

## 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 2013 に準拠して作成



|                               |  |
|-------------------------------|--|
| 剤形                            | 硬カプセル剤   |
| 製剤の規制区分                       | 該当しない  |
| 規格・含量                         | 1カプセル中ケノデオキシコール酸 125 mg  |
| 一般名                           | 和名：ケノデオキシコール酸 (JAN)<br>洋名：Chenodeoxycholic Acid (JAN)  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>発売年月日 | 製造販売承認年月日：2006年3月3日(販売名変更による)<br>薬価基準収載年月日：2006年6月9日(販売名変更による)<br>発売年月日：1984年4月16日   |
| 開発・製造販売(輸入)・<br>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 医薬学術部<br>TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026 (土・日・祝日を除く)<br>医療関係者向けホームページ <a href="http://www.fujimoto-pharm.co.jp/">http://www.fujimoto-pharm.co.jp/</a> |

本 IF は 2016 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するも

のとし、2頁にまとめる。

#### **[IFの作成]**

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF記載要領 2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### **[IFの発行]**

- ① 「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### **3. IFの利用にあたって**

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| I. 概要に関する項目                 | 1 |
| 1. 開発の経緯                    | 1 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性           | 1 |
| II. 名称に関する項目                | 2 |
| 1. 販売名                      | 2 |
| 2. 一般名                      | 2 |
| 3. 構造式又は示性式                 | 2 |
| 4. 分子式及び分子量                 | 2 |
| 5. 化学名(命名法)                 | 2 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号           | 2 |
| 7. CAS登録番号                  | 2 |
| III. 有効成分に関する項目             | 3 |
| 1. 物理化学的性質                  | 3 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性        | 4 |
| 3. 有効成分の確認試験法               | 4 |
| 4. 有効成分の定量法                 | 4 |
| IV. 製剤に関する項目                | 5 |
| 1. 剤形                       | 5 |
| 2. 製剤の組成                    | 5 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意         | 5 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性          | 6 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性             | 6 |
| 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)        | 6 |
| 7. 溶出性                      | 6 |
| 8. 生物学的試験法                  | 6 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法           | 6 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法            | 6 |
| 11. 力価                      | 6 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物           | 6 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 6 |
| 14. その他                     | 7 |
| V. 治療に関する項目                 | 8 |
| 1. 効能又は効果                   | 8 |
| 2. 用法及び用量                   | 8 |
| 3. 臨床成績                     | 8 |
| VI. 薬効薬理に関する項目              | 9 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群        | 9 |
| 2. 薬理作用                     | 9 |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....          | 11 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 .....                  | 11 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ .....                  | 11 |
| 3. 吸収 .....                           | 12 |
| 4. 分布 .....                           | 12 |
| 5. 代謝 .....                           | 13 |
| 6. 排泄 .....                           | 13 |
| 7. トランスポーターに関する情報 .....               | 13 |
| 8. 透析等による除去率 .....                    | 13 |
| <b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> ..... | 14 |
| 1. 警告内容とその理由 .....                    | 14 |
| 2. 禁忌内容とその理由 .....                    | 14 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....       | 14 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....       | 14 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 .....                  | 14 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....          | 14 |
| 7. 相互作用 .....                         | 15 |
| 8. 副作用 .....                          | 15 |
| 9. 高齢者への投与 .....                      | 16 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....              | 16 |
| 11. 小児等への投与 .....                     | 16 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                | 16 |
| 13. 過量投与 .....                        | 16 |
| 14. 適用上の注意 .....                      | 17 |
| 15. その他の注意 .....                      | 17 |
| 16. その他 .....                         | 17 |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....          | 18 |
| 1. 薬理試験 .....                         | 18 |
| 2. 毒性試験 .....                         | 18 |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....           | 21 |
| 1. 規制区分 .....                         | 21 |
| 2. 有効期間又は使用期限 .....                   | 21 |
| 3. 貯法・保存条件 .....                      | 21 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 .....                   | 21 |
| 5. 承認条件等 .....                        | 21 |
| 6. 包装 .....                           | 21 |
| 7. 容器の材質 .....                        | 21 |
| 8. 同一成分・同効薬 .....                     | 21 |
| 9. 国際誕生年月日 .....                      | 21 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....             | 22 |

|  |           |
|--|-----------|
| 11. 薬価基準収載年月日 .....                      | 22        |
| 12. 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 ..... | 22        |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 .....         | 22        |
| 14. 再審査期間 .....                          | 22        |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....                | 22        |
| 16. 各種コード .....                          | 22        |
| 17. 保険給付上の注意 .....                       | 22        |
| <b>XI. 文献</b> .....                      | <b>23</b> |
| 1. 引用文献 .....                            | 23        |
| 2. その他の参考文献 .....                        | 24        |
| 3. 文献請求先 .....                           | 24        |
| <b>XII. 参考資料</b> .....                   | <b>24</b> |
| <b>XIII. 備考</b> .....                    | <b>24</b> |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ケノデオキシコール酸は、1922年にガチョウの胆汁から分離された胆汁酸で、ガチョウの学名(Gr. Cheno)にちなんで chenodeoxycholic acid と命名された。ケノデオキシコール酸はヒトの一次胆汁酸として生体内に存在しており、1972年に Danzinger らによって、ケノデオキシコール酸継続投与による胆石溶解効果が報告された。このケノデオキシコール酸には融点が約 119℃、140℃及び 170℃付近の 3種類の結晶体が存在しており、その中でも最も高融点(170℃)の結晶体が溶解性に優れている。そのため、本剤はウシの胆汁から抽出したケノデオキシコール酸から最も高融点(170℃)のものを製剤化し、コレステロール胆石の溶解剤とした。

当社では、1973年5月にカナダパッカーズ社との共同研究により日本での製剤化を行い、1983年5月にチノカプセル「フジモト」の販売名で承認を取得した。1988年9月に再審査申請を行い、1990年9月に結果通知が出され、申請通り(現、承認内容)の有効性が認められた。その後、2006年3月に現行の販売名「チノカプセル 125」で承認を得た。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤のコレステロール胆石に対する溶解効果は、判定可能であった 1,302 例中消失 96 例(7.4%)、明らかな減少又は縮小 196 例(15.1%)、やや減少又は縮小 403 例 (31.0%)であり、明らかな減少又は縮小以上の有効率は 22.4%、やや減少又は縮小まで含めると 53.4%であった(P.8 参照)。
- (2) 本剤の再審査終了時、調査症例 1,372 例中 70 例(5.1%)に副作用が発現し、ALT(GPT)や AST(GOT)の上昇、下痢・軟便、腹痛、腹部不快感、胸やけ、腹部膨満感、発疹などが認められた(P.15～16 参照)。
- (3) コレステロール胆石の患者 60 例にケノデオキシコール酸を投与した結果、ケノデオキシコール酸の溶解効果は、『外殻石灰化を認めないコレステロール胆石』のうちでも、浮遊性を持ち、胆石径が小さいものほど高いことが明らかとなった<sup>1)</sup> (P.9 参照)。
- (4) 胆石症や高脂血症の患者 11 例を対象にケノデオキシコール酸を継続投与したところ、食事から摂取したコレステロールに対する吸収阻害作用が認められた<sup>2)</sup> (P.9 参照)。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名 チノカプセル 125

(2) 洋名 CHINO

(3) 名称の由来

ガチョウの学名(Gr. Cheno)にちなんで『チノ』と名付けた。

### 2. 一般名

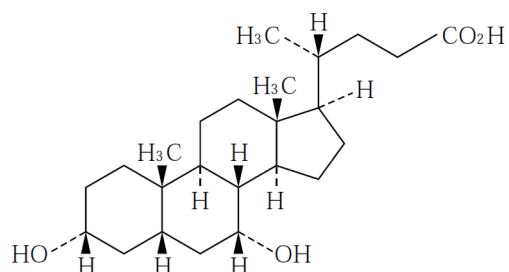
(1) 和名(命名法) ケノデオキシコール酸 (JAN)

(2) 洋名(命名法) Chenodeoxycholic Acid (JAN)

(3) ステム 不明

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

$C_{24}H_{40}O_4$  (=392.57)

### 5. 化学名(命名法)

$3\alpha, 7\alpha$ -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 FPF 1010)

### 7. CAS登録番号

474-25-9



### 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である。

##### (2) 溶解性

| 溶媒名         | 1gを溶かすのに<br>要する溶媒量(mL) | 日本薬局方の<br>溶解度表記 |
|-------------|------------------------|-----------------|
| アセトン        | 16~17                  | やや溶けやすい         |
| メタノール       | 6~7                    | 溶けやすい           |
| エタノール(99.5) | 9                      | 溶けやすい           |
| エーテル        | 2,000                  | 極めて溶けにくい        |
| クロロホルム      | 300                    | 溶けにくい           |
| 酢酸(100)     | 9                      | 溶けやすい           |
| 水           | >10,000                | ほとんど溶けない        |

##### (3) 吸湿性

ほとんど吸湿性を有しない。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 164~169°C(日局)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa = 4.7

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

飽和水溶液の pH は 4.7~5.3 である。

旋光度 $[\alpha]_D^{20} = +11.0^\circ \sim +13.0^\circ$  [乾燥後, 0.4 g, エタノール(99.5), 20 mL, 100 mm]

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 保存条件      | 保存形態  | 保存期間  | 結果   |
|-----------|-------|-------|--|
| 室温        | ビニール袋 | 25 ヶ月 | いずれの場合も、性状、薄層クロマトグラフィ、乾燥減量及び定量の各試験において経時的な変化は認められず、安定であった。 |
| 40℃       | 瓶詰    | 6 ヶ月  |  |
| 60℃       | 瓶詰    | 1 ヶ月  |  |
| 25℃/60%RH | 開放    | 6 ヶ月  |  |
| 40℃/90%RH | 開放    | 6 ヶ月  |  |
| 直射日光      | 無色瓶詰  | 20 ヶ月 |  |

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「ケノデオキシコール酸」の確認試験による。

## 4. 有効成分の定量法

日局「ケノデオキシコール酸」の定量法による(滴定終点検出法：電位差滴定法)。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別、規格及び性状

緑色不透明の硬カプセル剤で、内容物は白色の粉末である。

| 販売名        | 外形   |
|------------|--|
| チノカプセル 125 | <br>3号カプセル<br>長径:約 15.8 mm、短径:約 5.8 mm、質量:180 mg |

###### (2) 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、これに適合する。

###### (3) 識別コード

CHINO

###### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1カプセル中 ケノデオキシコール酸を 125 mg 含有する。

###### (2) 添加物

結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルメロースカルシウム、ショ糖脂肪酸エステルを含有する。

カプセル本体には、ラウリル硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、黄色 4 号(タートラジン)、赤色 3 号、青色 1 号、酸化チタン、ゼラチンを含有する。

###### (3) その他

該当しない

##### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、定量

| 保存条件       | 保存期間  | 保存形態           | 結果   |
|------------|-------|----------------|--|
| 室温         | 25 ヶ月 | PTP 包装<br>紙箱入り | 各試験項目(性状、確認試験、崩壊性、定量)において、ほとんど変化は認められなかった。 |
| 40°C/90%RH | 6 ヶ月  |                |  |

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

#### 7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格 第三部 「ケノデオキシコール酸カプセル」により試験を行うとき、溶出規格に適合する。

条件：回転数 50 rpm

試験液 溶出試験第二液

規格：15 分 75%以上

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

コレスタン骨格の確認及び薄層クロマトグラフィーによりケノデオキシコール酸と比較する。

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

水酸化ナトリウム液による中和滴定法

#### 11. 力価

本剤は力価表示に該当しない

#### 12. 混入する可能性のある夾雑物

その他の胆汁酸(リトコール酸、ウルソデオキシコール酸、コール酸)

#### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

特になし

14. その他  
特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解

### 2. 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、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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果<sup>3)</sup>

コレステロール胆石症に対する承認前及び承認後の臨床試験結果の概要は次のとおりであった。

胆石に対する溶解効果は判定可能であった 1,302 例中消失 96 例(7.4%)、明らかな減少又は縮小 196 例(15.1%)、やや減少又は縮小 403 例(31.0%)であり、明らかな減少又は縮小以上の有効率は 22.4%、やや減少又は縮小まで含めると 53.4%であった。

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ウルソデオキシコール酸

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

[作用部位] 胆のう内においてコレステロール胆石に対して作用する。

[作用機序] 肝でのコレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA-reductase 及び胆汁酸合成の律速酵素 cholesterol-7 $\alpha$ -hydroxylase を抑制するとともに negative feedback control によるコール酸合成、ひいてはデオキシコール酸生成が減少し、ケノデオキシコール酸の腸肝循環増加と相まって、胆汁中胆汁酸の大部分がケノデオキシコール酸に置換される。このことにより、胆汁酸プールは増大し、外因性のコレステロールの吸収も阻害されることから、ケノデオキシコール酸の対コレステロール比が増大し、コレステロール過飽和の胆汁組成を変え、コレステロール溶存能を高めることにより胆石を溶解するものと推定されている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) In vitro においてケノデオキシコール酸は、ヒトコレステロール胆石溶解作用が認められ、その効果は他の胆汁酸(コール酸、ウルソデオキシコール酸)に比し溶解作用が強かった。また、タウリン及びグリシン抱合体にも胆石溶解作用が認められた<sup>4)</sup>。
- 2) In vivo における胆石溶解作用については、ハムスターでの実験的コレステロール胆石に対し、胆石溶解効果が認められ、その用量は 5~10 mg/kg が良好であった<sup>5)</sup>。また、ウサギの胆のう内に植込んだヒトコレステロール胆石に対し、ケノデオキシコール酸投与(1 mg/kg、10 mg/kg)で軽度の溶解作用を認めた。
- 3) ラットの胆汁組成に対しケノデオキシコール酸の投与(300 mg/kg、600 mg/kg)は、総胆汁酸の増加、リン脂質の軽度の増加を示し、コレステロール溶存能を高め、胆汁中胆汁酸の組成はコール酸、デオキシコール酸が減少し、ケノデオキシコール酸がこれに置き換わった<sup>6)</sup>。
- 4) ハムスターに対するケノデオキシコール酸(43 mg/kg/日)の 2 週間経口投与により、肝でのコレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA-reductase 活性及び胆汁酸合成の律速酵素である cholesterol-7 $\alpha$ -hydroxylase 活性を著明に抑制した<sup>7)</sup>。
- 5) コレステロール胆石の患者 60 例に対してケノデオキシコール酸(375 mg/日)を継続投与したところ、ケノデオキシコール酸は溶解効果を示し、その効果は『外殻石灰化を認めないコレステロール胆石』のうちでも、浮遊性を持ち、胆石径が小さいものほど高かった<sup>1)</sup>。
- 6) 胆石症や高脂血症の患者 11 例にケノデオキシコール酸を継続投与(15 mg/kg/日)すると、食事から摂取したコレステロールに対する吸収阻害作用を認めた<sup>2)</sup>。

(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・測定法<sup>8)</sup>

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、健康成人に 400 mg を単回経口投与したとき、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) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (4) 消失速度定数

該当資料なし

#### (5) クリアランス

該当資料なし

#### (6) 分布容積

該当資料なし

#### (7) 血漿蛋白結合率

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<sup>8)</sup>。

<参考>

ウサギにケノデオキシコール酸 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  $\mu$ g/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

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当しない

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当しない

#### (3) 乳汁への移行性

<参考><sup>9)</sup>

授乳中の雌ラットに <sup>14</sup>C で標識したケノデオキシコール酸を投与した場合、乳汁中にごく微量の放射性物質があらわれた。

#### (4) 髄液への移行性

該当しない

#### (5) その他の組織への移行性

<参考><sup>9)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C で標識したケノデオキシコール酸を投与した後、全身オートラジオグラフィで調べたところ、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<sup>8)</sup>。

### (2) 代謝に関与する酵素 (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

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

ヒトにおいてケノデオキシコール酸あるいはリトコール酸として糞中へ排泄される。また、硫酸抱合されたリトコール酸は非抱合体よりも速やかに糞中及び尿中へ排泄される。これはリトコール酸に対する防御機構と考えられる<sup>10-12)</sup>。

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

<参考><sup>9)</sup>

ラットに<sup>14</sup>Cで標識したケノデオキシコール酸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。

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. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当しない

## 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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

1. 重篤な胆道・膵障害のある患者〔利胆作用があるため、原疾患を悪化させるおそれがある。〕
2. 重篤な肝障害のある患者〔肝での代謝物により、肝障害を悪化させるおそれがある。〕
3. 肝・胆道系に閉塞性病変のある患者〔利胆作用があるため、胆汁うっ滞を惹起するおそれがある。〕
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 消化管に潰瘍性病変のある患者〔粘膜刺激作用があるため、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 胆管に胆石のある患者〔利胆作用があるため、胆汁うっ滞を惹起するおそれがある。〕
- (3) 肝障害の既往歴のある患者〔肝での代謝物により、肝障害を惹起するおそれがある。〕

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 動物実験において、本剤の投与により肝障害が認められているので、定期的に肝機能検査を実施して観察を十分に行うこと。
- (2) 1年間以上の投与によっても、胆石の縮小あるいは減少が認められない場合には、他の治療法を検討すること。

(1) 動物実験において肝毒性が認められているが、ヒトでは肝毒性代謝物(リトコール酸)に対して硫酸抱合能を有しており、実験動物とヒトとの種差があるため、一般的な注意として定期的な肝機能検査を行うことでチェックできると考えられる。

(2) チノカプセル 125 の適応胆石は「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石」であるが、胆石の種類診断に通常実施される X 線造影法において必ずしも的確に判定することは困難であることから、長期間(1年)以上投与した後に変化の認められない場合は、手術等の他の療法を検討する必要がある。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

| 薬剤名等                       | 臨床症状<br>・<br>措置方法  | 機 序<br>・<br>危険因子  |
|----------------------------|--------------------|---|
| スルフォニル尿素系経口糖尿病薬<br>トルブタミド等 | 血糖降下作用を増強するおそれがある。 | 本剤によりトルブタミドが血漿蛋白から遊離することが考えられる。                               |
| 制酸剤<br>水酸化アルミニウムゲル等        | 本剤の作用を減弱するおそれがある。  | 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。                      |
| コレステラミン                    |                    | コレステラミンは陰イオン交換樹脂であるため、本剤と結合し吸収が阻害されるおそれがある。                   |
| 脂質低下剤<br>クロフィブラート等         |                    | 脂質低下剤は胆汁中のコレステロール分泌を促進するため、コレステロール胆石形成が促進され、本剤の作用を減弱するおそれがある。 |

## 8. 副作用

### (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 <sup>注)</sup> |                | 発疹                       | 瘙癢         |
| 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。

### (2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

### (3) その他の副作用

該当しない

#### (4) 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)     | 瘙痒感        | 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)     |            |           |

#### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

合併症の有無別及び合併症の疾患別においても、副作用発現症例数に有意な差は認められなかった。

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

### 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で、胎仔肝の組織学的変化等が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験で乳汁中への移行が報告されている。〕

(1) アカゲザル、ヒヒにおいて、胎仔の肝毒性が報告されている<sup>13,14)</sup>。

(2) ラットにおいて、乳汁中への移行が報告されている<sup>9)</sup>。

### 11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当資料なし

#### 14. 適用上の注意

**薬剤交付時** PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。  
〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

#### 15. その他の注意

該当資料なし

#### 16. その他

該当資料なし

## 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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

300 mg/kg の大量経口投与により、ペントバルビタール睡眠時間の短縮がみられたが、体温に及ぼす影響や鎮痛作用、抗痙攣作用は認められなかった(ラット)。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔下のイヌに静脈内注射したとき、5 mg/kg 以上で一過性の血圧降下、血流増加、10 mg/kg 以上で一過性の心拍数の増加、30 mg/kg 以上で呼吸の振幅の一過性の抑制がみられ、50 mg/kg で心電図上 R-R の短縮、R 波高の低下が認められた。ラットに 10~300 mg/kg を経口投与しても血圧に対する影響は認められなかった。

3) 摘出臓器に対する作用

摘出心房(モルモット)の心拍数、心収縮力の抑制、摘出回腸(モルモット、ウサギ)、摘出子宮(ラット)の自動運動の停止、抑制が認められた。

4) 腎機能に及ぼす影響

300 mg/kg の大量経口投与により、尿量の低下が認められた(ラット)。

5) 血液に対する作用

血液凝固時間、出血時間には影響を及ぼさないが、ウサギ、ヒトの洗浄赤血球に対して 20  $\mu$ g/mL 以上で溶血作用が認められた。

6) 局所麻酔作用

モルモットに対して 0.3% 溶液を点眼すると充血、流涙がみられたが、角膜反射の消失はみられなかった。

(4) 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>6)</sup>

| 動物種         | 投与経路 | 性 | LD <sub>50</sub> (mg/kg) |
|-------------|------|---|--------------------------|
| Wistar 系ラット | p.o. | ♂ | > 6000                   |
|             |      | ♀ | > 6000                   |
|             | i.p. | ♂ | 102                      |
|             |      | ♀ | 114                      |

経口投与での死亡は 24 時間以内におこり、投与 20 分後より約 12 時間持続する軟



便・下痢状態を示した。腹腔内投与では、ダメージが比較的長時間に及び、衰弱死亡する例が7日目まで続き、腹部膨満、眼瞼下垂、下痢、肛門周囲の汚れ、立毛、体重減少等が用量依存的に観察された。

## (2) 反復投与毒性試験<sup>6, 15, 16)</sup>

Wistar系ラット(雌雄)に100、300、600 mg/kgを1ヵ月間強制経口投与したところ、300 mg/kg以上の投与群で軟便・下痢症状と体重増加抑制が認められた。血清生化学的検査において、投与全群で肝機能関連項目の変化、また、病理組織学的所見では、300 mg/kg以上の投与群で肝に用量依存的な変化(胆管増生、グリソン鞘の細胞浸潤、肝実質の壊死)が認められ、その程度及び頻度は雌の方が反応性が強かった。

Wistar系ラット(雌雄)に9.0、21.7、52.1、125、300 mg/kgを3ヵ月間強制経口投与したところ、投与全群で軟便・下痢が散発的にみられ、300 mg/kg群の雄で体重増加抑制が認められた。血清生化学的検査において、投与全群で肝機能への影響が示唆された。病理組織学的所見では、胆管増生、肝細胞壊死、限局性細胞浸潤が125 mg/kg以上の群で認められた。最大無作用量は雄で52.1 mg/kg、雌で21.7 mg/kgと推定された。

Wistar系ラット(雌雄)に9.0、21.7、52.1、125、300 mg/kgの6ヵ月の強制経口投与試験及び3ヵ月の回復試験を行った。投与期間中、投与全群で一般症状として下痢・軟便が散発的にみられた。

雄では300 mg/kg投与群で、体重増加抑制の傾向が観察された。回復試験で対照群と同様の体重増加がみられ、特異的な体重増加抑制作用は認められなかった。

また、血清生化学的検査では300 mg/kg投与群で雌雄ともにAl-P、GPT、 $\gamma$ -GTP、LAP、ZTTが高値を示したが、回復試験でいずれも正常に回復した。

300 mg/kg投与群の雌雄において肝の病理学的所見でみられた胆管増生、実質細胞壊死、うっ血、細胞浸潤等の変化は、回復期後、縮小されたが完全に回復するまでには至らなかった。

雌雄の52.1 mg/kg投与群、125 mg/kg投与群で少数例ながらも病理学的所見で異常がみられた。

## (3) 生殖発生毒性試験<sup>17, 18)</sup>

SD系ラットの胎仔器官形成期(妊娠7~17日)、周産期及び授乳期(妊娠17日目から分娩後21日目まで)に40、120、360 mg/kgを経口投与した。胎仔器官形成期の360 mg/kg投与群で体重増加抑制が認められた。また、120 mg/kg投与群、360 mg/kg投与群の肝臓の相対重量の増加がみられた。胎仔観察において、360 mg/kg投与群で椎弓の欠損・不全がやや高率であったが、発症頻度に対照群との差はなかった。その他、胎仔の外形、内臓異常、骨格奇形はみられなかった。仔の成長、発達(体重・分化状態・行動)に異常はなく、次世代動物の生殖能力(交尾率、妊娠成立、妊娠中の体重増加)に異常はなく、分娩、胎仔への影響もみられなかった。

周産期及び授乳期投与試験においては、360 mg/kg投与群で母体の体重増加抑制が

わずかにみられた。母体の分娩・哺育、次世代の成長・発達・行動・生殖能力、次々世代への影響は認められなかった。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 抗原性

ウサギ及びモルモットを用いて検討したが、抗原性は認められず、ケノデオキシコール酸の抗原性はきわめて低いものと考えられた。

##### 2) 遺伝原性

マウスの小核試験及び微生物を用いた変異原性試験(AMES 試験)においてケノデオキシコール酸はいずれも陰性であり、突然変異原性を認めなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年間

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 14. 適応上の注意」を参照)  
くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

|           |            |
|-----------|------------|
| 規格：125 mg | 1 カプセル     |
| 包装：(PTP)  | 10 カプセル×10 |
|           | 10 カプセル×50 |

### 7. 容器の材質

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：ウルソデオキシコール酸

### 9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2006年3月3日（販売名変更による）

承認番号：21800AMX10382000

※チノカプセル「フジモト」（旧販売名）承認年月日：1983年5月27日

承認番号：(58AM)第452号

11. 薬価基準収載年月日

2006年6月9日

12. 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

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1990年9月5日

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 包装規格                         | HOT 番号        | 厚生労働省<br>薬価基準収載<br>医薬品コード | レセプト<br>電算コード |
|------------------------------|---------------|---------------------------|---------------|
| PTP 100 カプセル<br>(10 カプセル×10) | 1049602010103 | 2362003M2031              | 620003576     |
| PTP 500 カプセル<br>(10 カプセル×50) | 1049602010104 |                           |               |

17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 中山 文夫 他 : Chenodiol (Chenodeoxycholic acid)の胆石溶解における臨床評価  
—多施設二重盲検試験による Ursodeoxycholic acid との比較— . 肝胆膵, 6(1)  
163-175, 1983
- 2) Maurizio Ponz De Leon, et al. : The effect of chenodeoxycholic acid (CDCA) on  
cholesterol absorption. Gastroenterology, 77, 223-230, 1979
- 3) 藤本製薬株式会社 : チノカプセル臨床報告集計(社内資料)
- 4) 茂在 俊光 他 : Chenodeoxycholic acid (CDCA)の研究 —in vitro におけるコレステ  
ロール系胆石溶解能の検討— . 薬理と治療, 6(5), 1359-1364, 1978
- 5) 大出 博功 他 : 実験的胆石生成ハムスターに対する Chenodeoxycholic acid の作用.  
薬理と治療, 10(7), 3879-3886, 1982
- 6) 大出 博功 他 : Chenodeoxycholic acid (CDCA)の安全性に関する研究 —ラットに  
おける急性・亜急性毒性試験— . 薬理と治療, 6(5), 1338-1358, 1978
- 7) L. J. Schoenfield, et al. : Induced alterations in the rate-limiting enzymes of  
hepatic cholesterol and bile acid synthesis in the hamster. J. Lab. Clin. Med.,  
82(6), 858-868, 1973
- 8) G. P. Van B. Henegouwen, et al. : Pharmacology of chenodeoxycholic acid. II.  
Absorption and metabolism. Gastroenterology, 73, 300-309, 1977
- 9) 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, 15(4), 583-595, 1978
- 10) R. G. Danzinger, et al. : Effect of oral chenodeoxycholic acid on bile acid kinetics  
and biliary lipid composition in women with cholelithiasis. J. Clin. Invest., 52,  
2809-2821, 1973
- 11) A. Stiehl, et al. : Increased sulfation of lithocholate in patients with cholesterol  
gall-stones during chenodeoxycholate treatment. Digestion, 12, 105-110, 1975
- 12) L. Pedersen, et al. : Hepatic morphology and bile acid composition of bile and  
urine during chenodeoxycholic acid therapy for radiolucent gallstones. Scand.  
J. Gastroent., 11, 385-389, 1976
- 13) A. K. Palmer, et al. : Pathological changes in the rhesus fetus associated with  
the oral administration of chenodeoxycholic acid. Toxicology, 2, 239-246, 1974
- 14) C. K. McSherry, et al. : Chenodeoxycholic acid induced liver injury in pregnant  
and neonatal baboons. Ann. Surg., 184(4), 490-498, 1976
- 15) 北尾 勉 他 : Chenodeoxycholic acid の 3 ヶ月投与亜急性毒性試験 —  
Ursodeoxycholic acid との比較毒性試験— . 薬理と治療, 10(8), 4507-4527, 1982
- 16) 大出 博功 他 : Chenodeoxycholic acid, Ursodeoxycholic acid の比較慢性毒性試験  
—6 ヶ月間投薬と回復試験— . 薬理と治療, 10(8), 4529-4569, 1982
- 17) 北尾 勉 他 : Chenodeoxycholic acid のラットにおける生殖性試験 —胎仔の器官形  
成期投与試験— . 薬理と治療, 10(7), 3887-3892, 1982

- 18) 北尾 勉 他 : Chenodeoxycholic acid のラットにおける生殖性試験 —胎仔の器官形成期投与における次世代に及ぼす影響— . 薬理と治療, 10(7), 3893-3901, 1982

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## 3. 文献請求先

引用文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

藤本製薬株式会社 医薬学術部

〒580-8503 大阪府松原市西大塚 1 丁目 3 番 40 号

TEL : 0120-225-591 FAX : 0120-116-026

## XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当資料なし

## XIII. 備考



