

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

脳腫瘍黄色腫症治療剤  
ケノデオキシコール酸粒状錠

フジケノン<sup>®</sup>粒状錠 125  
FUJICHENON<sup>®</sup> GRANULAR TABLETS

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	該当しない
規格・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）
一般名	和名：ケノデオキシコール酸（JAN、日本薬局方） 洋名：Chenodeoxycholic Acid（JAN、日本薬局方、INN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2025年9月19日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2025年11月12日
販売開始年月日	販売開始年月日：2025年11月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：藤本製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	藤本製薬株式会社 学術部 TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026 受付時間：月～金 9時～17時（土日・祝日及び弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fujimoto-pharm.co.jp">https://www.fujimoto-pharm.co.jp</a>

本 IF は、2025 年 9 月作成の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「**V. 5. 臨床成績**」や「**X II. 参考資料**」、「**X III. 備考**」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。

IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目次

略語表	1	(3) 予備容量	7
I. 概要に関する項目	2	(4) 容器の材質	7
1. 開発の経緯	2	11. 別途提供される資材類	7
2. 製品の治療学的特性	2	12. その他	7
3. 製品の製剤学的特性	2	V. 治療に関する項目	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	1. 効能又は効果	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	2. 効能又は効果に関連する注意	8
(1) 承認条件	3	3. 用法及び用量	8
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(1) 用法及び用量の解説	8
6. RMP の概要	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
II. 名称に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する注意	8
1. 販売名	4	5. 臨床成績	9
(1) 和名	4	(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 洋名	4	(2) 臨床薬理試験	9
(3) 名称の由来	4	(3) 用量反応探索試験	9
2. 一般名	4	(4) 検証的試験	9
(1) 和名（命名法）	4	(5) 患者・病態別試験	11
(2) 洋名（命名法）	4	(6) 治療的使用	11
(3) ステム	4	(7) その他	11
3. 構造式又は示性式	4	VI. 薬効薬理に関する項目	12
4. 分子式及び分子量	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
5. 化学名（命名法）又は本質	4	2. 薬理作用	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(1) 作用部位・作用機序	12
III. 有効成分に関する項目	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	12
1. 物理化学的性質	5	(3) 作用発現時間・持続時間	14
(1) 外観・性状	5	VII. 薬物動態に関する項目	15
(2) 溶解性	5	1. 血中濃度の推移	15
(3) 吸湿性	5	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(5) 酸塩基解離定数	5	(3) 中毒域	15
(6) 分配係数	5	(4) 食事・併用薬の影響（外国人）	15
(7) その他の主な示性値	5	2. 薬物速度論的パラメータ	15
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 解析方法	15
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(2) 吸収速度定数	15
IV. 製剤に関する項目	6	(3) 消失速度定数	15
1. 剤形	6	(4) クリアランス	15
(1) 剤形の区別	6	(5) 分布容積	15
(2) 製剤の外観及び性状	6	(6) その他	15
(3) 識別コード	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	15
(4) 製剤の物性	6	(1) 解析方法	15
(5) その他	6	(2) パラメータ変動要因	15
2. 製剤の組成	6	4. 吸収	15
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	5. 分布	16
(2) 電解質等の濃度	6	(1) 血液－脳関門通過性	16
(3) 熱量	6	(2) 血液－胎盤関門通過性	16
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(3) 乳汁への移行性	16
4. 力価	6	(4) 髄液への移行性	16
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(5) その他の組織への移行性	16
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	(6) 血漿蛋白結合率	16
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	6. 代謝	16
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	(1) 代謝部位及び代謝経路	16
9. 溶出性	7	(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	16
10. 容器・包装	7	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7		
(2) 包装	7		

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	16	等の年月日及びその内容	26
7. 排泄	16	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
8. トランスポーターに関する情報	16	11. 再審査期間	26
9. 透析等による除去率	16	12. 投薬期間制限に関する情報	26
10. 特定の背景を有する患者	16	13. 各種コード	27
11. その他	16	14. 保険給付上の注意	27
<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>17</b>	<b>XI. 文献</b>	<b>28</b>
1. 警告内容とその理由	17	1. 引用文献	28
2. 禁忌内容とその理由	17	2. その他の参考文献	29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17	<b>XII. 参考資料</b>	<b>30</b>
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17	1. 主な外国での発売状況	30
5. 重要な基本的注意とその理由	17	2. 海外における臨床支援情報	30
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17	<b>XIII. 備考</b>	<b>33</b>
(1) 合併症・既往歴等のある患者	17	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	33
(2) 腎機能障害患者	17	(1) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	33
(3) 肝機能障害患者	17	2. その他の関連資料	33
(4) 生殖能を有する者	18		
(5) 妊婦	18		
(6) 授乳婦	18		
(7) 小児等	18		
(8) 高齢者	18		
7. 相互作用	18		
(1) 併用禁忌とその理由	18		
(2) 併用注意とその理由	18		
8. 副作用	19		
(1) 重大な副作用と初期症状	19		
(2) その他の副作用	19		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	19		
10. 過量投与	19		
11. 適用上の注意	19		
12. その他の注意	19		
(1) 臨床使用に基づく情報	19		
(2) 非臨床試験に基づく情報	19		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>20</b>		
1. 薬理試験	20		
(1) 薬効薬理試験	20		
(2) 安全性薬理試験	20		
(3) その他の薬理試験	20		
2. 毒性試験	20		
(1) 単回投与毒性試験	20		
(2) 反復投与毒性試験	20		
(3) 遺伝毒性試験	22		
(4) がん原性試験	23		
(5) 生殖発生毒性試験	24		
(6) 局所刺激性試験	25		
(7) その他の特殊毒性	25		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>26</b>		
1. 規制区分	26		
2. 有効期間	26		
3. 包装状態での貯法	26		
4. 取扱い上の注意	26		
5. 患者向け資材	26		
6. 同一成分・同効薬	26		
7. 国際誕生年月日	26		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	26		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加			

## 略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOM	アゾキシメタン
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度-時間曲線下面積
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ
CDCA	ケノデオキシコール酸
CTX	脳腱黄色腫症
CYP7A1	コレステロール7 $\alpha$ -水酸化酵素
CYP27A1	ステロール27-水酸化酵素
DEN	ジエチルニトロソアミン
FGF-19	線維芽細胞成長因子-19
FXR	ファルネソイドX受容体
HMG-CoA	3-ヒドロキシ3-メチルグルタリル補酵素A
IBAT	回腸胆汁酸トランスポーター
LCA	リトコール酸
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MLD	最小致死量
MNNG	N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
mRNA	メッセンジャーリボ核酸
NDEA	N-ニトロソジエチルアミン
NTCP	ナトリウムタウロコール酸共輸送ポリペプチド
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
qRT-PCR	定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RXR	レチノイドX受容体
SHP	低分子ヘテロ二量体パートナー
$\gamma$ -GT	$\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

脳腱黄色腫症 (Cerebrotendinous xanthomatosis, CTX) は、*CYP27A1* 遺伝子変異を原因とする常染色体潜性の遺伝性疾患である。CTX 患者では、本遺伝子がコードするステロール 27-水酸化酵素 (CYP27A1) の酵素活性が著しく低下することで、一次胆汁酸の一つであるケノデオキシコール酸 (CDCA) の合成が著減し、血清コレスタノールが上昇する。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 7 $\alpha$ -水酸化酵素 (CYP7A1) に対する負のフィードバックの減少をきたし、血清コレスタノールがさらに上昇する。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。

国内の脳腱黄色腫症診療ガイドライン<sup>1)</sup>では、CTX の治療は著減している CDCA の補充療法が中心とされ、CDCA の投与により血清コレスタノールの上昇や尿中への胆汁アルコールの排泄増加等の生化学的検査の異常が改善する。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。しかし、一旦重篤な精神・神経症状が確立すると治療による症状の改善は限定的であり、神経症状が進行していくと報告されている。したがって、治療反応性、機能予後、生命予後の改善には早期診断・早期治療が重要である。

国内では CDCA を有効成分とする製剤として「チノカプセル 125」が「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」を効能又は効果として、1983 年に製造販売承認が取得されている。しかし、CTX を効能又は効果とする CDCA 製剤は国内で承認されていなかった。

このような状況を踏まえ、日本神経治療学会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に、CTX を効能又は効果とする CDCA 製剤の開発要望書が提出され、第 31 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性が高いと評価され、藤本製薬株式会社に開発要請が行われた。

CTX は遺伝性疾患であり小児期から継続した治療が必要と考えられることから、藤本製薬株式会社は、小児でも服用可能で用量調節しやすい剤形として、粒状錠を開発した。また、2019 年 12 月より国内第 III 相試験として、CTX 患者を対象とした非盲検非対照試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が検討された。なお、国内第 III 相試験は成人コホートと小児コホートで計画されたが、小児コホートへの症例の組み入れはなかった。

なお、本剤は「脳腱黄色腫症」を予定される効能又は効果として 2022 年 12 月 16 日に希少疾病用医薬品の指定を受けている (指定番号: (R4 薬) 第 552 号)。

国内第 III 相試験において、有効性と安全性が確認されたことから、藤本製薬株式会社は「フジケノン粒状錠 125」として医薬品製造販売承認を申請し、2025 年 9 月 19 日に「脳腱黄色腫症」を効能又は効果として承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

- 一次胆汁酸の「ケノデオキシコール酸」を有効成分とする「脳腱黄色腫症」の治療剤であり、成人と小児に使用できる。(8 ページ参照)
- 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、コレスタノールの産生・蓄積を抑制する。(12 ページ参照)
- 脳腱黄色腫症患者 15 例を対象とした国内非盲検非対照試験では、主要評価項目である血清コレスタノール濃度 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、診断時 22.25 $\pm$ 12.66  $\mu$ g/mL、投与 52 週時は 6.73 $\pm$ 5.67  $\mu$ g/mL であった。(9 ページ参照)
- 主な副作用 (5%以上) として、肝機能異常と鼓腸が報告されている。安全性情報については、電子添文の副作用の項及び臨床成績の項を参照すること。(19 ページ参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- 小児や嚥下困難な方でも服用しやすく、用量調節しやすい製剤を目的に直径約 4 mm の粒状錠とした。(6 ページ参照)
- 苦みをマスキングするためフィルムコーティング錠とした。(6 ページ参照)

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画書（RMP）	有	（「Ⅰ. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

（2025年9月時点）

本剤は「脳腱黄色腫症」を予定される効能又は効果として令和4年12月16日に厚生労働大臣により希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（R4薬）第552号）を受けている。

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### （1）承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

##### （2）流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	妊婦への投与における生殖発生毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

通常のリスク最小化活動
電子添文による情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

フジケノン®粒状錠 125

#### (2) 洋名

FUJICHENON® GRANULAR TABLETS 125

#### (3) 名称の由来

藤本製薬株式会社(FUJIMOTO)とケノデオキシコール酸(Chenodeoxycholic Acid)を組み合わせ命名された。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

ケノデオキシコール酸(JAN、日本薬局方)

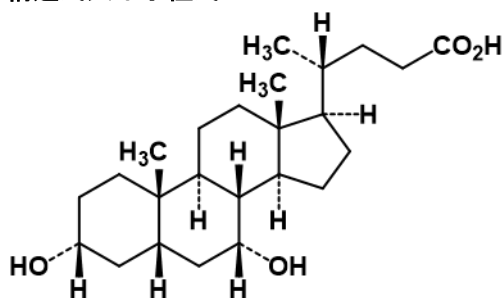
#### (2) 洋名(命名法)

Chenodeoxycholic Acid(JAN、日本薬局方、INN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{24}H_{40}O_4$

分子量: 392.57

### 5. 化学名(命名法)又は本質

$3\alpha, 7\alpha$ -Dihydroxy- $5\beta$ -cholan-24-oic acid (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: CDCA

治験番号: FPF1011

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶、結晶性の粉末又は粉末

##### (2) 溶解性

溶媒	日局による表現
N,N-ジメチルホルムアミド	極めて溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール(99.5)	溶けやすい
アセトン	やや溶けやすい
水	ほとんど溶けない

各種 pH 溶液	日局による表現
pH1.2 (KCl-HCl)	ほとんど溶けない
pH4.0 (フタル酸塩 pH 標準液)	ほとんど溶けない
pH6.8 (中性りん酸塩 pH 標準液)	極めて溶けにくい

##### (3) 吸湿性

なし (保存条件 25℃/75%RH、保存期間 7 日間における吸湿度は、0.03%であった)

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：164～169℃

##### (5) 酸塩基解離定数

pH3.0 以下の領域で非解離

##### (6) 分配係数

Log P = 5.0

##### (7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$  = +11.0～+13.0° (乾燥後、0.4g、エタノール (99.5)、20mL、100mm)  
pH：4.83 (飽和溶液)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25±2℃／60±5%RH	36 ヲ月 継続中	ポリエチレン袋（二重）	12 ヲ月まで 規格内
加速試験		40±2℃／75±5%RH	6 ヲ月	ポリエチレン袋（二重）	規格内
苛 酷 試 験	温度	60±2℃	3 ヲ月	ガラス瓶（密封）	規格内
	湿度	25±2℃／90%RH	3 ヲ月	ガラス瓶（開放）	規格内
	光	総照度 124.8 万 lx・hr		プラスチックシャーレ	規格内

測定項目：性状、確認試験、旋光度、融点、純度試験、乾燥減量、強熱残分、定量

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「ケノデオキシコール酸」に従う。

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定量法

電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

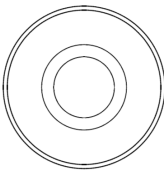
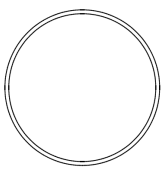
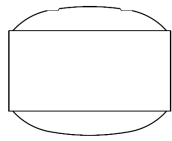
### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

#### (2) 製剤の外観及び性状

白～淡黄色のフィルムコーティング錠

販売名	表	裏	側面
フジケノン粒状錠 125			
直径：約 4mm、厚み：約 3.3mm、重量：37.44mg			

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

製剤均一性：日局・一般試験法「製剤均一性試験法 2. 質量偏差試験」により試験を行うとき、規格に適合する。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

リトコール酸、ウルソデオキシコール酸、コール酸

## 6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>2), 3), 4)</sup>

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25±2℃／ 60±5%RH	36 ヶ月 継続中	アルミスティック 包装・紙箱	12 ヶ月まで規格内
加速試験		40±2℃／ 75±5%RH	6 ヶ月	アルミスティック 包装・紙箱	規格内
苛 酷 試 験	温度	60±2℃	3 ヶ月	ガラス瓶（密封）	規格内
	湿度	25±2℃／ 90%RH	3 ヶ月	ガラス瓶（開放）	規格内
	光	総照度 120 万 lx・hr		プラスチック シャーレ	規格内

測定項目：性状、確認試験（TLC）、製剤均一性〔質量偏差試験〕、溶出性、純度試験、定量（HPLC）

### 無包装状態での安定性試験<sup>5)</sup>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30±2℃／75%RH	4 ヶ月	プラスチックシャーレ/開放	4 ヶ月まで規格内

測定項目：性状、溶出性、純度試験、定量（HPLC）

### 粉砕状態での安定性試験<sup>6)</sup>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
30±2℃／75%RH	4 ヶ月	プラスチックシャーレ/開放	4 ヶ月まで規格内

測定項目：性状、溶出性、純度試験、定量（HPLC）

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 溶出性

日局溶出試験（パドル法/シンカーあり）により試験を行うとき、溶出規格に適合する。

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 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〕

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

スティック包装：アルミラミネートフィルム（ポリエチレンテレフタレート/ポリエチレン/  
アルミニウム箔/ポリエチレン/低密度ポリエチレン）

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

脳髄黄色腫症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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

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

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 成人に対する用法及び用量の設定

国内第III相試験で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、安全性に問題ないことを確認しながら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した。なお、1日あたりの最大投与量は1000mg、1回あたりの最大投与量は375mgとした。その結果、本剤の安全性・忍容性に問題はなかった。

以上の結果に加え、国内のCTX診療ガイドライン<sup>1)</sup>での成人に対する推奨用量、欧州のCDCA製剤の成人に対する用法及び用量を考慮し、本剤の用法及び用量を「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。」と設定した。

##### 小児に対する用法及び用量の設定

国内のCTX診療ガイドライン<sup>1)</sup>の推奨用量は15mg/kg/日であり、欧州のCDCA製剤の小児の基本用量は15mg/kg/日である。開始用量は国内のCTX診療ガイドライン<sup>1)</sup>には記載されておらず、欧州のCDCA製剤の小児における開始用量は5mg/kg/日とされている。1日あたりの最大投与量は国内のCTX診療ガイドライン<sup>1)</sup>には記載されておらず、欧州のCDCA製剤の小児における1日あたりの最大投与量は15mg/kgである。1回あたりの最大投与量は国内のCTX診療ガイドライン<sup>1)</sup>及び欧州のCDCA製剤には記載されていないが、本剤の用法と1日最大投与量、患者の安全性を考慮し250mgと設定することとした。

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

### 4. 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。

(解説)

7.1 国内第III相試験の維持量への漸増間隔を目安として設定した。

7.2 小児の体重が50kgを超える場合は成人の用量を超える可能性があるため設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験番号	区分	相	地域	試験デザイン	試験対象 症例数	主な評価項目
FPF1011-03-01	評価	III	国内	多施設共同 非盲検 非対照試験	＜成人コホート＞ 18 歳以上の日本人 CTX 患者 15 例 ＜小児コホート＞ 18 歳未満の日本人 CTX 患者 0 例	有効性 安全性

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

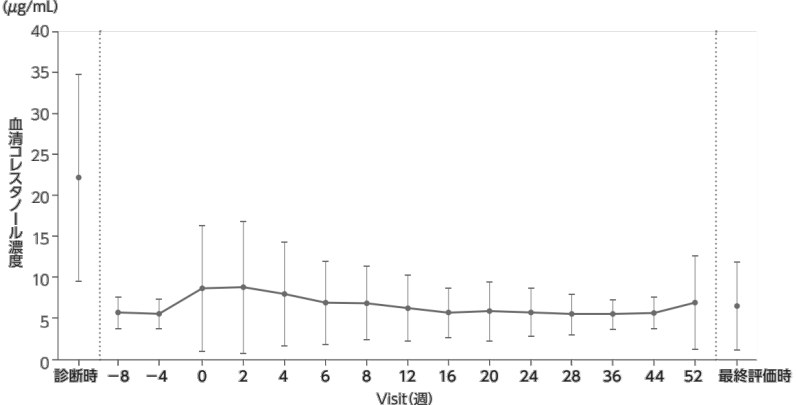
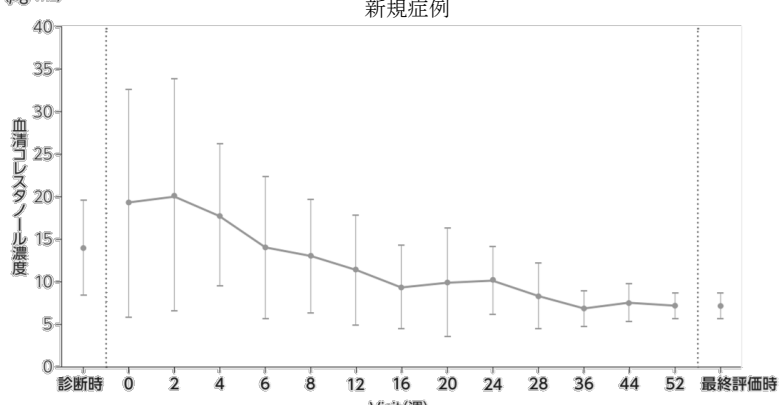
### (4) 検証的試験

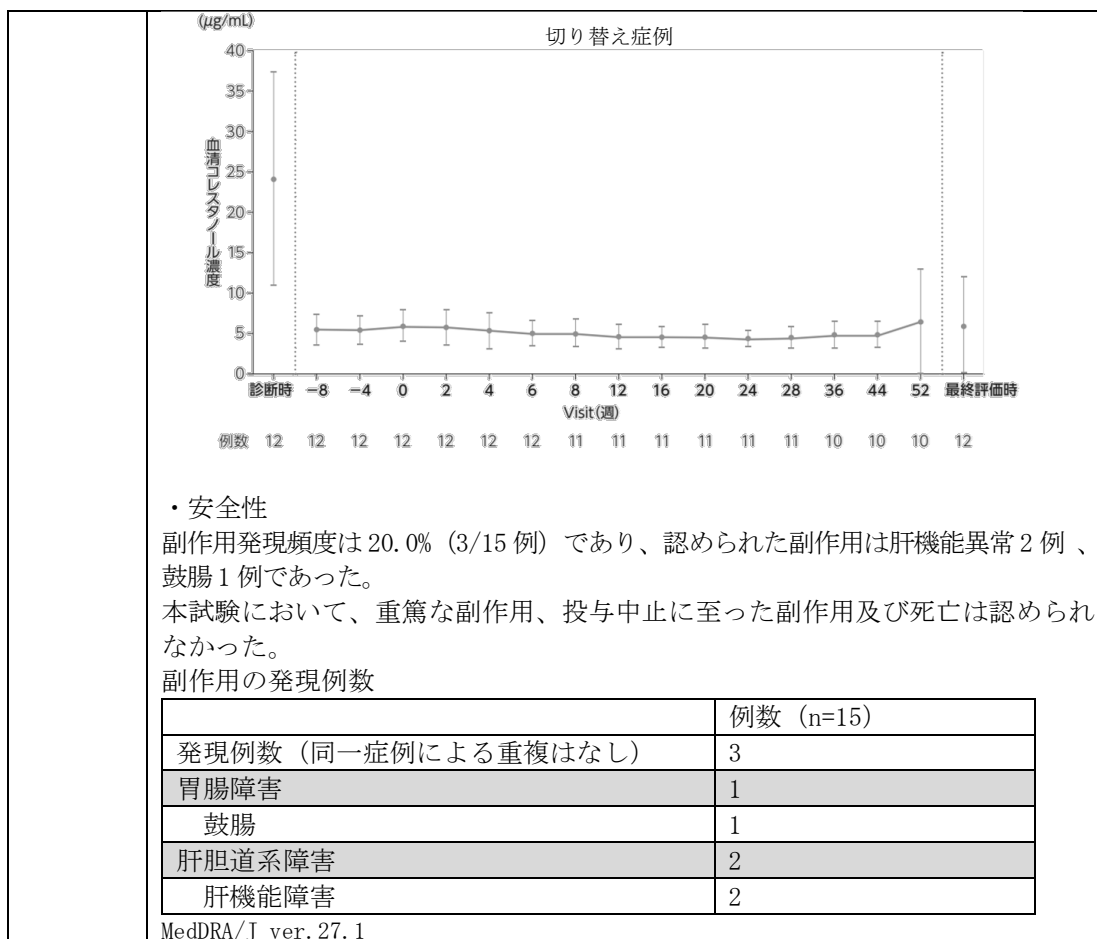
#### 1) 有効性検証試験

脳腱黄色腫症を対象とした非盲検非対照試験（国内第 III 相試験[FPF1011-03-01 試験]）<sup>7)</sup>

＜成人コホート＞

目的	脳腱黄色腫症（CTX）を対象とし、本剤の長期投与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、非盲検、非対照試験
対象	18 歳以上の日本人 CTX 患者 15 例 新規症例（3 例）：同意取得前 24 週以内に本邦適応外の既存の CDCA 製剤（以下既存の CDCA 製剤とする）を投与していない患者 切り替え症例（12 例）：同意取得前より既存の CDCA 製剤を投与している患者
主な選択基準	「CTX の診断基準 <sup>1)</sup> 」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 と診断された患者 （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）血清コレステロール濃度 $4.5 \mu\text{g/mL}$ 以上かつ <i>CYP27A1</i> 遺伝子の変異（ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体）を満たす
方法	<p>【新規症例】</p> <p>（観察期）既存の CDCA 製剤は投与しなかった。</p> <p>（治療期）本剤を 1 日 3 回、52 週間経口投与した。250mg/日から投与開始し、2 週ごとに 500mg/日、750mg/日と漸増した。6 週～52 週までは 750mg/日を継続した。</p> <p>【切り替え症例】</p> <p>（観察期）既存の CDCA 製剤を観察期前と同量で 1 日 3 回、12 週間経口投与した。なお、観察期間中、既存の CDCA 製剤の投与量に変更しないこととした。</p> <p>（治療期）本剤を 1 日 3 回、52 週間経口投与した。本剤は観察期での既存の CDCA 製剤の投与量と同量で投与開始し、既存の CDCA 製剤の投与量によって漸増方法を変更した。</p> <p>①500mg/日未満の場合：2 週ごとに 500mg/日、750mg/日と漸増。6 週～52 週までは 750mg を継続。</p> <p>②500mg/日以上 750mg/日未満の場合：2 週時に 750mg/日へ漸増。4 週～52 週までは 750mg を継続。</p> <p>③750mg/日以上の場合：既存の CDCA 製剤の投与量を継続</p> <p>6 週以降は、医師の判断で、1 日最大投与量 1000mg の範囲内での増量を可能とした。1 回最大投与量は 375mg とした。</p> <p>全期間において、安全性の観点から医師の判断で、増量せずに用量の継続、減</p>

	<p>量、休薬を可能とした。</p> <p>0 週時から本剤投与終了時まで、本剤の投与タイミング（食前又は食後）は変更しなかった。</p>
評価項目	<p>【有効性】</p> <p>血清コレステロール濃度（主要評価項目）、新規症例及び切り替え症例ごとの解析（その他の評価項目）など</p> <p>【安全性】</p> <p>有害事象、副作用など</p>
解析計画	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血清コレステロール濃度：52 週時まで、及び最終評価時の要約統計量</li> <li>・血清コレステロール濃度の診断時及び 0 週時からの変化量：52 週時まで、及び最終評価時の要約統計量</li> </ul> <p>その他の評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新規症例と切り替え症例の解析（事前に規定されたサブグループ解析）</li> </ul> <p>治験終了時のデータが欠測の場合、治療期のデータで最も新しいデータを最終評価時のデータとして補完することとした。</p>
結果	<p>・血清コレステロール濃度の推移（主要評価項目）</p> <p>血清コレステロール濃度（平均値±標準偏差）は、診断時で <math>22.25 \pm 12.66 \mu\text{g/mL}</math>、0 週時で <math>8.66 \pm 7.70 \mu\text{g/mL}</math>、投与 52 週時で <math>6.73 \pm 5.67 \mu\text{g/mL}</math> であった。</p>  <p>※新規症例 3 例は既存の CDCA 製剤を投与せず、-8 週、-4 週時における血清コレステロール値は測定していない</p> <p>・新規症例と切り替え症例別の血清コレステロール濃度の推移（その他の評価項目 [サブグループ解析]）</p> <p>血清コレステロール濃度（平均値±標準偏差）は、新規症例 3 例では、診断時で <math>14.07 \pm 5.58 \mu\text{g/mL}</math>、0 週時で <math>19.33 \pm 13.42 \mu\text{g/mL}</math>、52 週時で <math>7.20 \pm 1.60 \mu\text{g/mL}</math> であった。</p> <p>切り替え症例 12 例では、診断時で <math>24.29 \pm 13.25 \mu\text{g/mL}</math>、0 週時で <math>5.99 \pm 1.97 \mu\text{g/mL}</math>、52 週時で <math>6.59 \pm 6.49 \mu\text{g/mL}</math> であった。</p> 



#### <小児コホート>

小児患者（18歳未満）の用法・用量は、新規症例では5mg/kg/日より開始し、2週間ごとに5mg/kg/日ずつ漸増し、15mg/kg/日（最大750mg/日）で投与を継続することとした。切り替え症例では本剤以外の既存のCDCA製剤と同量で開始し、2週間ごとに15mg/kg/日まで漸増し、15mg/kg/日（最大750mg/日）で投与を継続することとした。1回あたりの最大投与量は375mgとした。

本試験は、小児患者も登録可能な試験デザインであったが、登録期間中に小児患者の登録がなかった。

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

#### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

#### (7) その他

該当資料なし



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

先天性胆汁酸代謝異常症治療薬：コール酸

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

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

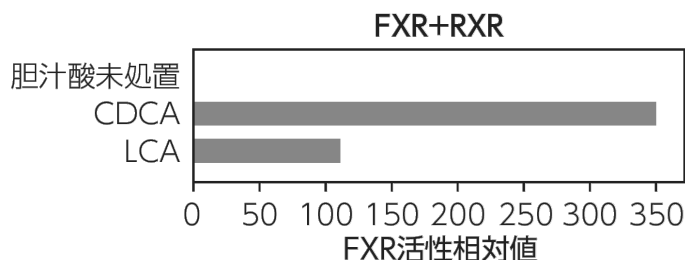
#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

肝臓において、胆汁酸をリガンドとする核内受容体である FXR は、同じく核内受容体である RXR とヘテロ二量体を形成することにより、他の核内受容体等の活性を抑制させる機能を有する SHP の発現を誘導し<sup>8)</sup>、SHP は CYP7A1 の発現を正に制御する LRH-1 の機能を阻害させること<sup>9)</sup>が報告されている。FGF-19 は SHP mRNA の発現量に影響を及ぼさずに CYP7A1 mRNA の発現を抑制させることが報告されている<sup>10)</sup>。HMG-CoA 還元酵素の発現は SHP によって負に制御されることが報告されている<sup>11), 12)</sup>。

#### 1) サル腎由来 CV-1 細胞における FXR 活性化作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

FXR 及び RXR 遺伝子を導入したサル腎由来 CV-1 細胞を用いて、CDCA 及びその代謝物である LCA による FXR を介した転写活性に対する作用を検討した。その結果、FXR を介した転写活性が胆汁酸未処置と比較して、CDCA 処置では 346 倍、LCA 処置では 106 倍であった。

図：CDCA 及び LCA による FXR 活性化作用



試験を3試行以上行い、同様の結果が得られた。結果を胆汁酸未処置を1としたときの相対値で示した。

Wang H, et al.: Mol Cell. 1999;3(5):543-53. より作図

方法：FXR 遺伝子及び RXR 遺伝子を一過性に発現させたサル腎由来 CV-1 細胞に、CDCA 又は LCA (各 100  $\mu$ mol/L) を処置し、約 45 時間後にレポーターアッセイにより FXR 活性を評価した。

2) ヒト初代培養肝細胞における FGF-19、SHP mRNA 発現亢進及び CYP7A1 mRNA 発現抑制作用 (*in vitro*)<sup>14)</sup>

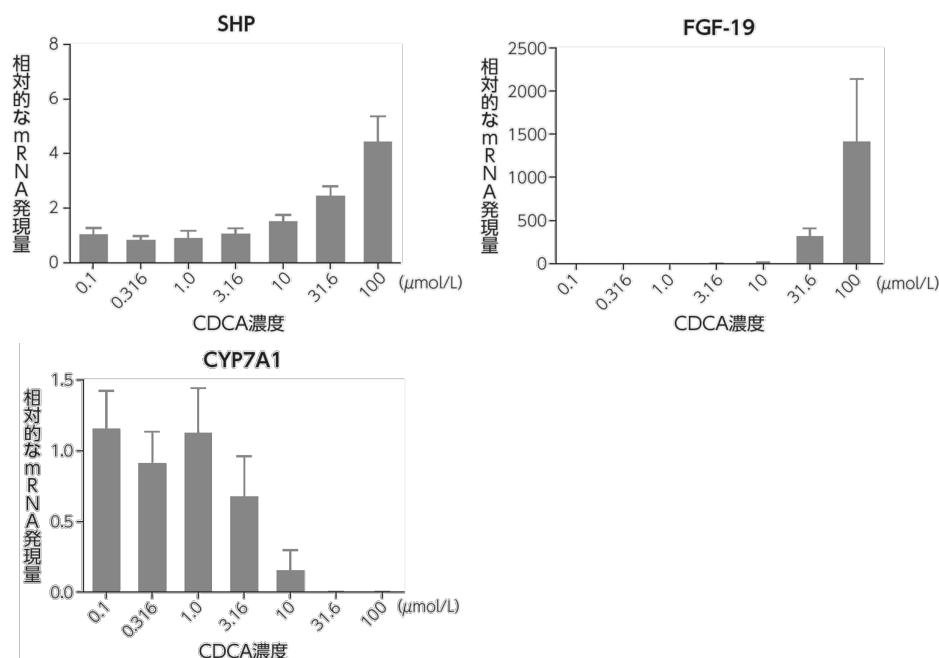
ヒト初代培養肝細胞を用いて、CDCA による FGF-19、SHP 及び CYP7A1 の mRNA 発現量に対する作用を検討した。その結果、FGF-19 mRNA の発現量は、CDCA 処置 24 時間後では 100 倍以上に増加した ( $p < 0.001$ )。CYP7A1 mRNA の発現量は、CDCA 処置 3 時間後から 24 時間後まで有意に減少した (3 時間後:  $p < 0.05$ , 6 及び 24 時間後:  $p < 0.001$ )。SHP mRNA の発現量は、CDCA 処置 1 時間後に 5 倍程度に増加したが ( $p < 0.05$ )、24 時間後では処置前との有意差が認められなかった。(いずれも Dunnett's test)

方法: ヒト初代培養肝細胞 (最低 3 例以上の異なるドナーの肝細胞を使用、性別不明) に CDCA ( $50 \mu\text{mol/L}$ ) を処置し、24 時間後まで経時的な FGF-19、CYP7A1 及び SHP の各 mRNA 発現量を qRT-PCR 法にて評価した。結果を化合物処置前を 1 としたときの相対値で示した。

3) ヒト初代培養肝細胞における SHP、FGF-19 及び CYP7A1 mRNA 発現に対する用量依存的な作用 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

ヒト初代培養肝細胞を用いて、CDCA 処置による SHP、FGF-19 及び CYP7A1 mRNA 発現量に対する作用を検討した。その結果、CDCA ( $10 \mu\text{mol/L}$  以上) 処置により、SHP、FGF-19 mRNA 発現量の増加、並びに CYP7A1 mRNA 発現量の低下が用量依存的に認められた (いずれも Dose linear statistics)。また、CDCA ( $100 \mu\text{mol/L}$ ) 処置により、SHP、FGF-19 mRNA の発現量は対照 (溶媒処置) と比較して 4.5 倍及び 1430 倍に増加し、CYP7A1 mRNA の発現量は 99% 減少した。

図: ヒト初代培養肝細胞における SHP、FGF-19 及び CYP7A1 mRNA 発現に対する CDCA の用量依存的な作用



平均値  $\pm$  標準偏差 (ドナー 3 例の肝細胞を使用、性別不明)。結果を、溶媒処置を 1 としたときの相対値で示した。

SHP 用量範囲 ( $\mu\text{mol/L}$ ): 3.16~100、傾き: 0.4003 (95%信頼区間: 0.3295~0.4711)、Dose-response: linear  
 FGF-19 用量範囲 ( $\mu\text{mol/L}$ ): 3.16~100、傾き: 2.039 (95%信頼区間: 1.683~2.395)、Dose-response: linear  
 CYP7A1 用量範囲 ( $\mu\text{mol/L}$ ): 3.16~31.6、傾き: -2.48 (95%信頼区間: -3.499~-1.462)、Dose-response: linear

Yuanyuan Zhang et al., Pharmacol Res Perspect. (2017) 5:e00329, <https://doi.org/10.1002/prp2.329>

© 2017 Intercept Pharmaceuticals;

Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). より日本語訳

方法: ヒト初代培養肝細胞に CDCA ( $0.1 \sim 100 \mu\text{mol/L}$ ) 又は溶媒を処置し、72 時間後の SHP、FGF-19 及び CYP7A1 mRNA 発現量を qRT-PCR 法にて評価した。

#### 4) 肝臓 CYP7A1 活性及び HMG-CoA 還元酵素活性に対する作用（ハムスター）<sup>16)</sup>

Golden Syrian ハムスターを用いて、CDCA 投与による CYP7A1 及び HMG-CoA 還元酵素の活性に対する作用を検討した。その結果、CYP7A1 の活性の平均値は、CDCA 群で 0.046nmol/mg protein/hr、対照群で 0.090nmol/mg protein/hr、HMG-CoA 還元酵素の活性の平均値は CDCA 群で 3.16nmol/mg microsomal protein/hr、対照群で 8.14nmol/mg microsomal protein/hr であり、いずれの活性も CDCA 群では対照群と比較して有意に減少した。

表：ハムスター肝臓における CYP7A1 活性及び HMG-CoA 還元酵素活性への影響

酵素名	対照群	CDCA 群
CYP7A1 (nmol/mg protein/hr)	0.090±0.001	0.046±0.005*
HMG-CoA 還元酵素 (nmol/mg microsomal protein/hr)	8.14±0.41	3.16±0.08*

平均値±標準誤差 (n=12)、\*p<0.01 vs 対照群 (検定方法不明)

Schoenfield LJ. et al.: J Lab Clin Med. 1973;82 (6) :858-868. より作表

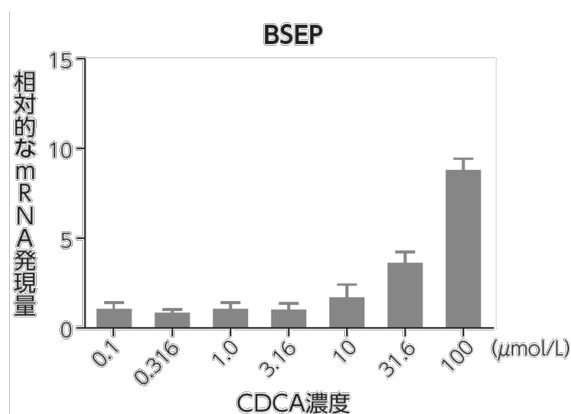
方法：Golden Syrian ハムスター（雄 12 例/群、体重 120～130g）に、CDCA（43mg/kg、CDCA 群）又は溶媒（対照群）を 2 週間連日経口投与した後、肝ホモジネート及び肝ミクロソームを調製した。肝ホモジネートに 4-<sup>14</sup>C 標識コレステロールを添加して 30 分間インキュベートした後、生成した 4-<sup>14</sup>C 標識 7α-ヒドロキシコレステロールの放射線量を測定することで CYP7A1 の活性を評価した。また、肝ミクロソームに 3-<sup>14</sup>C 標識 HMG-CoA を添加し 30 分間インキュベートした後、3-<sup>14</sup>C 標識メバロン酸の放射線量を測定することで HMG-CoA 還元酵素の活性を評価した。

#### 5) ヒト初代培養肝細胞における BSEP mRNA 発現に対する作用（*in vitro*）<sup>15)</sup>

CDCA は肝臓で合成された後、主にアミノ酸抱合され、BSEP 等によって胆汁中に排泄され、食事等により胆汁とともに十二指腸管内に分泌される。

ヒト初代培養肝細胞を用いて、CDCA 処置による BSEP mRNA 発現量に対する作用を検討した。その結果、CDCA 処置により BSEP mRNA 発現量の増加が用量依存的に認められた (Dose linear statistics)。また、CDCA (100 μmol/L) 処置により、BSEP mRNA 発現量は対照（溶媒処置）と比較して 8.9 倍に増加した。

図：ヒト初代培養肝細胞における BSEP mRNA 発現に対する CDCA の作用



平均値±標準偏差（ドナー 3 例の肝細胞を使用、性別不明）。結果を、溶媒処置を 1 とした時の相対値で示した。

BSEP 用量範囲 (μmol/L) : 3.16～100、傾き : 0.6083 (95%信頼区間 : 0.4941～0.7225)、Dose-response : linear

Yuanyuan Zhang et al., Pharmacol Res Perspect. (2017) 5:e00329, <https://doi.org/10.1002/prp2.329>

© 2017 Intercept Pharmaceuticals;

Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). より日本語訳

方法：ヒト初代培養肝細胞に CDCA (0.1～100 μmol/L) 又は溶媒を処置し、72 時間後の BSEP mRNA 発現量を qRT-PCR 法にて評価した。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与（外国人）<sup>17)</sup>

健常者 2 例に CDCA 400mg（<sup>3</sup>H 標識 CDCA 40mg を含む）カプセルを経口投与し、ガス-液体クロマトグラフィー又は放射能濃度測定により血清中の遊離型 CDCA 濃度推移を検討したところ、CDCA 投与後約 70～80 分で最高血中濃度に達し、投与後 4 時間で投与前濃度まで減少した。

※成人における用法及び用量は、「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。」である。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響（外国人）

CDCA による治療を受けている胆石症患者 8 例を対象に、<sup>3</sup>H 標識 CDCA を経口投与し、食事による動態への影響を評価した。空腹時、食事中（液体試験食）、又は食事 1 時間後に <sup>3</sup>H 標識 CDCA 250mg を単回投与し、投与後 4 時間にわたり連続的に採血した。血清中の放射能を基に AUC を算出したところ、空腹時及び食事中投与の AUC に有意差はみられず（対応のある t 検定）、食事による吸収の低下は認められなかった<sup>17)</sup>。

### 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

#### (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) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 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）<sup>18), 19)</sup>。

## 5. 分布

### (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

<参考>

Wistar 系妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$  標識 CDCA 30mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 4 時間では子宮、胎盤、母仔の消化管内容物、肝臓、腎臓及び肺、投与後 24 時間では子宮、母仔の消化管内容物及び肝臓で放射能が認められた。投与後 168 時間では母体及び胎仔で放射能は認められなかった<sup>20)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中の雌性ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識した CDCA を投与したとき、乳汁中にごく微量の放射能が検出された<sup>20)</sup>。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### (6) 血漿蛋白結合率

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<sup>21)</sup> (*in vitro*)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

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<sup>18), 19)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 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<sup>18), 22)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

経口投与された CDCA は、受動的吸収又は IBAT により腸管から吸収される。腸上皮細胞に吸収された CDCA は門脈血へ移行し、NTCP 及び OATP1B1/1B3 等により肝臓に取り込まれる。肝臓に取り込まれた CDCA の大部分は、アミノ酸抱合を受けた後、BSEP 等を介して胆汁中に排泄され、十二指腸に分泌される。十二指腸に分泌されたアミノ酸抱合体の大部分は、IBAT により能動的に小腸上皮に再吸収される (腸肝循環)<sup>18), 19), 23)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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

（解説）

2.1 本剤は利胆作用を有しており、胆汁うっ滞が増悪するおそれがあるため記載した。

2.2 一般的な注意事項として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 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。

（解説）

#### 8. 重要な基本的注意

国内第 III 相試験において、肝機能異常が認められたため記載した。

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 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<sup>24)</sup>、胆汁酸の取り込みが低下しているおそれがある。

（解説）

9.1.1 家族性 IV 型高脂血症患者では IBAT の発現量が低下しているという報告があるため記載した。

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

##### 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。

（解説）

9.3.1 ウサギにおいて、本剤の代謝物であるリトコール酸を反復投与した結果、肝障害が認められたため記載した。

9.3.2 本剤は利胆作用を有しており、胆汁うっ滞が増悪するおそれがあるため記載した。

9.3.3 本剤は利胆作用を有しており、胆汁うっ滞を惹起するおそれがあるため記載した。

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠中にケノデオキシコール酸が投与された脳腱黄色腫症患者において、正常な出産が認められたとの報告<sup>25)</sup>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<sup>26)</sup>。

(解説)

##### 9.5 妊婦

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

#### (6) 授乳婦

##### 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<sup>20)</sup>。

(解説)

##### 9.6 授乳婦

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

#### (7) 小児等

##### 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。

(解説)

##### 9.7 小児等

国内第 III 相試験の登録期間中に小児等 CTX 患者の登録はなかったため記載した。

#### (8) 高齢者

##### 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。

(解説)

##### 9.8 高齢者

国内第 III 相試験の登録期間中に 65 歳以上の CTX 患者の登録はなかったため記載した。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由

##### 10. 相互作用

##### 10.2 併用注意

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

(解説)

10.2 併用注意 機序・危険因子の項に記載のとおり。

## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

#### (2) その他の副作用

##### 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

(解説)

##### 11.2 その他の副作用

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

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

設定されていない

## 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>27)</sup>

動物種/系統	投与量(mg/kg)	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	主な所見
ラット/Wistar (雌雄各 10 例/群)	4170、5000、6000	経口	雌雄：>6000	軟便・下痢、活動性低下、立毛
ラット/Wistar (雄各 5 例/群、雌各 7 例/群)	67.0、80.4、96.5、115.7、138.9、166.7、200	腹腔内	雄：102 雌：114	腹部膨満、眼瞼下垂、下痢、立毛、体重減少
ラット/SD (雌雄各 5 例/群)	1250、1984、3150、5000、7940、12500	経口	雄：6275 雌：5222	下痢、活動性低下、弛緩、緩徐呼吸、眼瞼下垂、流涎
ハムスター/Syrian (雌雄各 5 例/群 <sup>a)</sup> )	125、198、315、500、794、1250、1984、3150	経口	雄：1197 雌：250	活動性低下、流涎、下痢、弛緩、呼吸困難
イヌ/ビーグル (雌雄各 1 例/群)	3150、5000、7940、10000、14700	経口	雌雄：>14700	嘔吐、粘液便、下痢、軟便
サル/アカゲザル (雌雄各 1 例/群)	1281、2034、3229、5126、8137、12918	経口	雌雄：>12918	嘔吐、軟便、食欲不振、嗜眠
サル/カニクイザル (雌雄各 2 例/群)	100、300、500、700、1000、1300、1600 (100 から漸増)	経口	雌雄：不明 (MLD：1300～1600)	便秘

a) 125、198mg/kg は雌 5 例のみに投与

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>27)</sup>

動物種/系統	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	投与経路	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット/Wistar (雌雄各 20 例/群)	0、100、300、600	1 ヶ月間	経口	雌雄：100	300mg/kg/日以上：軟便・下痢、体重増加抑制、胆管増生 600mg/kg/日：肝細胞壊死 <死亡動物> 600mg/kg/日 (雌：1 例、下痢を伴う脱水のため)

ラット/Wistar (雌雄各 9～14 例/群)	0、9.0、21.7、52.1、125、300	3 ヶ月間	経口	雄：52.1 雌：21.7	9.0mg/kg/日以上：軟便・下痢 125mg/kg/日以上：胆管増生、肝細胞壊死及び細胞浸潤(雄) 300mg/kg/日：胆汁うっ滞(雌)
ラット/Wistar (雌雄各 20 例/群)	0、9.0、21.7、52.1、125、300	6 ヶ月間＋回復 3 ヶ月間	経口	雌雄：21.7	21.7mg/kg/日以上：下痢 52.1mg/kg/日以上：肝機能検査値の変化(雄)、胆管増生、肝細胞壊死、肝臓のうっ血(雌)、類洞周辺の細胞浸潤 125mg/kg/日以上で胆管増生、肝細胞壊死、うっ血、胆汁うっ滞等がみられたが、休薬後、これらの変化は縮小
ハムスター/ Syrian (雌雄各 15 例/群)	0、50、100、200	3 ヶ月間	混餌	雌雄：<50	50mg/kg/日以上：肝機能検査値の変化、胆管増生、門脈領域の線維化
ハムスター/ Syrian (雌雄各 47～53 例/群)	0、10、40、120	53～64 週間	混餌	雌雄：10	全群：軟便・下痢、胆管増生(投与群でやや頻度が高い) 40mg/kg/日以上：肝機能検査値の変化 <死亡動物> 0mg/kg/日(雄：41 例、雌：40 例) 10mg/kg/日(雄：31 例、雌：44 例) 40mg/kg/日(雄：40 例、雌：42 例) 120mg/kg/日(雄：41 例、雌：44 例)
イヌ/ビーグル (雌雄各 2 例/群)	0、100、250、500	28 日間	経口	雌雄：<100	100mg/kg/日以上：嘔吐、軟便、肝機能検査値の変化、胆管増生・炎症、肝細胞壊死・変性・肥大 <死亡動物> 250mg/kg/日(雄：1 例) 500mg/kg/日(雄：1 例、雌：1 例)
サル/カニクイザル (雌雄各 2～3 例/群)	0、20、60、80、240	90 日間	経口	雌雄：<20	20mg/kg/日以上：肝機能検査値の変化、胆管増生 80mg/kg/日：嘔吐、下痢 <死亡動物 <sup>a)</sup> > 80mg/kg/日(雌：1 例) 240mg/kg/日(全例)
サル/アカゲザル (雌雄各 10～14 例/群、うち雌雄各 1～2 例/群が回復試験)	0、10、40、120	18 ヶ月間又は 9 ヶ月間＋回復 9 ヶ月間	経口	雌雄：10	40mg/kg/日以上：下痢、肝機能検査値の変化、門脈領域の線維増生、肝細胞壊死 <死亡動物> 40mg/kg/日(3 例/20 例) 120mg/kg/日(8 例/26 例)

サル/リスザル (雌雄各 10～13 例/群、うち雌雄 各 1～2 例/群が 回復試験)	0、10、65、 130 (回復試験 は 0、10、 65)	18 カ月間又 は 12 カ月間 +回復 9 カ 月間	経口	雌雄：＜10	全群：軟便・下痢、用量依存 的に重度な胆管増生 10mg/kg/日以上：胆汁うっ 滞、肝臓退色 回復期間で肝病変の軽快 ＜死亡動物 <sup>a)</sup> ＞ 10mg/kg/日 (1 例/20 例) 65mg/kg/日 (2 例/21 例) 130mg/kg/日 (12 例/26 例)
サル/ヒヒ (雌雄各 1 例/ 群)	80、160、 240、320	28 日間	経口	雌雄： 160 (MLD)	80mg/kg/日以上：下痢、胆管 増生 160mg/kg/日以上：活動性低 下、肝臓の黄疸 ＜死亡動物＞ 160mg/kg/日 (雄：1 例) 240mg/kg/日 (雌：1 例) 320mg/kg/日 (全例)
サル/ヒヒ (雌雄各 10～ 16 例/群、うち 雌雄各 2～4 例/ 群が回復試験)	0、10、40、 120	18 カ月間又 は 12 カ月間 +回復 6 カ 月間+再投 与	経口	雌雄：＜10	10mg/kg/日以上：用量依存 的に重度及び高頻度な胆管 増生及び門脈領域の線維増 多 120mg/kg/日：下痢 休薬により肝病変はわずか に緩解 ＜死亡動物 <sup>a)</sup> ＞ 120mg/kg/日 (11 例/31 例)

主な所見で性差が見られたものについては () 内に記載している。

a) CDCA と関連性がないと考えられた死亡例は除外した。

### (3) 遺伝毒性試験<sup>27)</sup>

#### 1) In vitro 試験

試験の種類	菌種	濃度	結果
復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> 及び大腸菌	1、5、10、100、500、 1000、5000 $\mu$ g/plate	陰性 (S9±)

#### 2) In vivo 試験

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	投与量	結果
小核試験	マウス/CD1 (雄各 5 例/群)	経口	単回	375、750、1500、3000mg/kg	陰性
			4 日間	375mg/kg/日	
優性致死試験	ラット/SD (雄各 10 例/群)	経口	単回	100、500、1000mg/kg	陰性

(4) がん原性試験<sup>28)</sup>

試験の種類	動物種/ 系統/性別 (処置等)	投与 経路	投与 期間	投与量	主な所見
発がんモデルマウスでの腫瘍発生に対する作用	大腸がんモデルマウス C57BL/6J- Min/+ 雌	混餌	10 週間	0.5% in diets [750mg/kg/日 <sup>a)</sup> ]	十二指腸で腫瘍発生数の増加がみられた。
NDEA 及び AOM 誘発性病変に対する作用	ラット SD 雄 (肝切除)	混餌	6 週間	0.1% in diets [77mg/kg/日 <sup>a)</sup> ]	イニシエーターである NDEA 及び AOM を腹腔内投与後 CDCA を混餌投与したところ、結腸の異常陰窩巣数及び病巣当たりの陰窩数の増加がみられた。
MNNG 誘発性病変に対する作用	ラット WKY/NCrj 雄	混餌	18 週間	0.5% in diets [270mg/kg/日 <sup>a)</sup> ]	イニシエーターである MNNG を経口投与後 CDCA を混餌投与したところ、胃内ペプシノーゲン変異幽門腺数及び前胃内の腫瘍性病変数の増加はみられなかった。
MNNG 誘発性病変に対する作用	ラット Wistar 雄 (人工肛門、 便流遮断処置)	注腸	30 日間	10mg/mL/日 (30 日間、 計 300mg) [36mg/kg/日 <sup>a)</sup> ]	便流を遮断しイニシエーターである MNNG を注腸投与後 CDCA を注腸投与したところ、大腸の腫瘍発生率の増加はみられなかった。
MNNG 誘発性病変に対する作用	ラット F344 雌 (無菌、通常)	注腸	46 週間	20mg/回 <sup>b)</sup> (週 3 回投与) [125mg/kg/回 <sup>a)</sup> ]	イニシエーターである MNNG を注腸投与後 CDCA を注腸投与したところ、通常ラットでは大腸の腫瘍発生匹数の増加がみられたが、無菌ラットでは大腸の腫瘍発生匹数の有意な増加はみられなかった。
DEN 誘発性病変に対する作用	ラット F344 雄	混餌	6 週間	0.05% in diets [99mg/kg/日 <sup>a)</sup> ]	イニシエーターである DEN を腹腔内投与後 CDCA を混餌投与したところ、肝臓における単位面積当たりの γ-GT 陽性病巣数及び面積の増加はみられなかった。
AOM 誘発性病変に対する作用	ラット F344 雄	混餌	18 週 又は 8 週間	0.4% in diets [180mg/kg/日 <sup>a)</sup> ]	イニシエーターである AOM を投与しなかった 18 週試験では、結腸の異常陰窩巣数の増加はみられなかった。 AOM を皮下投与した 8 週試験では、CDCA 投与群では結腸の異常陰窩巣数の増加がみられた。

a) 各動物種の体重又は摂餌量に関する背景情報を参考に各動物の体重及び 1 日摂餌量を推定し、公表文献中の餌中 CDCA 濃度を基に算出した。

b) ケノデオキシコール酸ナトリウムを使用

(5) 生殖発生毒性試験<sup>26), 27), 29)</sup>

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物種/系統	投与量 (mg/kg/日)	投与経路	投与期間	結果
ラット/SD (雄各 11 例/群、 雌各 22 例/群)	0、40、 120、240	経口	投与雄×未投与雌 雄: 交配前 80 日間、及び、 交配期間の 3 週間 未投与雄×投与雌 雌: 交配前 14 日間、及び、 交配期間～帝王切開時又 は離乳時まで	投与雄×未投与雌 240mg/kg/日で授胎能 に影響はみられなかつ た。 未投与雄×投与雌 240mg/kg/日で受胎能 に影響はみられなかつ た。

2) 胚・胎児発生に関する試験

動物種/系統	投与量 (mg/kg/ 日)	投与経路	投与期間	結果
ラット/SD (雌各 20 例/群)	0、40、120、 360	経口	妊娠 7～17 日目	360mg/kg/日で胎児の椎弓の欠 損・不全の出現率がわずかに増加 した。
ラット/SD (雌各 10 例/群)	0、40、120、 360	経口	妊娠 7～17 日目	360mg/kg/日で出生児 (F1) の肝臓 相対重量の増加がみられた。
ラット/SD (雌各 20 例/群)	0、40、120、 360	経口	妊娠 6～16 日目	360mg/kg/日で胎児に影響はみら れなかった。
ハムスター/Syrian (雌各 18～20 例/群)	0、50、100、 200	経口	妊娠 5～14 日目	200mg/kg/日で胎児への影響はみ られなかった。
サル/アカゲザル (雌各 5～6 例/群)	0、60、90、 (120 <sup>a)</sup> )	経口	妊娠 21～ 45 日	60mg/kg/日以上で、胎児の肝臓、 腎臓、副腎の重量増加、肝臓のう っ血及び肝細胞壊死、腎臓の間質 内出血及び血管拡張、副腎の血管 拡張及び出血性壊死が認められ た。120mg/kg/日で妊娠 38 日目に 流産が認められた。

a) 120 mg/kg/日で 2 例に投与を開始したが、投与に対する反応から、1 例の用量を妊娠 31 日目から 90mg/kg/日に変更し、同用量に 4 例追加した。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

動物種/系統	投与量 (mg/kg/日)	投与経路	投与期間	結果
ラット/SD (雌各 20 例/群)	0、40、120、360	経口	妊娠 15 日 目～離乳時	360mg/kg/日で出生児に影響はみ られなかった。
ラット/SD (雌各 20 例/群)	0、40、120、360	経口	妊娠 17 日 目～分娩後 21 日目	360mg/kg/日で出生児に体重増加 抑制がみられた。 120mg/kg/日で出生児に影響はみ られなかった。
サル/ヒヒ (雌①8 例 ②2 例 ③10 例 ④6 例)	①0mg/kg ②18mg/kg ③18mg/kg で投与 開始し 1 週毎に 2mg/kg ずつ増量、 38mg/kg で維持 ④38mg/kg	混餌	②③16～31 ヵ月間 ④13～23 ヵ 月間	出生児及び死産児にて肝臓で炎 症細胞の浸潤、胆管増生及び肝 壊死がみられた。

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性<sup>27)</sup>

抗原性試験

動物種/系統	投与量、投与経路、投与期間	結果
ウサギ (雄各 5 例/群)	感作：皮下 10mg 5 回 (1 回/週) 感作：経口 10mg/kg 5 回 (1 回/週)	CDCA に対する抗体は確認されなかった。
モルモット/Hartley (雄各 7 例/群)	感作：皮下 12.5mg/kg 3 日間隔で 3 回 惹起：静脈内 12.5mg/kg、125mg/kg 1 回	ショック症状や死亡はみられなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

該当しない

### 2. 有効期間

3 年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり

「フジケノン粒状錠 125」を服用されている方とそのご家族の方へ

「フジケノン粒状錠 125」を服用されている方とそのご家族の方へ（粒状錠が服用できない場合）

### 6. 同一成分・同効薬

同効薬：コール酸

### 7. 国際誕生年月日

日本

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認番号	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フジケノン 粒状錠 125	30700AMX00238000	2025 年 9 月 19 日	2025 年 11 月 12 日	2025 年 11 月 21 日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10 年（2025 年 9 月 19 日～2035 年 9 月 18 日）

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示に基づき、2026 年 11 月末日までは、投薬は 1 回 14 日分を限度とされている。

### 13. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算処理システム用コード
フジケノン粒状錠125 12包（スティック包装）[6包×2]	1299687010101	3999066F1020	622996801
フジケノン粒状錠125 60包（スティック包装）[6包×10]	1299687010102		

販売名	調剤包装単位 GS1コード	販売包装単位 GS1コード
フジケノン粒状錠125 12包（スティック包装）[6包×2]	 (01)04987196893851	 (01)14987196265204
フジケノン粒状錠125 60包（スティック包装）[6包×10]		 (01)14987196265211

### 14. 保険給付上の注意

該当しない



---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 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. 2018 年 5 月 23 日発行 (日本神経学会承認)
- 2) 社内資料: フジケノン粒状錠 125 の長期保存試験
- 3) 社内資料: フジケノン粒状錠 125 の加速試験
- 4) 社内資料: フジケノン粒状錠 125 の苛酷試験
- 5) 社内資料: フジケノン粒状錠 125 の無包装状態での安定性
- 6) 社内資料: フジケノン粒状錠 125 の粉碎状態での安定性
- 7) 社内資料: FPF1011-03-01 試験 (国内第 III 相試験) (2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.7.6.1)
- 8) Lu TT, et al. Orphan nuclear receptors as eLiXiRs and FiXeRs of sterol metabolism. *J Biol Chem.* 2001; 276 (41): 37735-8. (PMID : 11459853)
- 9) Lu TT, et al. Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors. *Mol Cell.* 2000; 6 (3): 507-15. (PMID : 11030331)
- 10) Holt JA, et al. Definition of a novel growth factor-dependent signal cascade for the suppression of bile acid biosynthesis. *Genes Dev.* 2003; 17 (13): 1581-91. (PMID : 12815072)
- 11) Datta S, et al. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase promoter by nuclear receptors liver receptor homologue-1 and small heterodimer partner: a mechanism for differential regulation of cholesterol synthesis and uptake. *J Biol Chem.* 2006; 281 (2): 807-12. (PMID : 16282330)
- 12) Wang L, et al. Redundant pathways for negative feedback regulation of bile acid production. *Dev Cell.* 2002; 2 (6): 721-31. (PMID : 12062085)
- 13) Wang H, et al. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR. *Mol Cell.* 1999; 3 (5): 543-53. (PMID : 10360171)
- 14) Song KH, et al. Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase gene expression. *Hepatology.* 2009; 49 (1): 297-305. (PMID : 19085950)
- 15) Zhang Y, et al. Obeticholic acid, a selective farnesoid X receptor agonist, regulates bile acid homeostasis in sandwich-cultured human hepatocytes. *Pharmacol Res Perspect.* 2017; 5 (4): e00329. (PMID : 28805978)
- 16) Schoenfield LJ, et al. Induced alterations in the rate-limiting enzymes of hepatic cholesterol and bile acid synthesis in the hamster. *J Lab Clin Med.* 1973; 82 (6): 858-68. (PMID : 4758737)
- 17) van Berge-Henegouwen GP, et al. Pharmacology of chenodeoxycholic acid. II. Absorption and metabolism. *Gastroenterology.* 1977; 73 (2): 300-9. (PMID : 873131)
- 18) 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.
- 19) 内田 清久. 胆汁酸代謝と腸内細菌. *ビフィズス.* 1992; 5: 157-72.
- 20) 太田 正道 他. 胆汁酸の代謝 (第 2 報) Chenodeoxycholic acid の吸収、分布および排泄. *応用薬理.* 1978; 15 (4): 583-95.
- 21) Roda A, et al. Quantitative aspects of the interaction of bile acids with human serum albumin. *J Lipid Res.* 1982; 23 (3): 490-5. (PMID : 7077161)
- 22) Danzinger RG, et al. Effect of oral chenodeoxycholic acid on bile acid kinetics and biliary lipid composition in women with cholelithiasis. *J. Clin. Invest.* 1973; 52: 2809-21. (PMID : 4583981)
- 23) 石塚 敏. 胆汁酸分子種の多様性 構造・代謝と生理作用: 化学と生物. 2014; 52: 301-6.
- 24) Duane WC, et al. Diminished gene expression of ileal apical sodium bile acid transporter explains impaired absorption of bile acid in patients with hypertriglyceridemia. *J Lipid Res.* 2000; 41 (9): 1384-9. (PMID : 10974045)
- 25) Yahalom G, et al. Neurological outcome in cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid: early versus late diagnosis. *Clin Neuropharmacol.* 2013; 36 (3): 78-83. (PMID : 23673909)
- 26) Palmer AK, et al. Pathological changes in the rhesus fetus associated with the oral administration of chenodeoxycholic acid. *Toxicology.* 1974; 2 (3): 239-46. (PMID : 4853553)

- 27) 承認時評価資料：毒性試験の概要文 まとめ (2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.1)
- 28) 承認時評価資料：毒性試験の概要文 がん原性試験 (2025 年 9 月 19 日承認、CTD2.6.6.5)
- 29) McSherry CK, et al. Chenodeoxycholic acid induced liver injury in pregnant and neonatal baboons. Ann Surg. 1976; 184 (4): 490-9. (PMID : 827990)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ケノデオキシコール酸製剤は脳腱黄色腫症の治療薬として米国、EUで承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は外国の承認事項とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

＜本邦における効能又は効果＞

脳腱黄色腫症

＜本邦における用法及び用量＞

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。

海外での承認状況（2025年11月時点）

国名	米国
会社名	Mirum Pharmaceuticals, Inc.
販売名	CTEXLI tablets
剤形・規格	錠剤（フィルムコーティング錠）、250mg
承認年月	2025年2月承認
効能又は効果	成人における脳腱黄色腫症（CTX）
用法及び用量（概要）	1回250mgを1日3回経口投与する。食事の有無にかかわらず、CTEXLIを投与する。錠剤はそのまま飲み込むこと。

国名	EU
会社名	Leadiant GmbH
販売名	Chenodeoxycholic acid Leadiant 250 mg hard capsules
剤形・規格	カプセル剤、250mg
承認年月	2017年4月承認
効能又は効果	生後1ヵ月から18歳までの乳児、小児、青年及び成人における、ステロール27-水酸化酵素欠損症（脳腱黄色腫症（CTX）として発症）に起因する先天性一次胆汁酸合成異常症を適応とする。
用法及び用量（概要）	成人：開始用量は750mg/日とし、血清コレステロール及び／又は尿中胆汁アルコールを正常化するのに十分な用量であれば、1日3回に分けて投与する。血清コレステロール及び／又は尿中胆汁アルコールが高値を維持する場合は、1日用量を250mgずつ増量し、最大1,000mg/日まで増量することができる。 小児（1ヵ月～18歳）：開始用量は5mg/kg/日とし、1日3回に分けて投与する。算出した用量が250mgの倍数でない場合は、血清コレステロール及び／又は尿中胆汁アルコールを正常化するのに十分な用量であれば、1日15mg/kgの上限を超えない最も近い用量を選択すること。

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、EMA、オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類等とは異なる。

＜本邦における使用上の注意＞

#### 9.5 妊婦

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

## 9.6 授乳婦

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

FDA（米国添付文書）（2025 年 11 月時点）

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Available data from published case reports over decades of use with chenodiol during pregnancy have not identified an increased risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Serious hepatic, renal and adrenal lesions occurred in fetuses of female Rhesus monkeys treated at doses 1 to 2 times the recommended human dose based on body surface area ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Hepatic lesions also occurred at doses comparable to the human dose based on body surface area in neonatal baboons born to mothers administered chenodiol during pregnancy (*see Data*). The animal study findings have not been demonstrated with human use.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

#### Data

##### *Animal Data*

Hepatic lesions were reported in neonatal baboons whose mothers had received 18 to 38 mg/kg of chenodiol throughout pregnancy (0.6 to 1.4 times the recommended human dose based on body surface area). Serious hepatic, renal and adrenal lesions were also reported in fetuses of female Rhesus monkeys given 60 to 90 mg/kg/day from GD 21-45 of pregnancy (1 to 2 times the recommended human dose based on body surface area). Non-human primates form sulfate conjugates of the known hepatotoxic bacterial metabolite of chenodiol, lithocholic acid, to a lesser extent than reported in humans, which may exaggerate the toxicity of orally dosed chenodiol compared to humans. However, there is also evidence that the hepatobiliary toxicity is partly due to the parent drug, chenodiol.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There are no data on the presence of chenodiol in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for CTEXLI and any potential adverse effects on the breastfed infant from CTEXLI or the underlying maternal condition.

EMA（EU 添付文書）（2025 年 11 月時点）

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should use an effective method of contraception. The use of oral contraceptives is not recommended in patients taking chenodeoxycholic acid, see section 4.5 for further details.

### Pregnancy

Patients with CTX and high cholestanol have been shown to have adverse outcomes during pregnancy. Two intrauterine deaths in a mother with CTX have been reported in the literature. Two pregnancies in mothers with CTX resulted in premature infants with evidence of intrauterine growth retardation also reported in the literature. There are no or limited amount of data from the use of chenodeoxycholic acid in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Chenodeoxycholic acid is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

#### Breast-feeding

It is unknown whether chenodeoxycholic acid/metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from chenodeoxycholic acid therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

#### Fertility

Chenodeoxycholic acid is an endogenous bile acid used for replacement therapy and it is anticipated to have no effects on fertility at therapeutic doses.

オーストラリア分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)  
(2025 年 11 月時点)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

小児に関する海外情報 (EMA)

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EMA とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

#### 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。

EMA (EU 添付文書) (2025 年 11 月時点)

#### Paediatric population

In two-non interventional studies with chenodeoxycholic acid, a total of 14 paediatric patients with CTX were treated with chenodeoxycholic acid: 1 infant (0 to < 2 years), 6 children (2 to < 12 years) and 7 adolescents (12 to < 18 years). All paediatric patients received 15 mg/kg/day as their starting dose.

The only infant enrolled presented with raised liver function tests within six weeks of treatment start. The infant's liver function normalised upon temporarily stopping treatment with chenodeoxycholic acid. Chenodeoxycholic acid supplementation was re-started and maintained at a lower dose of 5 mg/kg/day with no further complications.

This case of hepatic adverse reactions in an infant presented with multiple confounders, such as concomitant parechovirus infection, co-administration of medicinal products known to affect liver function (acyclovir and phenobarbital) and presence of hyperbilirubinemia at birth.

Due to the rarity of CTX, the available literature is not sufficient to detect a difference in the safety of chenodeoxycholic acid within paediatric age groups or between paediatric patients and adults.

---

## **XIII. 備考**

---

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

個別に照会すること

照会先：表紙の問い合わせ窓口を参照

### **2. その他の関連資料**

該当資料なし

