

(別添様式 1-1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本神経治療学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ケノデオキシコール酸 (chenodeoxycholic acid)
	販売名	チノ®カプセル 125
	会社名	藤本製薬株式会社
	国内関連学会	日本神経学会 (選定理由) 脳腱黄色腫症を専門に扱う学会であり、診断のための血清コレスタノール測定の要望を厚生労働省に提出している。
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	脳腱黄色腫症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常、成人にはケノデオキシコール酸として、300~400 mg を 1 日 2~3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 600 mg とする。
	備考	(特記事項等) 1. 脳腱黄色腫症は指定難病である (難病法 平成 27 年 7 月 1 日施行、難病情報センター、 http://www.nanbyou.or.jp/entry/4285 , 2015.7.15)。
		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>希少疾病用医薬品の該当性の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>100 人 未満</p> <p><推定方法> 脳腱黄色腫症の疫学調査はない。1990年までに諸外国で99症例、日本では54症例が報告されたにすぎない(栗山1991)。 難病情報センターは日本における脳腱黄色腫症の患者数を「100人未満」と提示している(http://www.nanbyou.or.jp/entry/4285, 2015.7.15)。よって、脳腱黄色腫症治療薬は希少疾病用医薬品に該当する。</p>
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>【効能・効果】 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解</p> <p>【用法・用量】 通常、成人にはケノデオキシコール酸として、300～400 mg を1日2～3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は600 mg とする。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1) 脳腱黄色腫症 (Cerebrotendinous Xanthomatosis : 以下 CTX と略記)</p> <p>(1) 概要 CTX は、肝ミトコンドリア CYP 蛋白である 27-ヒドロキシラーゼ (CYP27A1, EC1.14.13.15) 活性が遺伝子異常により低下する常染色体劣性遺伝性疾患である (Chen et al 1997, Chen et al 1998, Verrips et al 2000a)。また、神経組織や腱組織に蓄積した脂質成分が、コレステロールおよびコレスタノールであったことから、先天性ステロール蓄積症と同定された。日本では60例ほどの報告があり、20歳以前に多くが発症し、報告時の平均年齢は男性40.4歳、女性36.8歳となっている(栗山1991)。</p> <p>(2) 原因 遺伝子異常により27-ヒドロキシラーゼ欠損が生じると、コレステロールからの胆汁酸合成経路が障害され、一次胆汁酸であるケノデオキシコール酸(CDCA)合成が行われなくなる。CDCAは胆汁酸合成の律速酵素であるコレステロール7α-ヒドロキシラーゼのネガティブフィードバックを担う内因性 FXR リガンドで (Makishima et al 1999)、この FXR を介するネガティブフィードバックが消失すると、コレスタノール・胆汁アル</p>

コールの産生が助長され、脳腱黄色腫症の病因となる (Honda et al 2005)。

(3) CTX の主な症状

表-1. CTX の主な症状 (GeneReviews : Federico 2013)

症状	特徴
下痢	幼児期に発症する (infantile-onset) 慢性的な下痢が初期症状のケースがある (Cruysberg et al 1991)。
若年性白内障	75%で白内障が初期症状であり 10 歳以下で発症する (childhood-onset) (Cruysberg et al 1995)。
皮膚・腱黄色腫	黄色腫はアキレス腱、肘や指の伸筋、膝蓋骨や頸部の腱で 10~20 歳代で生じる (adolescent- to young adult-onset)。黄色腫は皮膚、肺、骨、中枢系においても生じる (Keren et al 2009)。
骨代謝異常	腰椎と大腿の肉芽腫病変、骨減少症と骨折のリスク増加 (骨粗鬆症)、及び放射性カルシウムの吸収障害などの特徴を示す。これらは CDCA 処置により改善する (Berginer et al 1993, Federico et al 1993)。
内分泌異常	甲状腺機能低下 (Philippart&Van Bogaert 1969, Bouwes Bavinck et al 1986, Idouji et al 1991)
早発性心血管疾患	若年性アテローム性動脈硬化症、冠動脈疾患 (Fujiyama et al 1991, Kerleau et al 1993, Valdivielso et al 2004, Frih-Ayed et al 2005)
早老	若年性白内障、骨折と歯の喪失を伴うオステオペニア、アテローム性動脈硬化症、知能低下、パーキンソン症候群は早発性老化現象を示唆している (Dotti et al 1991)。
進行性の神経障害 (知能低下、錐体路症状、小脳症状、精神障害、ジストニア、パーキンソン症候群、てんかん、末梢神経障害)	幼児期早期に精神疾患を示す罹患者もいるが、ほとんどの罹患者の知能は思春期までは正常か少し低い程度である (Verrips et al 2000b)。しかし 50%以上が 20 歳代で知能低下を呈し、その後、緩徐に進行する。また、行動の変化、幻覚、不安、攻撃性、うつ症状、自殺企図などの精神症状が顕著なことがある。20~30 歳の間に錐体路症状 (痙縮) や小脳症状、又はその両方がほぼ例外なく現れる (Verrips et al 1999a)。

2) 適応疾病の重篤性の判断基準への該当性について

(1) 「イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」
黄色腫、白内障、神経障害等の多くの症状は不可逆的であり、運動障害、知能低下、精神障害など日常生活に著しい影響を及ぼす。以上のように、CTX は「イ 病気の進行が不可逆的で、・・・」に該当する。

(2) 「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」

症状が進行すると振戦や筋萎縮 (特に下肢や上肢) が現れ、最後は球麻痺を起して死亡する (井上ら 2001)。また、合併症である心筋梗塞や動脈硬化が突然死の原因となることもある (栗山 1991, Dotti et al 1998)。以上のように、CTX は「ア 生命に重大な影響が・・・」においても該当する。

	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>1) 要望医薬品 CDCA について</p> <p>CTX の発症及び進行は、各臓器へのコレスタノール蓄積によるものである。よってコレスタノールを下げる治療が第一に必要である。CDCA は CTX において亢進したコレステロール 7α-ヒドロキシラーゼを FXR を介してダウンレギュレーションし、コレスタノールレベルを下げるができる (Salen et al 1987)。</p> <p>CDCA は CTX のすでに起こった障害を取り除くことはできないが、投与を開始すれば進行および発症を予防できる (Mondelli et al 2001, Berginer et al 2009)。また、黄色腫などの外部病徴、知能低下、神経生理学的な医学所見は部分的に改善できる (Bonnot et al 2010)。不可逆的な障害、特に神経障害が起こる前に診断し、CDCA 補充療法を開始する事が重要である。</p> <p>米国の GeneReviews (Federico et al 2013)、メルクマニュアル 18 版、Martindale-37th (2010)、OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man、MIM ID #213700 Cerebrotendinous Xanthomatosis)においても、コレスタノールを下げるができる CTX 治療薬として CDCA があげられており、症状の改善、症状進行の抑制、及び発症予防に有効であると推奨されている。</p> <p>2) 医療上の有用性の判断基準への該当性について</p> <p>「ア 既存の療法が国内にない」</p> <p>コレステロール 7α-ヒドロキシラーゼをダウンレギュレーションできる CTX 治療薬は、国内にない。よって CTX に関しては「ア 既存の療法が国内にない」と判断される。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>

集への協力	
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪州	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等6か国での標準的使用内容]	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米 国	ガイ ドラ イン 名 ガイドラインはないが、米国の国立衛生研究所 (National Institute of Health) Office of Rare Disease が遺伝病の治療と診断に関するデータベースとして公開している「GeneReviews」のCTXに関する総説がある。
効 能・ 効果 (または 効 能・効 果に 関連 のあ る記 載箇 所)	<p>CTXにおけるCDCAによる長期治療</p> <p>胆汁酸合成を正常化し (血清、胆汁および尿から異常代謝物を消失させる)、コレスタノール生合成を抑制することにより、血漿とCSFのコレスタノール値を正常化し、そして、神経生理学的な所見 [Mondelli et al 1992, Mondelli et al 2001] と骨粗鬆症 [Federico et al 1993] を含めたその他の臨床症状を改善する [最近の報告: Bonnot et al 2010]。</p> <p>CDCAによる治療は以下のように報告されている [Mondelli et al 2001]。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 神経伝道速度を正常化し、その後、安定に維持する。 ● 運動誘発電位 (MEPs) と体性感覚誘発電位 (SEPs) における緩和で持続的な改善。 ● 神経異常の改善はないが、臨床兆候を安定化。 <p>発症の予防</p> <p>前駆症状のある患者へのCDCAの早期治療開始は、臨床症状を防止できる。</p>	
用 法・ 用量 (または 用 法・用 量に 関連 のあ る記 載箇 所)	750 mg/日 (内服、成人)	
ガイ ド ラ イ ン	1) Mondelli M, Rossi A, Scarpini C, Dotti MT, Federico A. Evoked potentials in cerebrospinal	

		<p>の根拠論文</p>	<p>xanthomatosis and effect induced by chenodeoxycholic acid. Arch Neurol. 1992;49(5):469-75.</p> <p>2) 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.</p> <p>3) Federico A, Dotti MT, Loré F, Nuti R. Cerebrotendinous xanthomatosis: Pathophysiological study on bone metabolism. J Neurol Sci. 1993;115(1): 67-70.</p> <p>4) Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, Chauvin D, Kelley N, Plaza M, Dubourg O, Lyon-Caen O, Sedel F, Cohen D. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic Acid. CNS Spectr. 2010;15(4):231-6.</p>
		備考	<p>保険償還制度ではないが、CTX の患者の健康保険等のサポートを目的とした the Chenodal total Care Program (CTCP) が施行されている</p> <p>(http://www.retrophin.com/content/products/chenodal.php)。</p>
	英国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用	

		法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独 国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏	ガイ	不明

	国	ド ラ イ ン 名	
		効 能・ 効果 (ま たは 効 能・効 果に 関連 のあ る記 載箇 所)	
		用 法・ 用量 (ま たは 用 法・用 量に 関連 のあ る記 載箇 所)	
		ガイ ド ライ ン の根 拠 論文	
		備考	Sigma-tau 社の CDCA 製剤である Xenbilox 250mg カプセル剤がノミネーティブ ATU に登録されており、代謝性疾患を対象に保険償還の対象となっている (ATU nominatives - Spécialités autorisées en 2015)。
	加 国	ガイ ド ラ イ ン 名	不明
		効 能・ 効果 (ま たは 効	

		能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効果・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	不明
		能・効果 (または効果・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に	

		関連 のある 記載 箇所)	
		ガイド ライン の根拠 論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMed を用い検索した。検索時期：～2015年7月15日。

検索 1.

Key words : cerebrotendinous xanthomatosis AND (chenodeoxycholic acid OR chenodiol) 【Limits : Humans AND Randomized Controlled Trial】

Results : 0

検索 2.

Key words : cerebrotendinous xanthomatosis AND (chenodeoxycholic acid OR chenodiol) 【Limits : Humans】

Results : 163

検索 3.

Key words : (chenodeoxycholic acid OR chenodiol) AND pharmacokinetics NOT (ursodeoxycholic acid OR ursodiol) 【Limits : Humans AND Clinical Trial】

Results : 17

2) 論文の選定理由

CTX の CDCA 療法に関する無作為比較試験の論文は PubMed においては検索されなかった（検索 1）。そこで、無作為化比較試験に絞らずにさらに検索を行った結果、163 論文（PubMed）が検索された（検索 2）。

海外の臨床論文：163 論文（PubMed）には、米国のデータベース「GeneReviews (CTX, Federico 2013)」の根拠論文（海外）が含まれていた。この内 4 論文を選定した。

日本の臨床論文：163 論文 (PubMed) には、日本人患者を対象とし、CDCA を内服したとの記載のある臨床論文が 13 論文 含まれていたのをこれを選定した。

薬物動態試験：「検索 3」(PubMed) で検索された 17 論文中 (PubMed)、1 論文が CDCA 経口投与の薬物動態試験に関するものであった。この 1 論文に加え、「医薬品インタビューフォーム 経口胆石溶解剤チノカプセル 125」を加え、合計 2 論文 を選定した。

<海外の臨床論文>

1) **Mondelli M, Rossi A, Scarpini C, Dotti MT, Federico A. Evoked potentials in cerebrotendinous xanthomatosis and effect induced by chenodeoxycholic acid. Arch Neurol. 1992;49(5):469-75.**

背景：CTX では末梢神経障害は多く報告されているが、中枢神経系における電気生理学的な報告は少ない。本研究では CTX 患者でみとめられた誘発電位 (evoked potential：EP) と CDCA の治療効果について報告する。

方法：

対象患者；10 症例の CTX 患者で電気生理学的な診断が行われた (男性 4 症例、女性 6 症例、8～30 歳)。

7 症例の CTX 患者で CDCA の効果が検討された。

投与量；750 mg/日 (CDCA)

投与経路；経口

投与期間；少なくとも 2 年間

統計解析；神経生理学的データの治療前後の比較と、治療が行われた患者と同年齢の健常人 30 症例との比較は、ノンパラメトリック解析された (paired test には the sign test。unpaired test には Mann-Whitney U test。)

結果 (有効性)：

患者 10 症例は i)～iii) の症状を呈していた。i) 8 症例は末梢神経障害。ii) 4 症例は腕体性感覚誘発電位 (arm somatosensory evoked potential) における N13～N20 間の頂点潜時 (interpeak latency) が遅延。iii) 5 症例は聴覚誘発電位 (brain-stem auditory evoked potential) の (I～III と I～V) の頂点潜時が中等度延長。

視覚誘発電位 (visual evoked potential) を検査した患者 7 症例のうち 6 症例は視覚誘発電位の著しい遅れと脱同調を呈していた。

運動皮質の経皮的磁気刺激を行った 5 症例の患者は、全員、運動神経電動速度 (特に下肢の) の著しい遅れが認められた。

CDCA 内服後 (少なくとも 2 年間の 750 mg/日)、神経伝導速度 (N13～N20 の頂点潜時と視覚誘発電位の有意な改善がみられた。なお、聴覚誘発電位は、不変であった。

また、精神症状の改善と一過性であるが歩行障害が CDCA により改善した患者があった。1 症例において、白内障は不変で視覚は回復しなかった。錐体路、錐体外路症状、痴呆および黄色腫は不変であった。

結果 (安全性)：本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

2) 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.

背景：CDCA で 11 年間治療された CTX 患者の電気生理学的所見のフォローアップ結果を報告する。

方法：

対象患者；CTX 患者 5 症例（男性 2 症例、女性 3 症例、29～37 歳）

CDCA 未治療：CTX 患者 2 症例（女性 2 症例、36～38 歳）

投与量；750 mg/日（CDCA）

投与経路；経口投与

投与期間；11 年間

統計解析；電気生理学的データの解析は non-parametric test for paired data (sign test)により行った。

結果（有効性）：患者 5 症例は i)～iv) の症状を呈していた。i) 3 症例は神経伝導速度（NCV）減少。ii) 4 症例は視覚誘発電位（Visual evoked potential）の P100 latency が遅延。iii) 2 症例は脳幹聴性誘発電位（Brain-stem auditory evoked potentials（BAEPs））の interpeak（I～V と I～III）の増加。iv) 1 症例は上肢性の体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potentials（SEPs））の interpeak N13-20 が遅延。

4 ヶ月の CDCA 内服後、NCV は正常化し、11 年間、有意な変化はまったくなかった。一方、8 ヶ月にわたる CDCA 内服にもかかわらず、運動誘発電位（Motor evoked potential（MEP））の中枢運動伝導時間（central motor conduction time）と下肢 SEPs の N24-P40 頂点潜時（interpeak latency）は、それぞれ 5 症例と 4 症例で増加していた。誘発電位（特に MEP と SEPs）の改善は、ゆっくりではあるが、11 年間にわたり連続的に維持された。黄色腫のサイズは、一部の患者でわずかに減少し、悪化すること無く臨床症状は安定した。しかし、神経症状においては有意な改善はなかった。

CDCA 内服を行わなかった患者姉妹 2 症例は、臨床症状（上肢 SEPs および BAEPs）が悪化した。

以上の結果より、CDCA 療法は CTX 患者に対し臨床的改善をもたらさないものの、電気生理学的所見を改善させた。対照的に、CDCA 療法を行わなかった CTX 患者は臨床的および電気生理学的に悪化した。

結果（安全性）：本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

3) Federico A, Dotti MT, Loré F, Nuti R. Cerebrotendinous xanthomatosis: pathophysiological study on bone metabolism. J Neurol Sci. 1993;115(1):67-70...

背景：5 家系、8 症例で骨代謝の調査が行われた。

方法：

対象患者； CTX 患者 5 家系 8 症例（女性 5 症例、男性 3 症例、25～45 歳）。

結果（有効性）：血清カルシウム、リン酸塩及びビタミン D 代謝物は、正常範囲であった。全身密度の縮小と腸の放射性カルシウム吸収障害は、大部分の我々の患者で認められた。CDCA 療法（6～12 ヶ月）により、わずかであるが有意な骨密度の増加が認められた（ $P<0.05$ ）。

結果（安全性）：本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

4) **Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, Chauvin D, Kelley N, Plaza M, Dubourg O, Lyon-Caen O, Sedel F, Cohen D. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic Acid. CNS Spectr. 2010;15(4):231-6.**

背景：軽い知能低下と行動障害を伴う注意欠陥多動障害／反抗挑戦性障害（ADHD／ODD）を有す若年性精神障害の CTX 患者の症例報告。1 年間のフォローアップ試験。

方法：

対象患者； CTX 患者 2 症例（男女の兄妹）

投与量； CDCA 250 mg TID（日に 3 回）

投与経路；経口投与

投与期間；1 年

結果（有効性）：両症例とも、CDCA 療法により外部病徴が改善し、認知障害を部分的に回復させた。これは CTX が部分的に回復可能であり、回復不可能な神経障害が起こる前に早期診断と治療が必要であることを示唆している。

結果（安全性）：本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

<日本から発表のあった文献*>

1) **Kuriyama M, Fujiyama J, Kasama T, Osame M.**

High levels of plant sterols and cholesterol precursors in cerebrotendinous xanthomatosis. J Lipid Res. 1991;32(2):223-9.

背景：CDCA 療法により CTX 患者の症状進行を抑制できることが示唆されている。本研究では、血清コレスタノール、コレステロール前駆体、植物ステロール濃度に対する CDCA の効果が検討された。

方法：

対象患者； CTX 患者と健常者

群構成；①CTX 患者群 11 症例（男性 8 症例、女性 3 症例、31～50 歳）

②健常者群 27 症例（男性 15 症例、女性 12 症例、10～74 歳、動脈硬化及び高コレステロール血症はない。）

投与量； 300 mg/日（CDCA）

投与経路；経口投与

投与期間；6 ヶ月～3 年 4 ヶ月

結果 (有効性) : 血清と胆汁のコレスタノール、コレステロール前駆体 (lathosterol) と植物ステロール (campesterol と β -sitosterol) 濃度を測定した。患者の血清コレスタノール、lathosterol、campesterol 及び β -sitosterol の値は、健常者 (n = 27) に比べ、それぞれ 8.4、2.5、2.7 及び 1.4 倍高かった。患者 (n = 4) では、胆汁のコレスタノール (6.7 倍) と campesterol (3.7 倍) 濃度も上昇していた。血清ステロール濃度と合併症である冠動脈疾患の間に相関はなかった。

CDCA 療法 (下表) : 6 ヶ月～3 年 4 ヶ月間にわたる CDCA 療法は血清 lathosterol を低下させた (57.7%減少)。そして、campesterol (57.8%) はコレスタノール (70.8%) と並行して減少したが、 β -sitosterol (19.7%) の減少の程度は低かった。CDCA 療法は、 β -sitosterol を除き、効果的にステロールの濃度を低下させた。

表. CTX患者の血清ステロール値に対するCDCA療法の効果

患者	治療期間 (月)	ChA	Latho	Campe	β -Sito
Case 1	未治療	29.36	16.85	11.42	9.60
	CDCA (11)	11.16	9.58	2.67	4.70
% Reduction		62.0	43.2	76.6	51.0
Case 3	未治療	28.14	17.34	12.17	9.15
	CDCA (13)	9.88	7.80	6.83	8.73
% Reduction		64.9	55.0	43.9	4.6
Case 5	未治療	17.04	9.91	5.75	6.45
	CDCA (40)	3.00	3.10	2.12	5.07
% Reduction		82.3	68.7	63.1	21.4
Case 6	未治療	45.06	14.03	10.81	10.49
	CDCA (14)	11.99	6.53	6.45	9.36
% Reduction		73.4	53.5	40.3	10.8
Case 7	未治療	19.95	7.21	7.29	8.66
	CDCA (10)	7.69	3.25	3.57	6.04
% Reduction		61.5	54.9	51.0	30.3
Case 8	未治療	42.10	12.69	26.14	8.15
	CDCA (6)	8.18	3.65	7.28	8.19
% Reduction		80.6	71.2	72.1	+ 0.5
% Reduction (Mean \pm SD)		70.8 \pm 9.3	57.7 \pm 10.5	57.8 \pm 15.0	19.7 \pm 18.9

略号、ChA : コレスタノール、Latho : lathosterol、Campe : campesterol、 β -Sito : β -sitosterol.

結果 (安全性) : 本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

2) 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.

背景 : CTX 患者における CDCA 単独、プラバスタチン単独および両剤の併用効果を検討した。

方法 :

対象患者 ; ①CTX 患者 7 症例 (40.0 \pm 6.3 歳)

②健常人 33 症例 (41.5 \pm 10.5 歳、動脈硬化及び脂質代謝異常はない。)

患者の投与スケジュール ;

①5 症例 : 19~49 ヶ月間 CDCA 単独 \Rightarrow 3~7 ヶ月間プラバスタチン単独 \Rightarrow 6~7

ヵ月間併用

②1 症例：CDCA 単独 6 ヶ月間⇒肝障害で中止（6 ヶ月間）⇒17 ヶ月間プラバスタチン単独

③1 症例：3 ヶ月間プラバスタチン単独⇒6 ヶ月間併用

投与量；① 300 mg/日（CDCA）、② 10 mg/日（プラバスタチン）

投与経路；経口投与

結果（有効性）：CDCA 内服は、血清コレスタノール（67.3%）、lathosterol（50.8%）、campesterol（61.7%）と sitosterol（12.7%）を減少させた。しかし、患者の血清は、'atherogenic（アテローム形成的）'となった（総コレステロール、トリグリセリド及び LDL コレステロールが増加し、HDL コレステロールが減少）。一方、10 mg/日プラバスタチン内服は患者の血清を著しく改善させた。しかし、コレスタノール（30.4%）、lathosterol（44.0%）、campesterol（22.9%）と sitosterol（9.6%）の減少は不十分であった。CDCA とプラバスタチンの併用群の患者の血清は、CDCA 内服後のそれらより明らかに'anti-atherogenic（アテローム不形成的）'であった。血清コレスタノール値は対照群よりも 2.7 倍高かったが、血清 lathosterol 値は正常範囲内であった。この結果は患者のコレステロール合成が十分に抑えられたことを示している。また、植物ステロール値は正常範囲内であった。CDCA とプラバスタチンの併用療法は CTX に対して有効であり、これは血清リポタンパク質代謝の改善に基づいている（コレステロール合成の抑制、コレスタノールおよび植物ステロール値の減少）。全例において症状の進行は抑制されたが、臨床症状、黄色腫及び電気生理学的所見に対する劇的な影響はなかった。

表. CDCA、プラバスタチンおよびそれらの併用のコレスタノール値に対する作用

対照	内服前	μg/ml (%減少率)		
		CDCA	プラバスタチン	併用
3.37 ± 1.55	31.35 ± 10.76	10.24 ± 6.31 (67.28 ± 12.07)	22.22 ± 7.87 (30.39 ± 15.21)	9.25 ± 4.63 (69.18 ± 11.02)

結果（安全性）：1 症例について CDCA 単独 6 ヶ月間投与後、肝障害で中止（6 ヶ月間）された。その後、17 ヶ月間プラバスタチン単独投与された。

3) 織茂智之, 小林高義, 古川哲雄, 塚越廣, 加納いつ.

Cerebrotendinous xanthomatosis の 1 家系 2 症例 — 酵素学的検討とケノデオキシコール酸治療の試み—. 臨床神経学. 1984 Jan;24(1):38-44.

背景：CTX に罹患した 1 家系 2 症例中の 1 症例に CDCA 療法を行い、その効果を検討した。

方法：

対象患者；CTX 患者 1 症例（43 歳男性）

投与量；300 mg/日（CDCA）

投与経路；経口投与

投与期間；27 日

結果（有効性）：CDCA 内服一週間後に血清コレステロールの低下を認めた。CDCA の長期内服は血清コレステロールの正常化、臨床症状を改善させる可能性があると考えられた。

表. CDCA (300 mg/日) 治療前後の血清胆汁酸・コレステロールの変動 (µg/ml)

	治療前	7日後	14日後	21日後
総胆汁酸	0.060	4.183	5.422	40.009
コール酸	0.032	0.126	0.066	0.430
CDCA	0.028	4.057	4.936	39.215
ウルソデオキシコール酸				0.086
リトコール酸			0.440	0.278
コレステロール	47.5	25.6	36.4	35.8

結果（安全性）：CDCA 内服は2週間目より発現した肝機能障害のため28日目に一時中止し、肝機能の正常化の後に再び少量より増量したが、再度、肝機能障害が発現したため中止した。

4) 松室健士, 高橋兼久, 松本秀也, 大勝洋祐, 栗山勝.

痙攣発作を合併した cerebrotendinous xanthomatosis. 臨床神経学. 1990;30:207-9.

背景：痙攣発作を合併した CTX 患者の CDCA 療法に関する症例報告。

方法：

対象患者；CTX 患者 1 症例（35 歳男性）

投与量；300 mg/日（CDCA）

投与経路；経口投与

投与期間；7 ヶ月

結果（有効性）：患者は 14 歳より痙攣発作を繰り返していた。CDCA 内服前の患者の尿、末梢血液、一般生化学検査に特記すべき異常はなかった。血清脂質ではコレステロール、中性脂質、HDL-コレステロール、リポ蛋白分画において正常であった。一方、血清コレステロール値は 53.84 µg/ml（正常：2.71±0.81µg/ml、n=17）と顕著な高値を示していた。脳波は高振幅徐波が群発状に混入し高度の異常を呈し、頭部 MRI（long Spine Echo: Long SE）では両側淡蒼球の高信号域と大脳皮質の多発性高信号域を認めた。

CDCA 内服 5 ヶ月後でコレステロール値は 20.5 µg/ml、内服 7 ヶ月後で 12.51 µg/ml まで改善した。CDCA 内服後、痙攣発作は認められていない。また、内服 5 ヶ月後の脳波の基礎律動は 10~12 Hz の α 波で高振幅徐波を認めず治療前に比べ著明に改善していた。日常生活能力や会話の内容が向上しているように思われたが、他覚的神経学的所見に変化はなかった。内服 7 ヶ月後の頭部 MRI（long SE）では高信号域に変化はなかった。

以上の結果より、CTX 患者に多くみられる脳波異常が CDCA 療法によって改善された。

結果（安全性）：本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

5) **Fujiyama J, Kuriyama M, Yoshidome H, Suehara M, Eiraku N, Kashio N, Osame M. Parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis. Jpn J Med. 1991 Mar-Apr; 30(2):189-92.**

背景：脂顔、無動、筋固縮と静止時振戦を示すパーキンソン症候群の臨床症状を伴う CTX 症例の報告。

方法：

対象患者； CTX 患者 1 症例（44 歳男性）

投与量； 600 mg/日（CDCA）

600 mg/日（L-dopa）

投与経路；経口投与

投与期間；7 ヶ月

結果（有効性）：脳 MRI は T2 加重の画像診断で高信号域を示した。そして、T1 ではわずかに低い信号域が右の淡蒼球と左の被殻で認められた。また、軽度の心室拡張を伴う脳皮質萎縮と小脳性萎縮が認められた。この CTX 症例は、パーキンソン症候群の症状を示していた。パーキンソン症候群は CTX に偶発した症状ではなく、同じ素因に基づいた症状であるようだ。

なお、この患者に CDCA の投与を開始したところ、3 ヶ月後、血清コレステロール値とコール酸値は顕著に減少し、CDCA とデオキシコール酸濃度は増加した。

結果（安全性）：本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

6) **Nakamura T, Matsuzawa Y, Takemura K, Kubo M, Miki H, Tarui S. Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. Metabolism. 1991;40(7): 741-6.**

背景：CTX 患者の臨床症状とステロール代謝に関して、CDCA とプラバスタチンの作用を研究した。

方法：

対象患者； 36 歳日本人男性 CTX 患者 1 症例（14 歳で両眼の白内障と両側のアキレス腱黄色腫症。黄色腫は膝、肘、手で発症し、次第に大きくなった。22 歳で右眼の白内障手術。）

投与量； 600 mg/日（CDCA）

10 mg/日（プラバスタチン）

投与経路；経口投与

投与期間；①CDCA 単独：1983 年 9 月～1985 年 7 月（約 2 年間）

②CDCA とプラバスタチンの併用：～1986 年 12 月（1 年半）

③プラバスタチン単独：～1987 年 12 月（1 年間）

④CDCA とプラバスタチンの併用：（③の後）

結果（有効性）：患者は、明らかな EEG 異常、腱黄色腫、軽度認知症を示した。服

用前の血漿コレステロール値は、3.12 mg/dL (正常レベルの 20 倍以上) であった。CDCA 単独の後、血漿コレステロール値は 1.96 mg/dL に減少し、CDCA とプラバスタチンの併用療法によって 0.92 mg/dL にさらに低下した。しかし、CDCA 中止後、プラバスタチン治療を続けているにもかかわらず、血漿コレステロール値は併用療法前の値に戻った。併用療法を再開すると血漿コレステロール値は再度著しく減少した。臨床症状は、血漿コレステロール値と緊密な関係を示していた (黄色腫は目立って退行し、CDCA 単独とプラバスタチン併用で EEG の正常化と相関して精神遅滞の改善が認められた)。しかし、プラバスタチン単独治療の間、腱黄色腫は再び大きくなり、EEG で低速波が再び現れた。HMG-CoA 還元酵素阻害剤単独治療によるコレステロール合成抑制は血漿コレステロール値低下の誘導に効果的でなかった。よって CTX の血漿コレステロール値の増加は、単にコレステロール合成増加に起因するものではないようである。コレステロールへ変換される胆汁酸前駆体を減少しうるプラバスタチンと CDCA の併用療法は、最も効果的であった。併用療法は、コレステロール合成阻害に加え、コレステロールの胆汁酸への変換を抑制し奏効するようである。

結果 (安全性): 本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

7) 近藤類, 若松延昭, 石川厚, 湯浅龍彦, 宮武正.

痙性麻痺、てんかん、寡動を呈した Cerebrotendinous xanthomatosis の一例. 臨床神経学. 1991 Jun;31(6):677-9.

背景: 痙性麻痺、てんかん、寡動を呈した CTX の症例報告

方法:

対象患者; 1 症例 (26 歳女性)

投与量; 300 mg/日 (CDCA)

投与経路; 経口投与

投与期間; 2 ヶ月

結果 (有効性): 患者は 10 歳時に白内障、15 歳よりてんかん治療をうけていた。24 歳時に血清コレステロールの高値より CTX と診断された。入院時、アキレス腱軽度肥厚、体幹失調、寡動を認めた。脳波は徐波の混入が多く、頭部 CT、MRI で軽度小脳萎縮を認め、髄液中の HVA 及び 5-HIAA は低値であった。

CDCA 内服により血清および CSF 中の血清コレステロール値は改善された。

CDCA 内服 2 週間後で寡動が軽快し、脳波所見と HVA 及び 5-HIAA 値も改善した。

結果 (安全性): 本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

8) 久保田龍二, 中川正法, 中村昭範, 栗山勝, 納光弘. Cerebrotendinous xanthomatosis の一症例 頭部 MRI 異常および骨粗鬆症について. 臨床神経学. 1992;32:488-493.

背景: 若年性白内障、アキレス腱黄色腫、小脳症状、錐体路症状、知能低下の典型的な症状に加え、骨粗鬆症、頭部 MRI 異常を認めた患者の症例報告。

方法:

対象患者；CTX 患者 1 症例（37 歳男性）

投与量；300 mg/日（CDCA）

投与経路；経口投与

投与期間；6 ヶ月

結果（有効性）：腰椎の骨塩量は低下していたが、ステロール代謝物である血清ビタミン D₃ 値は正常であった。頭部 MRI T2 強調画像では両側歯状核外側白質および淡蒼球に斑状の高信号域を認め、脱髄所見が示唆された。CDCA 内服 4 週間後より脳波の徐波減少傾向と構音障害の軽度改善傾向を認めた。その後、LDL アフェレーシス（10 回施行）及びプラバスタチン（10 mg/日）を併用した結果、臨床的にはつかまり立ち時間の延長を認めた。内服開始 6 ヶ月後、頭部 CT、MRI を再検査したが異常所見の改善は認められなかった。

結果（安全性）：本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

9) **Mimura Y, Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Osame M, Takesako K, Tanaka N. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with low-density lipoprotein (LDL)-apheresis. J Neurol Sci. 1993;114(2):227-30.**

背景：5 症例の CTX 患者の生化学的臨床異常値に対する LDL アフェレーシスの効果を検討した。

方法：

対象患者；CTX 患者 5 症例（男性、35～48 歳）

投与量；300 mg/日（CDCA）（1 症例は副作用で CDCA 内服中断）

投与経路；経口投与

結果（有効性）：コレスタノールとコレステロール値は、1 回目の LDL アフェレーシスで処置前の約 60%に減少し、2 週以内に徐々に最初のレベルに戻った。劇的な変化は認められなかったが、臨床症状の改善とアキレス腱黄色腫の後退は何回かの LDL アフェレーシス後に認められた。1 人の患者で EEG 異常が、LDL アフェレーシス直後に改善された。LDL アフェレーシスが CTX 患者の血清コレスタノール値と臨床症状に影響を及ぼす可能性があることが結論された。

LDL アフェレーシスの有効性を検討したものであり、CDCA 内服の有効性に関する記載はない。

表. LDL アフェレーシス後のコレステロールとコレスタノール値の変化

	コレステロール	コレスタノール	コレスタノール/コレステロール (%)
LDL アフェレーシス			
Before	1.21 mg/ml	11.10 µg/ml	0.91
After	0.71 mg/ml	6.46 µg/ml	0.90
カラムへの吸着量	1815 mg	17.4 mg	0.95

結果（安全性）：1 症例は副作用で CDCA 投与中断された（副作用の詳細は記載なし）。

1 0) Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, Oki T, Arai H, Oda S, Hattori T.

Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. J Neurol Sci. 2003 Dec 15;216(1):179-82.

背景：LDL-アフェレーシス、CDCA 及び 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤での併用療法の効果が、2 人の CTX 患者で検討された。

方法：

対象患者；CTX 患者 2 症例（症例 1：31 歳、症例 2：24 歳）

投与量；

症例 1：CDCA；200 mg/日から始まり、200 mg ずつ 600 mg/日まで増量

症例 2：CDCA；400 mg/日 + プラバスタチン；5 mg/日

投与経路；経口投与

結果（有効性）：

症例 1：最初 LDL-アフェレーシス単独で処置された（血清コレステロール値は各アフェレーシス後 50%減少したが、2 週以内に最初の値に戻った）。CDCA 追加後、血清コレステロール値は徐々に減少した。そして、神経学的徴候に軽度な改善が認められた。しかし、脛骨体性感覚誘発電位(tibial somatosensory evoked potentials)と脳の MRI 検査所見では、著しい変化はなかった。

症例 2：LDL-アフェレーシス、CDCA および HMG-CoA 還元酵素阻害剤での併用治療を受けた。この併用治療は、LDL-アフェレーシスに依存せずに血清コレステロール値を減少させた。また、その減少は症例 1 よりも急速なものであった。そして、見当識障害は治療開始後、数日で緩やかに改善した。痙縮、足の筋力低下、歩行困難は治療開始後 8 ヶ月で改善が見られた。しかし、1 年間の治療にもかかわらず、神経症状や脳の MRI 検査には著しい変化は見られなかった。

CDCA、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、および LDL-アフェレーシスの併用が有効で、治療選択肢の 1 つであることが示唆された。

結果（安全性）：本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

1 1) Kinoshita M, Kawamura M, Fujita M, Hirota D, Suda T, Taki M, Kusano J, Takao K, Takenaka H, Kubota S, Teramoto T. Enhanced susceptibility of LDL to oxidative modification in a CTX patient:- role of chenodeoxycholic acid in xanthoma formation. J Atheroscler Thromb. 2004;11(3):167-72.

背景：CTX 患者の LDL は、健常人の LDL よりも酸化を受けやすい事が示されている。CDCA およびビタミン E 投与が LDL 酸化に及ぼす作用が検討された。

方法：

対象患者；CTX 患者 1 症例（血漿コレステロール値：27.2 µg/ml）

投与量； ①CDCA, 400 mg/日 (2 ヶ月間投与)

②ビタミン E, 300 mg/日 (4 週間)

投与経路；経口投与

結果（有効性）：CDCA、およびビタミン E 内服により、CTX 患者の LDL 酸化に対する感受性が抑制された。CDCA の作用は内服中止後、3 ヶ月後においても認められた。また、ビタミン E の作用は血漿濃度に依存していた。

結果（安全性）：本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

1 2) Koyama S, Kawanami T, Tanji H, Arawaka S, Wada M, Saito N, Kato T. A case of cerebrotendinous xanthomatosis presenting with epilepsy as an initial symptom with a novel V413D mutation in the CYP27A1 gene. Clin Neurol Neurosurg. 2012;114(7):1021-3.

背景：CYP27A1 遺伝子の V413D 変異による初期徴候のてんかんを示す脳腱黄色腫症の症例報告。（CDCA に関する有効性、安全性の記載はない）

方法：

対象患者；18 歳、日本人女性

投与量；15 mg/kg/日（CDCA）

結果：患者は、12 歳より無意識発作を起こし、バルプロ酸により治療されていた。16 歳ではアキレス腱肥厚が見られた。一方で下痢、白内障の徴候は見られなかった。痙性、運動失調もしくはパーキンソン症候群も見られなかった。ミニメンタルステート検査値は、25/30 であった。ウェクスラー成人知能検査では、言語性 IQ67、動作性 IQ75、合成得点による全検査 IQ68 であった。血清中の総コレステロール濃度は 173 mg/dl、コレスタノール値は 21.2 µg/ml であった。頭部 MRI では、T2 加重と FLAIR 法の画像診断で左脳室周囲の白質に高信号域の病変を認めた。さらに、脳波ではシータ、デルタ波をつくる緩やかな背景脳波活動がみられた。そして患者の血液から DNA を抽出し、PCR により CYP27A1 を増幅した結果、V413D の変異が確認された。

1 3) Yoshinaga T, Sekijima Y, Koyama S, Maruyama K, Yoshida T, Kato T, Ikeda S. Clinical and radiological findings of a cerebrotendinous xanthomatosis patient with a novel p.A335V mutation in the CYP27A1 gene. Intern Med. 2014;53(23):2725-9.

背景：

CDCA 療法の CYP27A1 遺伝子における新規の p.A335 変異を持つ CTX 患者に関する臨床的、放射線学的な調査結果について報告する。

方法：

対象患者；CTX 患者 1 症例(47 歳日本人男性、25 歳で両側性の白内障。38 歳で足の骨折。40 歳で歩行不安定と構音障害。43 歳で認識機能障害。45 歳で脊髄小脳変性症と痙性対麻痺により歩行困難、構音障害、認識機能障害が悪化。47 歳で嚥下障害。)

投与量；750 mg/日（CDCA）

10 mg/日 (アトロバスタチンカルシウム水和物)

結果(有効性) : CDCA 投与前、血清コレスタノール値は、際立って高値(35.6 µg/ml; normal, 1.91 - 3.51 µg/ml)であった。CDCA 投与1年後、身体所見により、臨床症状が進行していないことが明らかとなった。そして、コレスタノールの血清濃度が正常範囲に近い値まで減少した(4.1 µg/ml)。

結果(安全性) : 本報告は症例報告であるが、有害事象の記載はなし。

<薬物動態試験>

1) Ponz de Leon M, Loria P, Carulli N, Murphy GM, Dowling RH.

Intestinal solubilization, absorption, pharmacokinetics and bioavailability of chenodeoxycholic acid. Eur J Clin Invest. 1980 Aug;10(4):261-71.

背景 : CDCA の消化器における溶解性、吸収、及び生物学的利用率 (BA) については不明な部分が多い。

試験 1

目的 : 胃、十二指腸、空腸から吸引採取した消化器内容物の上清および沈殿物中の CDCA 非抱合体濃度を測定し、CDCA の溶解性について検討した。

方法 :

対象患者 ; 健常者 6 例と胆石症患者 3 例の計 9 例 (男性 4、女性 5、23~62 歳)
投与量 ; 500 mg/人 (125 mg ゼラチンコートカプセル×4/人)
投与経路 ; 経口

結果 : CDCA の溶解性はルーメンの pH の影響を顕著に受けていた (pH が高いほうが溶解度は高い)。内因性胆汁酸抱合体の濃度が 1~2 mmol/L 以上の時、その影響は殆ど受けなかった。

試験 2

目的 : 吸収率と systemic BA を求める。

方法 :

ボランティア ; 健常者 6 例と胆石患者 3 例
投与量 ; 250, 500, 750 mg/人
投与群 ;

- ①非吸収マーカーとして ^{14}C -polyethyleneglycol を含んだ ^3H -CDCA 溶液を強制十二指腸投与する群
- ②非吸収マーカーとして bromsulphthalein (BST) を含んだ ^3H -CDCA 溶液を強制十二指腸投与する群
- ③市販の CDCA のゼラチンコートカプセルの経口投与群

結果 :

- ・ CDCA の吸収率 : 投与群①の腸管内容物中の ^{14}C : ^3H 比を強制投与点から 60 cm と 120 cm 離れた地点 (下流) で求めた。40 分後の 120 cm 地点での比か

ら計算すると 90~95%の CDCA が吸収されたことが示された。投与群②の腸管内容物中の BST : ^3H 比を強制投与点から 120 cm 離れた地点で求めた (投与 2 時間後)。CDCA の吸収率は平均 97.6 (± 0.23) %であった。

- ・ **Systemic BA** : 投与群①②と③の投与後 4 時間の血中 AUC を比較し、BA を求めた。投与群①②の AUC を BA 計算のための 100%基準値とした。CDCA の BA は 250 mg で $108 \pm 2.7\%$ 、500 mg で $99 \pm 5.9\%$ 、750 mg で $81 \pm 7.6\%$ であった。

2) 医薬品インタビューフォーム 経口胆石溶解剤チノカプセル 125

薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

ケノデオキシコール酸は吸収された後、胆汁中に分泌されて作用を示すので有効血中濃度というとらえ方はできないが、健常人に 400 mg を経口投与したとき、1 時間目で最高血中濃度に達し、4 時間目にほぼ投与前値に戻った。

また、食事による吸収率の低下は認められなかった。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

1 時間

(3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

該当資料なし

3. 吸収

腸管から速やかに吸収され、ほとんどが肝臓に取り込まれるものと考えられる (van Berge-Henegouwen et al 1977)。

〈参考〉

ウサギに CDCA 125 mg/kg を単回経口投与した結果、最高血中濃度は投与後 1 時間で約 3.6 µg/mL で、胆汁中には投与後 24 時間で約 30%が排泄された。

4. 分布

〈参考〉 (太田 正道ら 1978a)

ラットに ^{14}C で標識した CDCA を投与した後、全身オートラジオグラフィーで調べたところ、全測定時間を通じ放射能の大部分は消化管内容物中に分布し、消化管以外の組織への放射能分布は肝臓を除いてはきわめて低かった。また、単回経口投与後の消化管からの吸収と肝臓への移行はきわめて速やかであり、反復投与しても単回投与の場合と本質的な差異はなく、蓄積残留性は全く認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓でグリシン及びタウリン抱合を受け、その後脱抱合され腸内細菌により、リトコール酸となるが、肝臓で硫酸抱合を受け、胆汁中へ排泄される (van Berge-Henegouwen et al 1977)。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種

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比率

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

〈インタビューフォーム以外からの情報〉 (太田 正道ら 1978b)

^{14}C で標識した CDCA を用いて検討した。

(ラット)

経口投与後、肝及び小腸内には 90% 以上が抱合型として存在し、ほとんどがタウリン抱合体であった。小腸内の代謝物はムリコール酸 (MC)、ヒオデオキシコール酸 (HDC) で、大腸では腸内細菌の作用により脱抱合され MC、HDC、リトコール酸 (LC) が存在した。LC は腸内細菌によってできるが、ラットではほとんど LC の再吸収はおこらない。

(ハムスター)

肝でタウリン抱合・グリシン抱合 (2:1) を受け、腸管に分泌されて脱抱合され、さらに 7α -脱水酸化され LC となり糞中に排泄される。LC は一部吸収されて肝で 7α -水酸化され CDCA となり、腸肝循環する。ラットと異なる点は肝で相当量のグリシン抱合体が生成し、ほとんど全てが LC に代謝されることである。

(ウサギ)

ハムスターと同様、投与した CDCA はほとんど全て LC に代謝されて排泄されるが、 7α -デヒドロゲナーゼを持たないため、LC として腸肝循環を繰り返す。

6. 排泄

(1) 排泄部位

ヒトにおいてケノデオキシコール酸はリトコール酸あるいはケノデオキシコール酸として糞中へ排泄される。

また、硫酸抱合を受けたリトコール酸はほとんど再吸収されず糞中へ排泄されるが、一部吸収されたものは尿中へ速やかに排泄される。これはリトコール酸に対する防御機構と考えられる (Danzinger et al 1973, Stiehl et al 1975, Pedersen et al 1976)。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

〈参考〉(太田 正道ら 1978a)

ラットに ^{14}C で標識した CDCA を投与して検討した。

胆汁中排泄: 投与後 4 時間以内に投与放射能の 56.0% が排泄、24 時間までに 93.7% の放射能が総胆管から排泄された。

乳汁中排泄: 授乳中の雌ラットに投与した場合、乳汁中にごく微量の放射性物質があらわれた。

尿・糞中排泄: 放射能のほとんどは糞中から回収され、尿中には痕跡程度の放射能がみられた。7 日間で放射能の排泄はほぼ終了した。

7. 透析等による除去率

該当しない

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) GeneReviews

米国の国立衛生研究所 (National Institute of Health) Office of Rare Disease が遺伝病の治療と診断に関するデータベースとして公開している「GeneReviews」の CTX に関する総説を選定した。

Federico A, Dotti MT, Gallus GN. Cerebrotendinous Xanthomatosis. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2003 Jul 16 [updated 2013 Aug 01].

CTX 症状はコレスタノール合成が亢進し各種臓器に蓄積した結果、発症・進行する。よってコレスタノールを下げるのが重要であり、これには CDCA か HMG-CoA 還元酵素阻害剤、又は両薬剤の併用が有効とされている (下記の表)。ただし、HMG-CoA 還元酵素阻害剤は横紋筋融解症のリスクが示されており、CDCA は CTX 治療における第一選択薬としてあげられている。

表. 脳腱黄色腫症治療法の CDCA 補充療法の位置付け

治療	内容
ケノデオキシコール酸(CDCA)補充療法	CTX に対する有用性は、Berginer et al (1984) によって最初に報告された。長期の CDCA 投与 (成人で 750mg/日) は胆汁酸合成系を正常化し、血漿と CSF のコレスタノール濃度を正常化し、神経生理学的な所見 (Mondelli et al 1992, Mondelli et al 2001) と骨粗鬆症 (Federico et al 1993) 等の臨床症状を改善する (Bonnot et al 2010)。 11 年間の CDCA 内服を行った試験では、4 ヶ月の内服で神経伝導速度が正常化され、その後も安定していたことが報告されて

	<p>いる (Mondelli et al 2001)。Motor evoked potentials (MEPs) と sensory evoked potentials (SEPs) はゆっくりではあったが徐々に改善した。神経障害の回復はなかったが臨床症状は安定した。未処置の 2 人の兄弟の症状は進行し、3 人目の処置された兄弟の症状は安定していたことから、この治療法が有用であることが示された。</p> <p>発症の予防: 前駆症状のある個体への CDCA の早期投与は、臨床症状を防止する可能性がある。</p>
HMG-CoA 還元酵素阻害薬単独及び CDCA との併用投与	HMG-CoA 還元酵素阻害薬単独、または、CDCA と併用することで、コレスタノール濃度を低下させ、臨床症状を改善することができる (Peynet et al 1991, Verrips et al 1999b)。しかし、HMG-CoA 還元酵素阻害薬は筋損傷、特に横紋筋融解症に注意する必要がある (Federico & Dotti 1994)。
LDL アフェレーシス	評価が一定していない (Mimura et al 1993, Berginer & Salen 1994)。コレスタノール生成と体組織プールを増加させる可能性があるとして LDL アフェレーシスの危険性が指摘されている (Berginer & Salen 1994)。
CoQ10	筋の衰弱を改善する可能性がある。
Ca ⁺⁺ とビタミン D	骨粗鬆症の改善。
移植療法	例は無いが、肝移植には可能性が残されている。
白内障の水晶体摘出	一般に 50 歳までに少なくとも片眼で必要とされる。
神経症状に対する対症療法	てんかん、瘻性、及びパーキンソン症候群には対症療法が施される。パーキンソン症候群はレボドパへの反応性は弱い、抗ヒスタミン薬 (塩酸ジフェニルピラリン) は少数例 (3 例) の結果であるが、良好な効果を示している (Ohno et al 2001)。

2) PubMed による検索 (検索時期: ~2015 年 7 月 15 日)

検索 1.

Key words : cerebrotendinous xanthomatosis AND (chenodeoxycholic acid OR chenodiol) 【Limits: Meta-analysis AND Humans】

Results : 0

検索 2.

Key words : cerebrotendinous xanthomatosis AND (chenodeoxycholic acid OR chenodiol) 【Limits: Review AND Humans】

Results : 27

3) 総説論文の選定理由

PubMed 検索の結果、メタ・アナリシス論文は無かった。総説は PubMed で 27 論文が抽出された。

CTX の CDCA 療法についての解説が含まれている 13 論文中、比較的新しい(2001 年以降)5 論文を選定した。

また、下記の諸外国の 99 症例および日本での 54 症例、計 153 症例の CTX 症例の臨床症候に関する総説と治療法に関する総説を選定した。

栗山 勝. *Cerebrotendinous xanthomatosis*. 1. 報告例 153 症例の臨床症候. 神経内科. 1991;34:653-70.

栗山 勝. *Cerebrotendinous xanthomatosis*. 2. 生化学的病態生理と治療. 神経内科. 1993;38:82-94.

<総説論文>

1) Keren Z, Falik-Zaccai TC. *Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a treatable lipid storage disease. Pediatr Endocrinol Rev. 2009;7(1):6-11.*

要約: CTX は、多臓器病変によるまれな常染色体劣性脂質蓄積症である。臨床症状は、通常、幼児期～20 歳以下で発病する。幼児期に発現する下痢は、CTX で最も初期の臨床症状の一つである。更なる臨床症状は、若年性白内障、腱黄色腫と複数の進行性神経学的症状である。よく見られる全身症状は、骨粗鬆症、心臓病変及び若年性動脈硬化がある。染色体 2q35-qter のステロール 27 水酸化酵素遺伝子 (*CYP27A1*) の突然変異が CTX の原因である。すなわち、コレステロールの CDCA への代謝経路に原因がある。コール酸及び CDCA による負のフィードバックが減少した結果、コレステロール代謝物（血清コレスタノールと尿中胆汁アルコール）が増加する。CDCA による早期治療は、臨床症状を防止して、悪化を防止する。この先天性障害を有する患者は、診断可能で、予防及び治療可能なことが示された。

2) Moghadasian MH. *Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. Clin Invest Med. 2004;27(1):42-50.*

要約: CTX は常染色体劣性代謝性の希少疾患である。世界中で 200 例以上の報告がある。この総説は、この疾患の疫学的、生化学的、分子学的な特徴、及び臨床症状と治療について示している。CTX の臨床症状、実験結果、病理学、分子欠陥および治療をカバーする情報を得るために脳腱黄色腫症、脳黄色腫、腱黄色腫、コレスタノール、コレステロール及び胆汁アルコールのキーワードを使い MEDLINE 検索した結果、175 人の CTX 患者に関する論文が検索された。これらの患者の内、56%が女性であった。腱黄色腫の発病率は 71%、白内障は 92%、知能低下は 81%、および神経症状は 100%であった。遺伝子研究により、ステロール 27-水酸化酵素遺伝子で突然変異があることが明らかにされた。CTX 患者ではこの酵素活性が著しく低下していることが示された。この遺伝疾患は、高レベルの血漿コレスタノールに伴う脳、レンズ、腱及び他の組織でのコレスタノール蓄積と関連している。CDCA (CTX 患者の社会経済重荷をかなり軽減出来る費用対効果がよい治療薬) の投与によってこの病気は治療できる。疾患組織へのコレスタノール蓄積の機序とその病因は、未解明で更なる調査を要する。

3) Federico A, Dotti MT. *Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy. J Child Neurol.*

2003;18(9):633-8.

要約：これは、CTX の臨床、生化学的、病態生理学的、及び治療的な面を見直した報告である。我々は、早期診断と処置の重要性を強調する。さらに、我々は CDCA（入手できないこの疾患のための基本的な医薬品）での患者の治療経験について解説した。

4) Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, Scudamore CH. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. Arch Neurol.

2002;59(4):527-9.

要約：このミニレビューは CTX の新情報を扱っている。CTX 患者は神経症状、白内障、下痢、アキレス腱黄色腫、アテローム性動脈硬化症などの多彩な症状を示す。病態生理学は完全に明らかにされていないが、コレステロールの過剰生産と組織への蓄積が病因である。最も効果的治療法として CDCA 療法がある。コレステロールの低血漿レベルでの有害作用と役割については更なる研究の価値がある。

テキスト中の CTX 治療についての記載：CDCA 療法は有効で安全である。長期間 CDCA を服用しているカナダの CTX 女性患者は CTX 症状（特に神経学的症状）が出ていない。CDCA で治療を受けながら、彼女は 2 人の健康な子供を生んでいる（ジーン・ダビニョン博士からの私信、2000 年 10 月 21 日）。CDCA 療法の主な副作用は下痢、焦燥感、焦慮である。スタチンも使用されるがその有用性については一定の見解を得ていない。スタチン使用における問題は、LDL 受容体活性亢進による LDL 取込増加とこれによるコンディション悪化の可能性である。アキレス腱黄色腫の除去は美容上の理由で考慮されるが、神経症状のある患者では歩行運動を悪化させるかもしれない。

結論における CDCA 療法の記載：CTX においては CDCA 投与（毎日 3 回、250mg）が効果的である。早期発見と処置により、合併症をかなり減らすことができる。血漿コレステロール値と胆汁アルコール・グルクロニドの尿中排泄を感覚誘導電位測定と共に測定することで、CDCA 療法の神経学的・生化学的機能改善の客観的な指標が得られる。CDCA 療法により血漿と脳脊髄液コレステロール値の正常化がともに生じる。

5) 井上 賢治, 久保田 俊一郎, 脊山 洋右.

脳腱黄色腫症. 日本臨床. 2001;59(増刊 3):348-52.

治療と予後：臨床症状に対しては白内障の手術や腱黄色腫の摘出などの対症療法が行われている。また近年 CDCA の経口投与（300 mg/日）が行われ、血中コレステロール値の著明な改善、腱黄色腫の縮小、神経症状の軽減などの効果が現れている。CTX の経過は緩徐だが悪化していき、振戦や筋萎縮（特に下肢や上肢）が現れ、最後は球麻痺を起して死亡するが、今まで報告された死亡例の半数近くは急性心筋梗塞であった。

6) 栗山 勝.

Cerebrotendinous xanthomatosis. 1. 報告例 153 症例の臨床症候. 神経内科.

1991;34:653-70.

要約：Cerebrotendinous xanthomatosis（以下、CTX と略）は、錐体路症状、黄色腫、

白内障などによって特徴づけられる遺伝性代謝疾患である。現在までに筆者らは 6 家系 8 症例の CTX 患者を経験している。そこで本稿では、本症の特徴および診断上の注意点を提示している。

初発症状としては、白内障 19 例、黄色腫 6 例、知能低下 10 例、歩行障害 1 例であった。本症の最大の臨床的特徴は黄色腫であり診断の糸口となることが多いが、自験例 1 例では、黄色腫は認められなかったことから、臨床鑑別診断上、CTX の診断に黄色腫の存在は、必発ではないことを充分留意すべきである。また、自験例 8 例すべてに錐体路症状が認められている。さらに、自験例 8 例中 5 例には小脳症状も認められたが、その症状は軽度であり、本症では錐体路症状の方が強い。けいれんを伴った症例は、知能低下が重症であることが多く、早期診断が重要である。自験例 8 例中 2 例では、アキレス腱反射の低下などの末梢神経症状が認められ、3 例では下肢変形、冠動脈の狭窄ないし閉塞を認めた。最後に、他の神経症状の合併症にパーキンソン病を呈する症例、内分泌疾患の合併症には甲状腺機能亢進症などが報告されている。

CTX は、ケノデオキシコール酸をはじめ、内服治療によりよい効果が得られており治療可能な変性疾患であることから、本症が少しでも疑われる場合は積極的な検査が必要とされる。

7) 栗山 勝.

Cerebrotendinous xanthomatosis. 2. 生化学的病態生理と治療. 神経内科.

1993;38:82-94.

要約: CTX は、C₂₇-ステロールの側鎖の酸化障害による胆汁酸障害であり、ミトコンドリア 27-hydroxylase 欠損症である。この総説では、CTX における生化学的異常をまとめ、問題点及び展望を明らかにし、病態生理に基づいた治療法を解説している。CTX における生化学的異常とは、①コレスタノール、胆汁アルコールの産生亢進と胆汁酸生合成の低下、②コレステロール生合成の亢進、③植物ステロール増加、④血清リポ蛋白代謝異常などがあげられる。治療法には、胆汁酸補充療法（主に CDCA）、コレステロール合成阻害剤、CDCA と HMG-CoA reductase inhibitor の併用療法、LDL-apheresis があげられる。CDCA 単独投与では、①②③は改善させるが④は atherogenic へと変化する。HMG-CoA reductase inhibitor 単独投与では、④は anti-atherogenic へと変化するが、①②③に関しては不十分である。両者の併用療法を行うとすべて改善することができる。LDL-apheresis は、生化学的異常を根本的に改善させるものではなく、重篤な症例や薬物投与できない症例に適応できる。CTX の問題点は、ミトコンドリア 27-hydroxylase 欠損症として均一な疾患であるか、いくつかの疾患からなる症候群であるかのどちらかである。また、本症繊維芽細胞ではコレステロール生合成の亢進と LDL 受容体の upregulation が共存していることが脂質蓄積機序のカギと予想される。最後に、本症は「治療可能な変性疾患」であり、早期診断及び病態生理に基づいた早期治療の開始が重要であることを強調している。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Martindale 37th edition 2010.

(Chenodeoxycholic Acid, p.2487, Sweetman SC, EDITOR, Pharmaceutical Press, London SE1 7JN, UK)

胆石症以外の適応：CDCA は、胆汁酸合成の先天性障害を有す新生児や小児のサプリメントとして用いられる。CTX の治療に用いられる。Smith-Limli-Opits 症候群にコレステロールと併用される。胆汁酸合成障害にコール酸と併用される。

CTX：希少な常染色体性劣性遺伝性の胆汁酸代謝異常症である。胆汁中の CDCA が欠乏し、胆汁酸代謝がコレスタノール経路にシフトしているため、コレスタノールが様々な組織で蓄積する。脳腱黄色腫症に罹病している 4 家系における CDCA 補充療法を 14 年間にわたり調査した症例報告がある¹。2 歳と 7 歳で治療を開始した 2 人の姉妹では発症しなかった。重篤に罹病していた 2 人の伯父では 16 歳と 27 歳で治療を開始し、中等度の改善が認められている。

1. Berginer VM, *et al.* Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. Pediatrics 2009;123:143-7.

副作用：吐き気、嘔吐、その他の下痢などの胃腸障害。肝酵素の増加。掻痒。コレステロール系胆石の石灰化。腸肝循環を妨げるような腸および肝障害のある患者には投与すべきではない。妊婦への投与は避けることが勧められる。

2) OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)

MIM ID #213700 Cerebrotendinous Xanthomatosis

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/213700>)

CTX 発症には個体差がある。よって小児期から青年期早期において白内障や腱黄色腫が診断未確定の場合、血清コレスタノール検査が推奨される (Berginer & Abehovich 1981)。コール酸と CDCA による投与が有望とされた。Berginer et al (1984) は患者 17 例を CDCA で治療した。全例、治療前に症状を呈していた。：アキレス腱黄色腫 (17 例中 15 例)、白内障 (17 例中 12 例)、認知症 (17 例中 13 例)、錐体路症状 (17 例全て)、小脳性機能不全 (17 例中 13 例)、EEG 異常 (13 例中 10 例)、及び脳 CT スキャンの異常 (12 例中 10 例で)。少なくとも 1 年間投与することにより、認知症は 10 例で消失した。錐体路と小脳症状は 5 例で消失し、他の 8 例で改善した。末梢神経障害は 6 例で消失し、EEG は 5 例で正常になったが他の 3 例では改善されなかった。CT スキャンでは 7 例の患者で改善し、そのうち 1 例では小脳黄色腫が消失した。平均血漿コレスタノール値は 1/3 に減少した。CDCA 療法の理論的根拠は、肝臓内プールで顕著に欠乏した CDCA を補充することにある。この治療法により、普遍的にコレスタノール合成を低下する事が出来、コレスタノール値を低下出来る。Salen et al (1987) は、脳脊髄液中のコレステロールとコレスタノールの高値がこの処置により下がることを発見した。また、未治療患者でアポリポ蛋白 B とアルブミン・レベルが増加してい

ることが示されている。脳脊髄液ステロールの増加は、血液脳関門機能不全により血清リポ蛋白質が輸送された結果である。そして、CDCA 内服がこの関門の選択的透過性を再構築できることが示された。Kuriyama et al (1994) は、CDCA 単独、プラバスタチン (HMG-CoA 還元酵素阻害剤) 単独、または 2 剤併用で 7 例の CTX 患者の治療を行った。CDCA 単独投与により血清コレスタノールが減少した。しかし、この治療を受けた患者の血清は、総コレステロール、トリグリセリド及び LDL コレステロールが増加し、また HDL コレステロールが減少し、'atherogenic' になっていた。対照的に、プラバスタチンによる血清コレスタノールとシトステロール値の低下は中等度であったが、顕著に 'anti-atherogenic (アテローム不形成的)' になっていた。さらに、CDCA とプラバスタチンの併用では、血清リポ蛋白質代謝が改善し、コレステロール合成が抑制され、コレスタノールとフィトステロール値が減少した。症状の進行は 7 例の全患者で停止したが、臨床症状の著しい回復は見られなかった。

<日本における教科書等>

1) メルクマニュアル医学百科 最新家庭版 オンライン版

Beers MH MD, EDITOR-IN-CHIEF, 福島雅典, 日本語版総監修/監訳, MSD 株式会社.

(<http://merckmanual.jp/mmhe2j/sec23/ch282/ch282d.html>)

セクション: 小児の健康上の問題
 章: 遺伝性の代謝異常症
 トピック: 脂質代謝異常症
 そのほかのまれな脂質代謝の遺伝性異常
 脳腱黄色腫症

『脳腱黄色腫症は、コレスタノールというコレステロールの代謝産物が組織に蓄積して起こります。やがて運動失調、痴呆、白内障、腱における脂質の増加（黄色腫）が起こります。30 歳を過ぎると運動障害がよくみられるようになります。早期にケノジオール*の投与を開始すれば、この病気の進行を予防するのに役立ちます。しかし、すでに起こった障害を取り除くことはできません。』

*ケノデオキシコール酸

2) メルクマニュアル 18 版日本語版 オンライン版

Porter RS MD, EDITOR, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ

(http://merckmanual.jp/media/mmpe/pdf/Table_159-3.pdf)

セクション: 内分泌疾患および代謝疾患
 章: 脂質障害
 トピック: 異脂肪血症・(高脂血症)
 表 159-3. 遺伝性 (原発性) の脂質代謝障害
 脳腱黄色腫症

表 159-3. 遺伝性（原発性）の脂質代謝障害 (CTX の部分を抜粋)

障害	遺伝子欠損	遺伝	有病率	臨床像	治療
脳腱黄色腫症	肝ミトコンドリア27水酸化酵素；胆汁酸合成が阻害され，コレステロールがコレスタノールに変換されて蓄積する	劣性	まれ	白内障，若年性CAD，神経障害，運動失調	ケノデオキシコール酸

CAD= 冠動脈疾患

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) GeneReviews

ガイドラインはないが、米国の国立衛生研究所（National Institute of Health）Office of Rare Disease が遺伝病の治療と診断に関するデータベースとして公開している「GeneReviews」の CTX に関する総説がある。

Federico A, Dotti MT, Gallus GN. Cerebrotendinous Xanthomatosis. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2003 Jul 16 [updated 2013 Aug 01].

【P. 23～24 の「(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況 1」GeneReviews】を参照】

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

<臨床使用実態>

- 1) 藤本製薬㈱ 「チノカプセル*（ケノデオキシコール酸：胆汁酸製剤）に関するアンケート調査 平成 17 年」**

【アンケート調査 1】

実施医療機関施設数：189 施設

調査方法：調査票を用いたアンケート

有効回答数：77（回答拒否 2 施設、実施不可 1 施設を含む）

回答率：40.7%

調査期間：平成 17 年 11 月 7 日 ～平成 18 年 2 月 21 日

結果：チノカプセル 125 使用患者、373 名中、7 名（1.9%）が CTX 患者であった。

*1984 年に「経口コレステロール胆石溶解剤」として承認を取得

**本調査は、CDCA に糖新生抑制作用の可能性が報告されたため実施した平成 17 年における使用実態調査である。この調査の「アンケート調査 1」で CTX 患者における適応外使用があることが判明した。

***アンケート本体の一部は、今回の提出にあたりマスキングを施した。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) CTX の CDCA 補充療法は、成書における記載、及び臨床論文の記載から標準的な治療法として確立されたものと考えられる。

<要望用法・用量について>

1) CTX 治療における CDCA の用法・用量は、「GeneReviews (Federico et al 2013)」では 750 mg/日（成人、経口投与）と記されている。

一方、Yoshinaga et al (2014) の 1 症例 (750 mg/日)の報告を除き、日本ではいずれの臨床報告においても 300～600 mg/日（経口投与）で有効性及び安全性が検討され、有用性が示されている。CTX 治療における有効性評価項目として血中コレステロール値が挙げられる。日本人患者を対象としたほとんどの報告で、こうした生化学的指標が 300～600 mg/日で改善することが報告されている (Kuriyama et al 1991, Kuriyama et al 1994, 織茂智之ら 1984, 松室健士ら 1990, Nakamura et al 1991, 近藤類ら 1991, Fujiyama et al 1991, 久保田龍二ら 1992, Mimura et al 1993, Ito et al 2003, Kinoshita et al 2004)。EEG の正常化、精神遅滞の改善、黄色腫の縮小などの改善作用も報告されている。

また、日本で 600 mg/日が最高用量として用いられているのは胆石症における承認用量に準拠しているからと考えられる。日本で 600 mg/日が最高用量とされているのは、副作用を考慮してのことであり（下痢などの胃腸障害）、認容性を示す最高用量として設定されている。

CDCA（チノカプセル、藤本製薬㈱）の胆石症における用法・用量：『通常、成人にはケノデオキシコール酸として、300～400 mg を 1 日 2～3 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 600 mg とする。』

以上のように、有効性と安全性を考慮すると、日本における CTX 治療は、胆石症の承認用量に準拠する事が妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) CTX はコレステロールが各種組織に蓄積する事により発症し、症状が進行する。よって、コレステロールを下げる治療が第一に求められる。

血中コレステロールを下げることでできる薬剤は CDCA の他、HMG-CoA 還元酵素阻害薬のシンバスタチンやプラバスタチンがある事、及び CDCA と HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用が有効である事が報告されている (Paynet et al 1991, Verrips et al 1999)。ただし、スタチン系薬剤は、横紋筋融解症に注意して使用する必要がある (Federico & Dotti 1994)。

また、LDL アフェレーシスはコレステロールを低下できるが、その有用性についての評価は一定しておらず、研究中の治療法である (Mimura et al 1993, Berginer & Salen 1994)。Berginer & Salen (1994) は、コレステロール生成と体組織プールを増加させる可能性があるとして LDL アフェレーシスの危険性を指摘している。

二次胆汁酸ウルソデオキシコール酸、HMG-CoA 還元酵素阻害薬ロバスタチン、及び胆汁酸吸収阻害薬コレステラミンには、CDCA のような治療効果は無いことが報告されている (Kimura et al 1982, Batta et al 2004)。

以上のように、CDCA は CTX 治療における第一選択薬に位置付けられている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) CTX は患者数 100 人未満の希少疾患であるため治験実施には困難がある。また、CTX は進行性の疾患であり、診断後は直ちに CDCA 補充療法を開始すべきであり、比較試験は倫理的に問題がある。以上のように希少疾患及び倫理的な問題により、治験の実施は困難なことから、使用実態調査の実施が妥当な範囲と考えられる。

また、使用実態調査により治験参加可能な患者の確保が可能であれば、①安全性、②血清コレステロール値、③投与量を検討する小規模でプロスペクティブな単群試験が考えられる。

5. 備考

<その他>

1) 海外ではコール酸 (CA) が、適応症：「胆汁酸代謝障害を有する先天性代謝異常」、商品名「Orphacol® (EMA)」「Kolbam® (EMA)」「Cholbam® (FDA)」として承認されている。しかし、本邦では CDCA は既に胆石溶解剤として承認されているのに対し、CA は未承認である。

これらのことを踏まえ早く患者に治療ができるように、また下記 (①～④) の理由を考慮し、CDCA 製剤の承認取得を要望したいと考える。

① CDCA 補充療法は、CTX の標準的治療法と考えられている。

② CDCA と CA はともに一次胆汁酸で、ファルネソイド X 受容体 (FXR) を介する胆汁酸合成経路のネガティブフィードバック調節や胆汁分泌の促進作用が治療効果

の機序と考えられているが、CDCAはCAより強力で、かつ最強の内因性FXRアゴニストである。

- ③ 本邦において、CDCAによるCTX治療の論文報告はあるが、CAによる治療報告はない。
- ④ CTXは、全身症状や神経症状などの肝外症状を特徴とする。CAは先天性胆汁酸代謝障害の胆汁うっ滞などの肝機能改善に関する報告はあるが、Cholbam[®]のlabelにおいては“胆汁酸代謝障害の肝外症状における安全性と有効性は確立されていない”と記載されている。

また、血清リポ蛋白代謝異常の改善のためにHMG-CoA還元酵素阻害薬がCDCAと併用されるが、CAとの併用は未検討である。

2) 安全性の観点から両製剤の比較を試みたが、両製剤のCTX患者における安全性を総括した情報はなかった。そこで、CDCA製剤については、臨床用量が今回の要望書と同じである胆石治療薬・CDCA製剤チノカプセルの安全性情報を選択し、またCA製剤については、CTXに適応のあるCholbam[®]、およびKolbam[®]の安全性情報を選択し、比較を試みた。CDCAの安全性情報は胆石症患者における副作用が主であり、CA(Cholbam[®]およびKolbam[®])の安全性情報は単一酵素欠損による胆汁酸合成障害(SED)およびZellweger spectrum disordersを含むペルオキシソーム病(PD)の被験者を対象とした臨床試験でみとめられた有害事象であった。両剤を単純に比較することはできないが、両剤とも消化器系、肝胆汁性、および皮膚及び皮下組織における有害事象が報告されていた。なお、CAでみられた「死亡」は主に原疾患(肝疾患)の悪化によるものであり、また、「肝障害の悪化」とCAとの因果関係については明記されていなかった。

添付文書におけるデータを下記に示す(1. および 2.)。また、小児適応において、安全性の観点から、より低用量が適正であることを提唱したCDCA製剤の論文、および、CDCAではなくCA製剤を選択した論文があった(3.)。

1. CDCAの副作用情報：チノカプセルのインタビューフォーム(p12, 8 副作用)

CDCAの副作用についてまとめられた表を下記に示す。

1-1 副作用の概要

調査症例 1,372 例中 70 例(5.1%)に副作用が認められた。(再審査終了時)

本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。

	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓	Al-P、ビリルビンの上昇等	ALT(GPT)、AST(GOT)の上昇等	
消化器		下痢・軟便、腹痛、腹部不快感、胸やけ、腹部膨満感	悪心・嘔吐、食欲不振
過敏症 ^{注)}		発疹	瘙痒
その他	倦怠感、めまい		顔のむくみ

注) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

1-2 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例数	1,372 例		
副作用発現症例数	70 例 (5.10%)		
副作用の種類	発現件数(%)	副作用の種類	発現件数(%)
〔消化器〕		〔肝臓〕	
下痢	31 (2.26)	肝機能異常	11 (0.80)
軟便	11 (0.80)	〔皮膚付属器官障害〕	
腹部不快感	9 (0.66)	発疹	4 (0.29)
腹痛	4 (0.29)	痒痒感	1 (0.07)
腹部膨満感	2 (0.15)	〔一般的全身障害〕	
胸やけ	2 (0.15)	顔面浮腫	1 (0.07)
悪心・嘔吐	1 (0.07)		
食欲不振	1 (0.07)		

2. CA の安全性情報 :

2-1 Cholbam[®] の Labeling に記載された安全性情報

(6 ADVERSE REACTIONS、6-1 Clinical Trials Experience 参照)

下記の 2 つの臨床試験における安全性情報が記載されている。ただし、全ての有害事象を集める事は出来ていない。被験者はほぼ全例 10~15 mg/kg/日の用量で CA を経口投与されている。

- 試験 1：単一酵素欠損による胆汁酸合成障害 (SED) 50 例および Zellweger spectrum disorders を含むペルオキシソーム病 (PD) 29 患者による非無作為化、非盲検、単群試験。(18 年間の安全性データ)
- 試験 2：12 例の新規患者(10 SED および 2PD) と 31 例の試験 1 からのロールオーバーした患者(21 SED および 10 PD)による拡大試験。(3 年と 11 ヶ月間の安全性データ)

死亡

試験 1 で、SED50 例中、1 歳以下の 5 例が死亡した(AKR1D1 欠損症 3 例、CYP7A1 欠損症 1 例、3β-HSD 欠損症 1 例)。死因は、各々の患者の肝臓の基礎疾患の進行に起因した。

試験 1 で、Zellweger spectrum disorders を含む PD を伴った 29 例のうち、7 ヶ月~2.5 歳の 12 例が死亡した。これらの患者の大部分(8/12)の死因は、主疾患悪化、または肝臓の基礎疾患の進行と関連した。

試験 1 で、新規被験者 2 例(1 SED および 1 PD)が死亡したが、死因

は肝臓の基礎疾患の進行で、1年以上治験薬が休薬されていた。疾患の進行で死亡した患者は、血清トランスアミナーゼ、ビリルビンの異常値を呈し、胆汁うっ滞が肝生検でみられた。基礎疾患の胆汁うっ滞が悪化したことが示唆される。

試験2で、SED 31例中、2例が死亡した(試験1からのロールオーバー1例と新規患者1例)。両ケースでの死亡原因は、肝臓の基礎疾患やその悪化とは無関係であった。

試験2で、PD 12例のうち、4例は4～8歳の間に死亡した(試験1からのロールオーバー3例と新規患者1例)。これらの患者中、3例の死因は主疾患の悪化と肝臓の基礎疾患の進行によるものであった。

肝障害の悪化

試験1における7例(4 SED および 3 PD)、および試験2における3例(1 SED および 2 PD)で、血清トランスアミナーゼ値の悪化、ビリルビン上昇、または胆汁うっ滞悪化(肝生検による)がみとめられた。

主な有害事象

9例で、12の有害事象があった。下痢の発現率は、約2%で最も一般的な事象であった。その他の有害事象発現率は、すべて1%であった。:

表: 試験1および2における主な有害事象

有害事象	試験1	試験2*	合計(%)
下痢	1	2*	3 (2%)
逆流性食道炎	1	0	1 (1%)
倦怠感	1	0	1 (1%)
黄疸	1	0	1 (1%)
皮膚病巣	1	0	1 (1%)
悪心	0	1*	1 (1%)
腹痛	0	1*	1 (1%)
腸ポリープ	0	1*	1 (1%)
尿路感染症	0	1*	1 (1%)
末梢神経障害	0	1	1 (1%)

* 新規患者に発生した有害事象

試験2で、1例の末梢神経障害があり、薬剤中止となった。さらに、原疾患の悪化のため、5例のSED患者(試験1の3例と、試験2の2例)、および、PD患者1例(試験1)は投薬を中止した(試験中止)。

胆嚢摘出術を要する症候性胆石症の進行が、3B-HSD欠損症の1例で報告された。

2-2 Kolbam[®]のSmPCに記載された安全性情報 (4-8 Undesirable effects 参照)

CA を投与している患者（成人と小児の両方）でみられた有害事象の重症度は、一般に軽度から中程度である；主な副作用を以下の表に示す。これらの有害事象は一過性であり、一般的に治療の妨げになる事はなかった。

有害事象の一覧表

臨床試験のデータに基づくと、CA を投与している患者（成人と小児の両方）における有害事象の重症度は、一般的に軽度から中程度であった。

有害事象発現のランク：極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）、稀（1/10000 以上 1/1000 未満）、非常に稀（1/10000 未満）、そして、不明（利用可能なデータから推測できない）。

MeDRA 器官別大分類	基本語	頻度
神経系疾患	軽度の末梢神経障害	高頻度
消化器疾患	下痢 吐き気 軽度の胃食道逆流症 中等度の下痢 逆流性食道炎	高頻度 高頻度 高頻度 高頻度 高頻度
肝胆汁性疾患	黄疸 血清トランスアミナーゼの上昇 胆石	高頻度 不明 不明
皮膚及び皮下組織疾患	皮膚病変 掻痒	高頻度 不明
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	高頻度

論文報告された有害事象

高用量の CA で治療された 1 名又は 2 名の小児における掻痒と血清トランスアミナーゼの上昇があった；しかし、これらの有害事象は投与量の減少により消失した。下痢も CA の過量投与において起こることが知られている。胆石は長期間の治療後に報告されている。

3. その他、公表論文での情報

CTX治療におけるCDCAの小児推奨用量は15 mg/kg/日であるが（van Heijst et al 1998）、より低年齢層（乳幼児等）では安全性を考慮し、5 mg/kg/日が推奨されている（Huidekoper et al 2016）。一方、Pierre et al (2008)は新生児および幼児期患者でCDCAによる下痢、肝機能障害を経験し、より安全な選択肢としてCAの臨床応用を試みている。

6. 参考文献一覧

- Batta AK, Salen G, Tint GS. Hydrophilic 7 beta-hydroxy bile acids, lovastatin, and cholestyramine are ineffective in the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*. 2004;53(5):556-62.
- Berginer VM, Abeliovich D. Genetics of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): an autosomal recessive trait with high gene frequency in Sephardim of Moroccan origin. *Am J Med Genet*. 1981;10(2):151-7.
- Berginer VM, Gross B, Morad K, Kfir N, Morkos S, Aaref S, Falik-Zaccari TC. Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. *Pediatrics*. 2009;123(1):143-7.
- Berginer VM, Salen G, Shefer S. Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med*. 1984 Dec 27;311(26):1649-52.
- Berginer VM, Salen G. LDL-apheresis cannot be recommended for treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci*. 1994;121(2):229-32.
- Berginer VM, Shany S, Alkalay D, Berginer J, Dekel S, Salen G, Tint GS, Gazit D. Osteoporosis and increased bone fractures in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*. 1993;42(1):69-74.
- Bonnot O, Fraidakis MJ, Lucanto R, Chauvin D, Kelley N, Plaza M, Dubourg O, Lyon-Caen O, Sedel F, Cohen D. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with severe externalized disorder: improvement after one year of treatment with chenodeoxycholic Acid. *CNS Spectr*. 2010;15(4):231-6.
- Bouwes Bavinck JN, Vermeer BJ, Gevers Leuven JA, Koopman BJ, Wolthers BG. Capillary gas chromatography of urine samples in diagnosing cerebrotendinous xanthomatosis. *Arch Dermatol*. 1986;122(11):1269-72.
- Chen W, Kubota S, Kim KS, Cheng J, Kuriyama M, Eggertsen G, Björkhem I, Seyama Y. Novel homozygous and compound heterozygous mutations of sterol 27-hydroxylase gene (CYP27) cause cerebrotendinous xanthomatosis in three Japanese patients from two unrelated families. *J Lipid Res*. 1997;38(5):870-9.
- Chen W, Kubota S, Teramoto T, Ishida S, Ohsawa N, Katayama T, Takeda T, Kuroda K, Yahara O, Kusuhara T, Neshige R, Seyama Y. Genetic analysis enables definite

and rapid diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis. *Neurology*. 1998;51(3):865-7.

Cholbam® : Labeling, Application Number : 20570Orig1s000, Revised: March 2015.

Cruysberg JR, Wevers RA, Tolboom JJ. Juvenile cataract associated with chronic diarrhea in pediatric cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(5):606-7.

Cruysberg JR, Wevers RA, van Engelen BG, Pinckers A, van Spreeken A, Tolboom JJ. Ocular and systemic manifestations of cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(5):597-604.

Danzinger RC, 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(11):2809-21.

Dotti MT, Mondillo S, Plewnia K, Agricola E, Federico A. Cerebrotendinous xanthomatosis: evidence of lipomatous hypertrophy of the atrial septum. *J Neurol*. 1998;245(11):723-6.

Dotti MT, Salen G, Federico A. Cerebrotendinous xanthomatosis as a multisystem disease mimicking premature ageing. *Dev Neurosci*. 1991;13(4-5):371-6.

Federico A, Dotti MT, Gallus GN. Cerebrotendinous Xanthomatosis. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2003 Jul 16 [updated 2013 Aug 01].

Federico A, Dotti MT, Loré F, Nuti R. Cerebrotendinous xanthomatosis: pathophysiological study on bone metabolism. *J Neurol Sci*. 1993;115(1):67-70.

Federico A, Dotti MT. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy. *J Child Neurol*. 2003;18(9):633-8.

Federico A, Dotti MT. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis. *Neurology*. 1994;44(11):2218.

Frih-Ayed M, Boughammoura-Bouatay A, Ben Hamda K, Chebel S, Ben Farhat M. [Hypertrophy of the atrial septum in the cerebrotendinous xanthomatosis]. *Rev Med*

Interne. 2005;26(12):992-3.

Fujiyama J, Kuriyama M, Yoshidome H, Suehara M, Eiraku N, Kashio N, Osame M. Parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis. *Jpn J Med*. 1991; 30(2):189-92.

Honda A, Salen G, Matsuzaki Y, Batta AK, Xu G, Hirayama T, Tint GS, Doy M, Shefer S. Disrupted coordinate regulation of farnesoid X receptor target genes in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Lipid Res*. 2005;46(2):287-96.

Huidekoper-HH et al. Hepatotoxicity due to chenodeoxycholic acid supplementation in an infant with cerebrotendinous xanthomatosis: implications for treatment. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(1): 143-146.

Idouji K, Kuriyama M, Fujiyama J, Osame M, Hoshita T. [Hypothyroidism with increased serum levels of cholestanol and bile alcohol--analogous symptoms to cerebrotendinous xanthomatosis]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1991;31(4):402-6.

Ito S, Kuwabara S, Sakakibara R, Oki T, Arai H, Oda S, Hattori T. Combined treatment with LDL-apheresis, chenodeoxycholic acid and HMG-CoA reductase inhibitor for cerebrotendinous xanthomatosis. *J Neurol Sci*. 2003;216(1):179-82.

Keren Z, Falik-Zaccai TC. Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): a treatable lipid storage disease. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;7(1):6-11.

Kerleau JM, Lefebvre H, Houdent C, Wolf LM. [Early coronary atheroma. A little known complication of cerebrotendinous xanthomatosis]. *Presse Med*. 1993;22(31):1460.

Kimura S, Beppu T, Kugai N, Koide Y, Fujita T, Iida K, Yamashita N, Yamashita K, Seyama Y. A case of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of ursodeoxycholic acid administration on serum bile acids and cholestanol. *Jpn J Med*. 1982;21(3):210-5.

Kinoshita M, Kawamura M, Fujita M, Hirota D, Suda T, Taki M, Kusano J, Takao K, Takenaka H, Kubota S, Teramoto T. Enhanced susceptibility of LDL to oxidative modification in a CTX patient: role of chenodeoxycholic acid in xanthoma formation. *J Atheroscler Thromb*. 2004;11(3):167-72.

Kolbam® : SmPC Last updated: 08/07/2016.

- Koyama S, Kawanami T, Tanji H, Arawaka S, Wada M, Saito N, Kato T. A case of cerebrotendinous xanthomatosis presenting with epilepsy as an initial symptom with a novel V413D mutation in the CYP27A1 gene. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 ;114(7):1021-3.
- Kuriyama M, Fujiyama J, Kasama T, Osame M. High levels of plant sterols and cholesterol precursors in cerebrotendinous xanthomatosis. *J Lipid Res.* 1991;32(2):223-9.
- 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.
- Makishima M, Okamoto AY, Repa JJ, Tu H, Learned RM, Luk A, Hull MV, Lustig KD, Mangelsdorf DJ, Shan B. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science.* 1999;284(5418):1362-5.
- Martindale 37th edition 2010. (Chenodeoxycholic Acid, p.2497, Sweetman SC, EDITOR, Pharmaceutical Press, London SE1 7JN, UK)
- Mimura Y, Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Osame M, Takesako K, Tanaka N. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with low-density lipoprotein (LDL)-apheresis. *J Neurol Sci.* 1993;114(2):227-30.
- Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, Scudamore CH. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol.* 2002;59(4):527-9.
- Moghadasian MH. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical course, genotypes and metabolic backgrounds. *Clin Invest Med.* 2004;27(1):42-50.
- Mondelli M, Rossi A, Scarpini C, Dotti MT, Federico A. Evoked potentials in cerebrotendinous xanthomatosis and effect induced by chenodeoxycholic acid. *Arch Neurol.* 1992;49(5):469-75.
- 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.

Nakamura T, Matsuzawa Y, Takemura K, Kubo M, Miki H, Tarui S. Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholestanol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism*. 1991;40(7):741-6.

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), MIM ID #213700 Cerebrotendinous Xanthomatosis

Ohno T, Kobayashi S, Hayashi M, Sakurai M, Kanazawa I. Diphenylpyraline-responsive parkinsonism in cerebrotendinous xanthomatosis: long-term follow up of three patients. *J Neurol Sci*. 2001;182(2):95-7.

Pedersen L, Bremmelgaard A. Hepatic morphology and bile acid composition of bile and urine during chenodeoxycholic acid therapy for radiolucent gallstones. *Scand J Gastroenterol*. 1976;11(4):385-9.

Peynet J, Laurent A, De Liege P, Lecoq P, Gambert P, Legrand A, Mikol J, Warnet A. Cerebrotendinous xanthomatosis: treatments with simvastatin, lovastatin, and chenodeoxycholic acid in 3 siblings. *Neurology*. 1991;41(3):434-6.

Pierre G et al. Prospective treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with cholic acid therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31 Suppl 2:S241-5.

Philippart M, Van Bogaert L. Cholestanolosis (cerebrotendinous xanthomatosis). A follow-up study on the original family. *Arch Neurol*. 1969;21(6):603-10.

Ponz de Leon M, Loria P, Carulli N, Murphy GM, Dowling RH. Intestinal solubilization, absorption, pharmacokinetics and bioavailability of chenodeoxycholic acid. *Eur J Clin Invest*. 1980;10(4):261-71.

Salen G, Berginer V, Shore V, Horak I, Horak E, Tint GS, Shefer S. Increased concentrations of cholestanol and apolipoprotein B in the cerebrospinal fluid of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. Effect of chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med*. 1987;316(20):1233-8.

Stiehl A, Raedsch R, Kommerell B. Increased sulfation of lithocholate in patients with cholesterol gallstones during chenodeoxycholate treatment. *Digestion*. 1975;12(2):105-10.

- Valdivielso P, Calandra S, Durán JC, Garuti R, Herrera E, González P. Coronary heart disease in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Intern Med.* 2004;255(6):680-3.
- van Berge-Henegouwen GP, Hofmann AF, Gaginella TS. Pharmacology of chenodeoxycholic acid. II. Pharmaceutical properties. *Gastroenterology.* 1977;73(2):300-9.
- van Heijst-AF et al. Treatment and follow-up of children with cerebrotendinous xanthomatosis. *Eur J Pediatr.* 1998; 157: 313-316.
- Verrips A, Hoefsloot LH, Steenbergen GC, Theelen JP, Wevers RA, Gabreëls FJ, van Engelen BG, van den Heuvel LP. Clinical and molecular genetic characteristics of patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain.* 2000a;123 (Pt 5):908-19.
- Verrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, Van Engelen BG, Wesseling P, Luyten JA, Wevers RA, Stam J, Wokke JH, van den Heuvel LP, Keyser A, Gabreëls FJ. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain.* 1999a;122 (Pt 8):1589-95.
- Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BG, Keyser A, Wolthers BG, Barkhof F, Stalenhoef A, De Graaf R, Janssen-Zijlstra F, Van Spreken A, Gabreëls FJ. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis. *Metabolism.* 1999b;48(2):233-8.
- Verrips A, van Engelen BG, ter Laak H, Gabreëls-Festen A, Janssen A, Zwarts M, Wevers RA, Gabreëls FJ. Cerebrotendinous xanthomatosis. Controversies about nerve and muscle: observations in ten patients. *Neuromuscul Disord.* 2000b;10(6):407-14.
- Yoshinaga T, Sekijima Y, Koyama S, Maruyama K, Yoshida T, Kato T, Ikeda S. Clinical and radiological findings of a cerebrotendinous xanthomatosis patient with a novel p.A335V mutation in the CYP27A1 gene. *Intern Med.* 2014;53(23):2725-9.:
- メルクマニュアル 18 版日本語版 オンライン版 Porter RS MD, EDITOR, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ
- メルクマニュアル医学百科 最新家庭版 オンライン版 Beers MH MD,

EDITOR-IN-CHIEF, 福島雅典, 日本語版総監修/監訳, MSD 株式会社.

医薬品インタビューフォーム 経口胆石溶解剤チノカプセル 125 第4版

井上賢治、久保田俊一郎、脊山洋右. IV高脂血症各論 脳腱黄色腫症. 日本臨床. 増刊 2001 3:348-52.

久保田龍二, 中川正法, 中村昭範, 栗山勝, 納光弘. Cerebrotendinous xanthomatosis の一症例 頭部 MRI 異常および骨粗鬆症について. 臨床神経学. 1992;32:488-493.

近藤類, 若松延昭, 石川厚, 湯浅龍彦, 宮武正. 痙性麻痺、てんかん、寡動を呈した Cerebrotendinous xanthomatosis の一例. 臨床神経学. 1991;31(6):677-9.

栗山 勝. Cerebrotendinous xanthomatosis. 1.報告例 153 症例の臨床症候. 神経内科. 1991;34:653-70.

栗山 勝. Cerebrotendinous xanthomatosis. 2.生化学的病態生理と治療. 神経内科. 1993;38:82-94.

松室健士, 高橋兼久, 松本秀也, 大勝洋祐, 栗山勝. 痙攣発作を合併した cerebrotendinous xanthomatosis. 臨床神経学. 1990;30:207-9.

織茂智之, 小林高義, 古川哲雄, 塚越廣, 加納いつ. Cerebrotendinous xanthomatosis の 1 家系 2 症例 —酵素学的検討とケノデオキシコール酸治療の試み—. 臨床神経学. 1984;24(1):38-44.

太田 正道, 穂下 剛彦. 胆汁酸の代謝(第 2 報) Chenodeoxycholic acid の吸収、分布及び排泄. 応用薬理. 1978a;15(4):583-95.

太田 正道, 角田 創, 穂下 剛彦. 胆汁酸の代謝(第 3 報) ケノデオキシコール酸の代謝. 薬学雑誌. 1978b;98(1):108-18.