

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	藤本製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-27
	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
	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 (要望された効能・効果について記載する。)	脳腱黄色腫症
	用法・用量 (要望された用法・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、 <a href="http://www.nanbyou.or.jp/entry/4285,2015.7.15">http://www.nanbyou.or.jp/entry/4285,2015.7.15</a> )。 <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 <u>100人未満</u> <推定方法> 全国の神経内科教育施設、循環器専門医研修・研修関連施設、小児科専門医研修施設の合計2,541施設を対象に、CTX患者の全国疫学調査(アンケート形式で、回収率40.6%)が実施され、31施設か	

	<p>ら合計 40 例の CTX 患者が報告されている（関島 2016）。</p> <p>また、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）。</p> <p>難病情報センターの脳腱黄色腫症の概要、診断基準によると、日本における患者数を「100 人未満」と提示している</p> <p>（<a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html</a>, 2016.11.1）。</p> <p>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>
現在の国内の開発状況	<p><input type="checkbox"/>現在開発中  <input type="checkbox"/>治験実施中                      <input type="checkbox"/>承認審査中                      ]</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない  <input type="checkbox"/>承認済み                      <input type="checkbox"/>国内開発中止                      <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし                      ]</p> <p>（特記事項等）</p>
企業としての開発の意思	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり              <input type="checkbox"/>なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p>
「医療上の必要性に係	<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（致命的な疾患）</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない  （上記に分類した根拠）</p> <p>1) 脳腱黄色腫症（Cerebrotendinous Xanthomatosis：以下 CTX と略記）</p> <p>(1) 概要</p> <p>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、</p>

る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、類した根拠について記載する。)

EC 1.14.13.15 ⇒ EC 1.14.15.15 (transferred entry、2016) 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)。

**(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 7 $\alpha$ -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 2016)

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, Brienza et al 2015, Federico and Dotti 2003)。
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	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

ん、末梢神経障害)	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（致命的な疾患）」  
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。

## 2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- ウ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない  
(上記に分類した根拠)

### 1) 要望医薬品 CDCA について

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 7 $\alpha$ -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)。

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。

米国の GeneReviews (Federico et al 2016)、メルクマニュアル 18 版、Martindale-38<sup>th</sup> (2014)、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ことができる CTX 治療薬として CDCA があげられており、症状

	<p>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7<math>\alpha</math>-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>
備考	<p>1. CTX は障害者総合支援法対象疾患に指定されている（「237 脳腱黄色腫症」）。 (<a href="http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou.../332_1.pdf">www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou.../332_1.pdf</a>、2016.11.25)</p> <p>2. CTX は未治療であると、病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼし、また、生命に重大な影響がある。しかし、CDCA により治療可能な疾患であり、治療開始後の予後は良好である(Keren et al 2009)。女性患者による健康児の出産例も報告されている(Moghadasian et al 2002)。</p>

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" 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）	Chenodeoxycholic acid sigma-tau (Sigma-tau Arzneimittel GmbH)
		効能・効果	<u>1 月齢から 18 歳齢までの乳幼児、児童並びに青少年期患者、及び成人患者における sterol 27-hydroxylase 欠損による先天性胆汁酸代謝異常症（脳腱黄色腫症）の治療</u>
		用法・用量	(SmPC が公開予定：2016.11.29 時点で未公開)
備考		2016/9/15 承認勧告、 EMA/CHMP/542534/2016	
独国	販売名（企業名）	(EU 中央承認で英国と同様)	
	効能・効果		

		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	（EU 中央承認で英国と同様）	
		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		
	豪国	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。）

■米国    □英国    □独国    □仏国    □加国    □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。 （要望書では 2013 年版が引用されたが、2016 年に改訂版が発行された。）
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<b>CTX における CDCA による長期治療</b> 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]。 CDCA による治療は以下のように報告されている [Mondelli et al 2001]。 □□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><b>発症の予防</b></p> <p>前駆症状のある患者への<b>CDCA</b> の早期治療開始は、臨床症状を防止できる。</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>750 mg/日 (内服、成人)</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>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.</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>
	<p>備考</p>	<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 (<a href="http://www.retrophin.com/content/products/chenodal.php">http://www.retrophin.com/content/products/chenodal.php</a>)</p> <p>「効能・効果」、「用法・用量」、「ガイドラインの根拠論文」について、改訂に伴う変更なし。</p>
英国	<p>ガイドライン</p>	

		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	
	独 国	ガイドライン名	
		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	
	仏 国	ガイド 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	
	加 国	ガイド 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・用量に関する記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関する記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関する記載箇所)	
		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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等\* >

1)

※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)

#### (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) Orphanet（医学専門家、患者および開発企業のために、希少疾患とその治療薬の情報データベースを提供する欧州の website）

[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=909](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=909)

CTX の治療法について以下のように記載されている。

「ファーストラインの治療として、CDCA 補充療法があげられ、胆汁酸代謝とコレスタノール濃度を正常化し、神経症状を改善できる。筋肉障害の可能性があるが、HMG-CoA 還元酵素阻害薬が単独、または CDCA と併用される。白内障手術は 50 歳までに必要となる。コール酸も用いられる。胆汁酸代謝とコレスタノール濃度の正常化については CDCA ほど期待できないが、CDCA のような肝毒性はない。」

<日本における教科書等>

1) 西澤正豊. 「11 脳腱黄色腫 cerebrotendinous xanthomatosis (CTX)」、水野美邦編「神経内科ハンドブック 第 5 版」、医学書院、東京、2016 : 952-953.

CTX の治療法について以下のように記載されている。

「ケノデオキシコール酸（600 mg/日）を長期間経口投与して胆汁酸合成を矯正することにより、知能低下や神経症状の改善が可能とされている。」

2) 吉長恒明、関島良樹. 「3 脳腱黄色腫症」、鈴木則宏編. 「神経内科研修ノート」、診断と治療社、東京、2015 : 386-388.

CTX の治療法について以下のように記載されている。

「CDCA を投与することで血清中コレステロール値の正常化が得られ、下痢や神経症状の改善が期待できる。HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の併用の有効性も報告されている。」

#### （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) “Leukodystrophien im Erwachsenenalter”. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Ed by Deutsche Gesellschaft für Neurologie. 2012.

<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-118.html>

「成人期の白質ジストロフィー」（神経科領域における診断・治療ガイドライン、ドイツ神経学会編）の治療に関するセクションで、CTX治療法として以下のように記載されている。

「CDCA補充療法が、代謝を正常化し、病態を安定化し、一部の症状を改善する（Berginer et al 1984）」

＜日本におけるガイドライン等＞

1) 難病情報センターが、脳髄黄色腫症の「263 脳髄黄色腫症」の診断・治療指針を提供している。<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4619>

「治療指針」のセクションで、以下の様に記載されている。

「ケノデオキシコール酸（CDCA）の早期投与により症状が改善したことが報告されているが、保険適応にはなっていない。」

2) 難病情報センターが、「263 脳髄黄色腫症」の診断基準を提供している。

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000085531.pdf>

「4. 治療法」のセクションで、以下の様に記載されている。

「胆汁酸プール補充目的に CDCA を投与することで、コレステロール・コレステロールの産生を抑制しうる。海外の報告では、CDCA 長期投与 1 年後から知能低下、錐体路症状、小脳症状、末梢神経症状などの臨床症状および脳波異常、CT スキャンでの異常所見の改善を認めたという報告がある。」

（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

1) 関島良樹 (研究代表者) . 「脳腱黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成に関する研究」 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 総括研究報告書. 2016 年 3 月. (関島 2016)

① 脳腱黄色腫の全国疫学調査 第一次調査

全国の神経内科教育施設、循環器専門医研修・研修関連施設、小児科専門医研修施設の合計 2,541 施設を対象に調査 (アンケート形式) を実施し、1,032 施設より回答を得た (回収率 40.6%)。その結果、31 施設から合計 40 例の CTX 患者が報告された。CTX 患者は報告された診療科の内訳は、神経内科 26 施設、循環器内科 2 施設、内分泌代謝内科 1 施設、内科 2 施設であった。

② 脳腱黄色腫の全国疫学調査 第二次調査

CTX 患者が報告された 31 施設については、治療法を含め更に詳細な情報を得るために二次調査が実施され (アンケート形式)、23 施設から 32 症例の回答を得ている。二次調査で収集された臨床データはデータベース化され、統計学的解析が開始された。

(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、要望書にあるように成書や臨床論文の記載、及び EU での承認状況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 2016)」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。』

本邦の症例報告に基づいた日本神経治療学会の上記見解に、異論はない。

一方、難治性疾患等政策研究事業により策定中の CTX 診療ガイドライン(関島 2016)との整合も、考慮する必要があると考えられる。以上、専門家との相談の上、不便の生じないように対応していく必要があると考えられる。

#### <臨床的位置づけについて>

1) CTX はコレスタノ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、コレスタノールを下げる治療が第一に求められる。

血中コレスタノールを下げることのできる薬剤は 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タノ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)。

Orphanet においては、CDCA と同じく一次胆汁酸であるコール酸も治療薬としてあげられており、「ファーストラインの治療として、CDCA 補充療法があげられ、胆汁酸代謝とコレスタノール濃度を正常化し、神経症状を改善できる。筋肉障害の可能性はあるが、HMG-CoA 還元酵素阻害薬が単独、または CDCA と併用される。白内障手術は 50 歳までに必要となる。コール酸も用いられる。胆汁酸代謝とコレスタノール濃度の正常化については CDCA ほど期待できないが、CDCA のような肝毒性はない。」と記載されている。コール酸においては CTX の神経症状等の全身症状に対する長期臨床成績はまだ報告されておらず、HMG-CoA 還元酵素阻害薬や LDL アフェレーシスとの併用効果も未検討である。

以上の事から、CDCA 療法をファーストラインとすることは妥当と考えられる。

## 2) 診断基準

難病情報センターが、「263 脳髄黄色腫症」の診断基準を提供している。

<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000085531.pdf>

### <診断基準> 「263 脳髄黄色腫症」

Definite、Probable を対象とする。

脳髄黄色腫症の診断基準

#### A 症状

1. 若年発症の白内障
2. 思春期以降発症のアキレス腱黄色腫
3. 成人期発症の進行性の神経症状  
(認知症, 精神症状, 錐体路症状, 小脳症状, 痙攣など)

#### B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見 (Cut Off 値を設定)
  - (1) 血清コレステロール濃度5 µg/ml 以上、または血清コレステロール : コレステロール比 0.3% 以上  
参考… 血清コレステロール濃度正常値 2.35 ± 0.73 µg/ml
  - (2) 正常～低コレステロール血症
  - (3) ケノデオキシコール酸低値
  - (4) 胆汁アルコール濃度高値
2. 画像所見  
頭部MRI T2 強調画像での歯状核の高信号

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

家族性高コレステロール血症、シトステロール血症、閉塞性胆道疾患、甲状腺機能低下症

#### D 遺伝学的検査

1. CYP27 遺伝子の変異

### <診断のカテゴリー>

Definite : Aの2 項目以上+Bのうち1-(1) を含む2 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの。

Probable : Aの2 項目以上+Bのうち1-(1) を含む2 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible : Aのうち2 項目以上+Bのうち1 項目以上。

血清コレステロール測定は、診断に必須項目であるが本邦では保険未収載である。平成 24 年に日本神経学会より、医療技術評価提案書が提出されたが、対応する治療法に関する保険収載がないため評価検討外とされた。今回、CDCA 補充療法を開発する事から、日本神経学会（日本神経治療学会が指定した協力学会）のご意向を伺う所存である。

一方、難治性疾患等政策研究事業により策定中である CTX 診療ガイドライン（関

島 2016) の診断基準との整合も、考慮する必要があると考えられる。以上、専門家との相談の上、不便の生じないよう対応していく必要があると考えられる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 患者数 100 例未満の疾患であるが、全国疫学的調査によると (関島 2016)、治験は少数例であれば可能であると考えられる。

要望書に要約された通り、また、EMA での承認が得られている事からも、CDCA の安全性・有効性は科学文献により探索的に評価する事は可能で、探索的臨床試験は不要と考えられる。

また、倫理的にプラセボ対照比較試験は出来ないが、単群試験による安全性と有効性を評価する検証的試験は実施可能と考えられる。

- ① 対象患者：全国疫学的調査 (関島 2016) で報告された患者が主な対象となると考えられる。
- ② 主要評価項目：CDCA 補充療法は CTX の進行および発症を予防でき (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)。これらは、CDCA 補充療法による血中コレステロールの著明な低下作用と関連するものと考えられている (Berginer et al 1984)。よって、血清コレステロール測定値を主要評価項目として有効性評価する事が可能と考える。

以上、被験者数、評価方法等の詳細については、全国疫学調査グループを含めた専門家に相談のうえ計画・実施する必要がある。

#### 5. 備考

<その他>

1) 難治性疾患等政策研究事業により、CTX の診療ガイドラインが策定中である (関島 2016)。

#### 6. 参考文献一覧

(1) 本見解書で参考とした文献で、要望書の参考文献一覧に記載されていない文献を以下に示した。

Brienza M, Fiermonte G, Cambieri C, Mignarri A, Dotti MT, Fiorelli M. Enlarging brain xanthomas in a patient with cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:981-2.

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 2016 April 14].

Martindale 38th edition 2014. (Chenodeoxycholic Acid, p.2475, Sweetman SC, EDITOR, Pharmaceutical Press, London SE1 7JN, UK)

西澤正豊. 「11 脳腱黄色腫 cerebrotendinous xanthomatosis (CTX)」、水野美邦編「神経内科ハンドブック 第5版」、医学書院、東京、2016 : 952-953.

関島良樹 (研究代表者). 「脳腱黄色腫症の実態把握と診療標準化のためのガイドライン作成に関する研究」 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 総括研究報告書. 2016年3月.

吉長恒明、関島良樹. 「3 脳腱黄色腫症」、鈴木則宏編. 「神経内科研修ノート」、診断と治療社、東京、2015 : 386-388.

(2) 本見解書で参考とした文献の中で、要望者より提出された文献を以下に記載した。

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, 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.

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.

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.
- 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 Sprecken A, Tolboom JJ. Ocular and systemic manifestations of cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(5):597-604.
- Dotti MT, Salen G, Federico A. Cerebrotendinous xanthomatosis as a multisystem disease mimicking premature ageing. *Dev Neurosci.* 1991;13(4-5):371-6.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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)

Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, Scudamore CH. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol.* 2002;59(4):527-9.

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.

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

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

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.

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.

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.* 1999;122 (Pt 8):1589-95.

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, 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.