害されるおそれがある。
ウルソデオキシコール酸	本剤及びウルソデオキシコール酸の作用が減弱するおそれがあるため、可能な限り間隔をあけて投与すること。	本剤及びウルソデオキシコール酸の吸収が競合するおそれがある。
IBAT阻害剤 エロビキシパット	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤のIBATを介した再吸収が阻害されるおそれがある。
シクロスポリン シロリムス フェノバルビタール プリミドン		本剤によるコレステロール蓄積抑制作用に拮抗することで、本剤の治療効果を減弱させるおそれがある。
経口避妊薬		本剤のプールのサイズを減少させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

16. 薬物動態

16.2 吸収

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ケノデオキシコール酸(Chenodeoxycholic Acid)

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

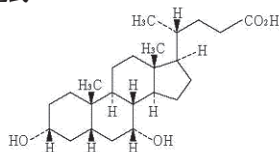
分子式：C₂₄H₄₀O₄

分子量：392.57

融点：164～169℃

性状：白色の結晶，結晶性の粉末又は粉末

化学構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

12包(スティック包装)[6包×2]

60包(スティック包装)[6包×10]

23. 主要文献

- 1) Duane WC, et al. J Lipid Res. 2000 ; 41 : 1384-1389
- 2) Yahalom G, et al. Clin Neuropharmacol. 2013 ; 36 : 78-83
- 3) Palmer AK, et al. Toxicology. 1974 ; 2 : 239-246
- 4) 太田 正道 他. 応用薬理. 1978 ; 15 : 583-595
- 5) 滝川 一. 胆道. 2011 ; 25 : 189-195
- 6) 内田 清久. ビフィズス. 1992 ; 5 : 157-172
- 7) Roda A, et al. J Lipid Res. 1982 ; 23 : 490-495
- 8) Danzinger RC, et al. J Clin Invest. 1973 ; 52 : 2809-2821
- 9) 社内資料：FPF1011-03-01試験(国内第Ⅲ相試験)(2025年9月承認、CTD2.7.6.1)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

藤本製薬株式会社 学術部

〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 藤本製薬グループ

藤本製薬株式会社

〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号

 藤本製薬グループ

製造販売元

藤本製薬株式会社

〒580-8503 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号