

# 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

肝・胆・消化機能改善剤

日本薬局方 ウルソデオキシコール酸錠

**ウルソ<sup>®</sup>錠50mg**

**ウルソ<sup>®</sup>錠100mg**

日本薬局方 ウルソデオキシコール酸顆粒

**ウルソ<sup>®</sup>顆粒5%**

**URSO<sup>®</sup> tablets, granules 5%**

剤形	素錠（ウルソ錠 50mg, ウルソ錠 100mg） 顆粒（ウルソ顆粒 5%）	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	ウルソ錠 50mg：1錠中 日局ウルソデオキシコール酸 50mg 含有 ウルソ錠 100mg：1錠中 日局ウルソデオキシコール酸 100mg 含有 ウルソ顆粒 5%：1g 中 日局ウルソデオキシコール酸 50mg 含有	
一般名	和名：ウルソデオキシコール酸 洋名：Ursodeoxycholic acid	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	ウルソ錠 50mg	承認年月日：2004年1月19日 （販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2004年7月9日 （変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1962年7月10日
	ウルソ錠 100mg	承認年月日：2004年1月19日 （販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2004年7月9日 （変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1981年9月1日
	ウルソ顆粒 5%	承認年月日：2004年2月2日 （販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2004年7月9日 （変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1964年6月22日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://medical.mt-pharma.co.jp/">http://medical.mt-pharma.co.jp/</a>	

本 IF は 2019 年 9 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

## 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、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 IF 記載要領 2008 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。

2008 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。
- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF 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があり、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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	25
II. 名称に関する項目	8	VII. 薬物動態に関する項目	35
1. 販売名	8	1. 血中濃度の推移・測定法	35
2. 一般名	8	2. 薬物速度論的パラメータ	36
3. 構造式又は示性式	8	3. 吸収	37
4. 分子式及び分子量	8	4. 分布	37
5. 化学名（命名法）	8	5. 代謝	38
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	9	6. 排泄	40
7. CAS 登録番号	9	7. トランスポーターに関する情報	40
III. 有効成分に関する項目	10	8. 透析等による除去率	40
1. 物理化学的性質	10	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	10	1. 警告内容とその理由	41
3. 有効成分の確認試験法	10	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	41
4. 有効成分の定量法	11	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	41
IV. 製剤に関する項目	12	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	41
1. 剤形	12	5. 慎重投与内容とその理由	41
2. 製剤の組成	12	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	41
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	13	7. 相互作用	42
4. 製剤の各種条件下における安定性	13	8. 副作用	43
5. 調製法及び溶解後の安定性	14	9. 高齢者への投与	51
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	14	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	51
7. 溶出性	14	11. 小児等への投与	51
8. 生物学的試験法	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	13. 過量投与	51
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	14. 適用上の注意	51
11. 力価	16	15. その他の注意	52
12. 混入する可能性のある夾雑物	16	16. その他	52
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16	IX. 非臨床試験に関する項目	53
14. その他	16	1. 薬理試験	53
V. 治療に関する項目	17	2. 毒性試験	53
1. 効能又は効果	17		
2. 用法及び用量	17		
3. 臨床成績	18		

X. 管理的事項に関する項目	56
1. 規制区分	56
2. 有効期間又は使用期限	56
3. 貯法・保存条件	56
4. 薬剤取扱い上の注意点	56
5. 承認条件等	56
6. 包装	56
7. 容器の材質	56
8. 同一成分・同効薬	57
9. 国際誕生年月日	57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
11. 薬価基準収載年月日	57
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	57
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	58
14. 再審査期間	58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
16. 各種コード	59
17. 保険給付上の注意	59
X I. 文献	60
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	61
X II. 参考資料	62
1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	63
X III. 備考	65
その他の関連資料	65

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

「ウルソ錠 50mg」「ウルソ錠 100mg」「ウルソ顆粒 5%」の有効成分であるウルソデオキシコール酸 (UDCA) は、日本薬局方には第 8 局より収載されている。

薬効起源は古来より用いられてきた動物性生薬「熊胆」(ユータン) であり、現在はコール酸を原料として化学的に合成している。

当社が世界に先駆けて 1962 年に「ウルソサン錠 50mg」を発売して以来、「ウルソサン錠 50mg」「ウルソ 100」「ウルソ顆粒」は肝臓、胆のう等の消化器疾患に対する有用な薬剤として臨床応用されてきた。

1978 年に「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」の効能追加、1984 年及び 1996 年に医薬品再評価を受けた。

また、1994 年 7 月に厚生労働省より「原発性胆汁性肝硬変」(PBC) に対して希少疾病用医薬品 (オーファンドラッグ) の指定を受け、1999 年 6 月「ウルソサン錠 50mg」「ウルソ 100」の効能・効果に「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」が追加された。

平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき、2004 年 1 月「ウルソ錠 50mg」「ウルソ錠 100mg」、同年 2 月「ウルソ顆粒 5%」として再承認され、同年 7 月に変更銘柄名にて薬価収載された。

2007 年 3 月「ウルソ錠 50mg」「ウルソ錠 100mg」の効能・効果に「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」が追加された。

なお、1999 年 6 月に効能追加された「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」については、1,537 例の特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) を実施し、2009 年 9 月に再審査申請を行った。その結果、2010 年 6 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。

UDCA 製剤はわが国で医薬品として開発されたものであるが、現在では世界の約 30 ヶ国で市販されている。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 慢性肝疾患における肝機能を改善する。

(2) C 型慢性肝疾患における肝機能を改善する。

(ウルソ顆粒 5%は、「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有していない。)

(3) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) における肝機能を改善する。

(ウルソ顆粒 5%は、「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有していない。)

(4) 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石を溶解する。

(5) 小腸切除後の消化不良を改善する。

(6) 副作用

原発性胆汁性肝硬変、C 型慢性肝疾患を除く疾患

5,807 例中 182 例 (3.13%) 222 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 111 件 (1.91%)、悪心 16 件 (0.28%)、痒痒 10 件 (0.17%)、AST (GOT) 上昇 8 件 (0.14%)、ALT (GPT) 上昇 8 件 (0.14%) 等であった。(1996 年再評価結果通知時、ウルソ顆粒の成績を含む)

**原発性胆汁性肝硬変****<承認時までの試験>**

92 例中 10 例 (10.87%) 12 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 2 件 (2.17%), 癢痒 2 件 (2.17%), 発疹 2 件 (2.17%) 等であった。(効能追加承認時)

**<長期使用に関する特別調査>**

1,462 例中 148 例 (10.12%) 253 件の副作用が報告されている。本剤投与期間別に集計した結果, 報告された副作用は「1 年以内」1,461 例中 84 例 (5.75%) 125 件, 「1 年~2 年以内」1,287 例中 42 例 (3.26%) 54 件, 「2 年~3 年以内」1,171 例中 21 例 (1.79%) 28 件, 「3 年~4 年以内」998 例中 18 例 (1.80%) 24 件, 「4 年~」789 例中 18 例 (2.28%) 22 件であった。主な副作用は下痢 11 件, 癢痒 10 件等であった。(再審査終了時)

**C 型慢性肝疾患****<承認時までの試験>**

596 例中 144 例 (24.16%) 233 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 41 件 (6.88%), 軟便 21 件 (3.52%), 便秘 15 件 (2.52%), 癢痒 12 件 (2.01%) 等であった。(効能追加承認時)

**< C 型慢性肝疾患に対する使用実態下における安全性及び有効性に関する調査>**

1,923 例中 47 例 (2.44%) 54 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 9 件 (0.47%), 便秘 5 件 (0.26%), 腹部膨満 4 件 (0.21%), 胃不快感 4 件 (0.21%), 癢痒 3 件 (0.16%) 等であった。

なお, 重大な副作用として, 間質性肺炎があらわれることがある。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名：

ウルソ錠 50mg  
ウルソ錠 100mg  
ウルソ顆粒 5%

(2) 洋名：

URSO tablets 50mg  
URSO tablets 100mg  
URSO granules 5%

(3) 名称の由来：

ラテン語のウルサス「熊」より命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

ウルソデオキシコール酸（JAN）

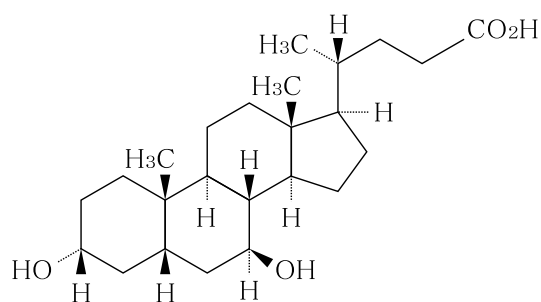
(2) 洋名（命名法）：

Ursodeoxycholic Acid（JAN, INN）

(3) ステム：

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>

分子量：392.57

### 5. 化学名（命名法）

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



6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

- ・ 別名 : ursodiol (USAN)
- ・ 略号 : UDCA
- ・ 記号番号 : UR-PBC  
「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」の効能・効果追加承認時の治験番号
- ・ 記号番号 : MT-711  
「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能・効果追加承認時の開発記号

7. CAS 登録番号

128-13-2 (ursodiol)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状：

白色の結晶又は粉末で、味は苦い。

##### (2) 溶解性：

溶媒	日本薬局方の表現
メタノール	溶けやすい
エタノール (99.5)	溶けやすい
酢酸 (100)	溶けやすい
水	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性：

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

融点：201～205℃

##### (5) 酸塩基解離定数：

pKa：4.63（カルボキシル基，滴定法）

##### (6) 分配係数：

1-オクタノールに対する分配係数（logP）は次の通りである。

pH	logP
7.0	0.4
9.0	0.4

$P = (1\text{-オクタノール相における濃度}) / (\text{水相における濃度})$

##### (7) その他の主な示性値：

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+59.0～+62.0°（乾燥後，1.0g，エタノール（99.5），25mL，100mm）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃，60%RH	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	3年	規格内
加速試験	40℃，75%RH	ポリエチレン袋＋ ファイバードラム	6ヵ月	規格内

測定項目：性状，確認試験，旋光度，融点，純度試験，乾燥減量，強熱残分，定量法

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「ウルソデオキシコール酸」の確認試験による。

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法

日局「ウルソデオキシコール酸」の定量法による。  
電位差滴定法 (0.1mol/L 水酸化ナトリウム液)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

	ウルソ錠 50mg	ウルソ錠 100mg
有効成分 (1錠中)	日局 ウルソデオキシコール酸 50mg	日局 ウルソデオキシコール酸 100mg
性状・剤形	白色・においなし・味は苦い・素錠	白色・においなし・味は苦い・素錠 (割線入り)
外形		
規格	直径 (mm) 6.0 厚さ (mm) 約 2.4 重量 (mg) 75	直径 (mm) 8.0 厚さ (mm) 約 2.7 重量 (mg) 150

	ウルソ顆粒 5%
有効成分 (1g 中)	日局 ウルソデオキシコール酸 50mg
性状・剤形	白色・においなし・味は苦い・顆粒

#### (2) 製剤の物性 :

	硬度 (平均値) (kg f) 測定機: 富山産業錠剤硬度計 測定方法: 縦方向
ウルソ錠 50mg	8.8
ウルソ錠 100mg	10.6

	粒度分布 (平均値) (%)	安息角 (°)
ウルソ顆粒 5%	1700 $\mu$ m	0
	840 $\mu$ m	0
	500 $\mu$ m	2
	355 $\mu$ m	91
	42 $\mu$ m	7
		32~35

#### (3) 識別コード :

	識別コード	表示部位
ウルソ錠 50mg		錠剤
ウルソ錠 100mg		錠剤

#### (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 :

ウルソ錠 50mg : 1錠中 日局ウルソデオキシコール酸 50mg 含有  
 ウルソ錠 100mg : 1錠中 日局ウルソデオキシコール酸 100mg 含有  
 ウルソ顆粒 5% : 1g 中 日局ウルソデオキシコール酸 50mg 含有

## (2) 添加物：

- ・ウルソ錠 50mg・ウルソ錠 100mg  
ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，セルロース，トウモロコシデンプン，カルメロースカルシウム，軽質無水ケイ酸
- ・ウルソ顆粒 5%  
乳糖水和物，バレイショデンプン，カルメロースナトリウム

## (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

<錠 50mg>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃，60%RH	PTP + 紙箱*1	5年	規格内
		ポリエチレン瓶 + 紙箱*2	5年6ヵ月	規格内
加速試験	40℃，75%RH	PTP + 紙箱*3	6ヵ月	規格内
		ポリエチレン瓶 + 紙箱*2	6ヵ月	規格内

\*1.測定項目：性状，確認試験，質量偏差試験，溶出性，定量法

参考測定項目：色差，硬度

\*2.測定項目：性状，平均質量，定量法

参考測定項目：色差，崩壊試験

\*3.測定項目：性状，平均質量，溶出性，定量法

参考測定項目：色差，硬度

<錠 100mg>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃，60%RH	PTP + 紙箱*1	5年	規格内
		ポリエチレン瓶 + 紙箱*2	5年6ヵ月	規格内
加速試験	40℃，75%RH	PTP + 紙箱*3	6ヵ月	規格内
		ポリエチレン瓶 + 紙箱*2	6ヵ月	規格内

\*1.測定項目：性状，確認試験，質量偏差試験，溶出性，定量法

参考測定項目：色差，硬度

\*2.測定項目：性状，平均質量，定量法

参考測定項目：色差，崩壊試験

\*3.測定項目：性状，平均質量，溶出性，定量法

参考測定項目：色差，硬度

<顆粒 5%>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃，60%RH	アルミニウム袋 + 紙箱*1	5年	規格内
		アルミニウム袋 開封*2	12ヵ月	規格内
加速試験	40℃，75%RH	アルミニウム袋 + 紙箱*1	6ヵ月	規格内
		アルミニウム袋 開封*2	6ヵ月	規格内

#### IV. 製剤に関する項目

- \*1.測定項目：性状，定量法  
参考測定項目：色差，崩壊試験
- \*2.測定項目：性状，溶出性，定量法  
参考測定項目：粒度，色差

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

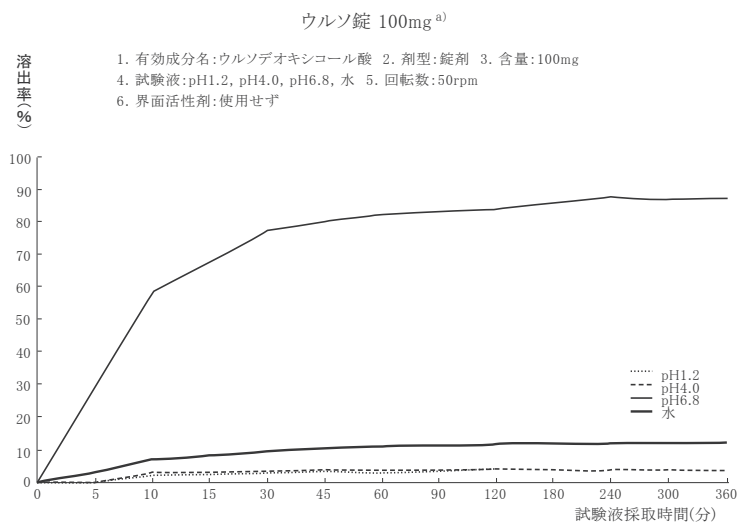
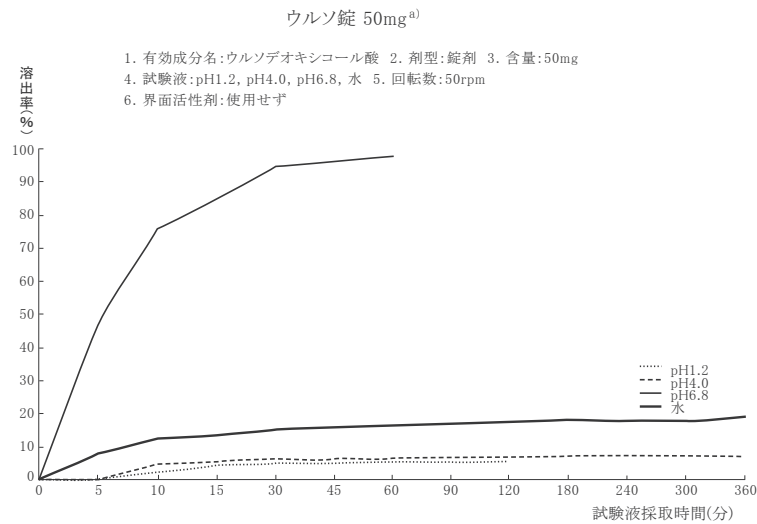
該当しない

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

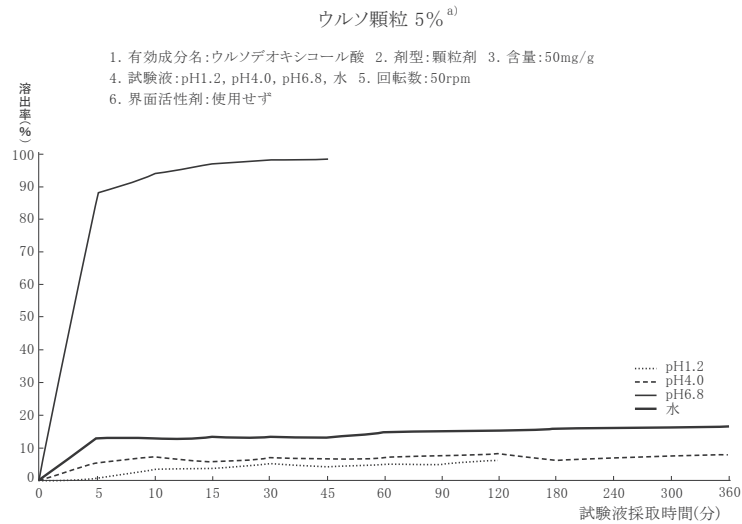
該当しない

#### 7. 溶出性

錠：日局「ウルソデオキシコール酸錠」の溶出性による。すなわち，試験液に溶出試験第2液 900mL を用い，パドル法により，毎分 50 回転で試験を行うとき，50mg 錠の 30 分間の溶出率は 80%以上であり，100mg 錠の 45 分間の溶出率は 70%以上である。



顆粒：日局「ウルソデオキシコール酸顆粒」の溶出性による。すなわち、試験液に溶出試験第2液 900mLを用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 80%以上である。



## 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

- 錠 50mg, 錠 100mg

日局「ウルソデオキシコール酸錠」の確認試験による。

薄層クロマトグラフィー

- 顆粒 5%

日局「ウルソデオキシコール酸顆粒」の確認試験による。

薄層クロマトグラフィー

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

- 錠 50mg, 錠 100mg

日局「ウルソデオキシコール酸錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

内標準溶液：安息香酸エチルの薄めたメタノール（4→5）溶液（7→200000）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

- 顆粒 5%

日局「ウルソデオキシコール酸顆粒」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

内標準溶液：安息香酸エチルの薄めたメタノール（4→5）溶液（7→200000）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

#### IV. 製剤に関する項目

---

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

## 2. 用法及び用量

ウルソ錠 50mg, ウルソ錠 100mg, ウルソ顆粒 5%

効能・効果	用法・用量
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下記疾患における利胆 胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患</li> <li>・ 慢性肝疾患における肝機能の改善</li> <li>・ 下記疾患における消化不良 小腸切除後遺症, 炎症性小腸疾患</li> </ul>	ウルソデオキシコール酸として, 通常, 成人 1 回 50mg を 1 日 3 回経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解</li> </ul>	外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解には, ウルソデオキシコール酸として, 通常, 成人 1 日 600mg を 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。

ウルソ錠 50mg, ウルソ錠 100mg

効能・効果	用法・用量
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善</li> </ul>	原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善には, ウルソデオキシコール酸として, 通常, 成人 1 日 600mg を 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。増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg とする。
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ C 型慢性肝疾患における肝機能の改善</li> </ul>	C 型慢性肝疾患における肝機能の改善には, ウルソデオキシコール酸として, 通常, 成人 1 日 600mg を 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。増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg とする。

## &lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;

原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善：

- ・ 硬変期で高度の黄疸のある患者に投与する場合は, 症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。血清ビリルビン値の上昇等がみられた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

C 型慢性肝疾患における肝機能の改善：

- ・ C 型慢性肝疾患においては, まずウイルス排除療法を考慮することが望ましい。本薬にはウイルス排除作用はなく, 現時点では C 型慢性肝疾患の長期予後に対する肝機能改善の影響は明らかではないため, ウイルス排除のためのインターフェロン治療無効例若しくはインターフェロン治療が適用できない患者に対して本薬の投与を考慮すること。
- ・ 非代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性は確立していない。高度の黄疸のある患者に投与する場合は, 症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。血清ビリルビン値の上昇等がみられた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## V. 治療に関する項目

### <解説>

原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善：

- ・ 原発性胆汁性肝硬変に対する開発治験において、肝硬変期（組織学的ステージⅣ期）症例及び血清総ビリルビン値 5mg/dL 以上の高度黄疸症例を対象から除外した。したがって、これらの症例に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないことから、注意を喚起するために設定した。

C 型慢性肝疾患における肝機能の改善：

- ・ C 型慢性肝疾患に対しては、「抗ウイルス療法」と「肝庇護療法」が推奨されているが、現在、日本肝臓学会や厚生労働省研究班では、治療検討時においてインターフェロン製剤による抗ウイルス療法を第一選択として、優先して考慮すべきとされていることから、まずウイルス排除療法を考慮する旨を記載した。
- ・ 非代償性肝硬変患者については、臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認されておらず、高度の黄疸のある患者では、症状が悪化するおそれがあり、血清ビリルビン値の上昇等に注意が必要なことから、その旨を記載した。

### 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：

##### 1) 各種疾患に対する二重盲検試験による臨床成績

##### ① 慢性肝疾患における肝機能の改善効果<sup>1)</sup>

投与量	例数	投与期間	効果
150mg/日 v.s. Placebo	20  19	4 週	4 週間後の AST (GOT), ALT (GPT), LDH 値はプラセボ投与群に比し、有意に低下した (p < 0.01, t 検定)。

1) 宮地一馬 他：臨床と研究 1976；53 (5)：1395-1403

##### ② 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善効果<sup>2)</sup>

投与量	例数	投与期間	効果
150mg/日 v.s. 600mg/日	22  25	24 週	改善率：22.7% v.s. (p = 0.0000, U-検定) 92.0%

2) 戸田剛太郎 他：肝胆膵 1998；37 (3)：443-460

注) 「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」に対して本剤の承認されている用量は通常、1 日 600mg (分3) であり、増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg である。

「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有している製品はウルソ錠 50mg、ウルソ錠 100mg である。

③胆道系疾患の自覚症状に対する改善効果<sup>3)</sup>

自覚症状	例数	投与方法	効果改善率	Wilcoxon 符号つき順位検定 <sup>注)</sup>
右季肋部痛	21	150mg/日投与群と Placebo 投与群で 2週ずつの cross-over	81.0%	$t=3.745^{**}$
心窩部痛	11		72.7%	$t=1.739^{(*)}$
背部痛	19		31.6%	$t=2.251^*$
膨満感	15		60.0%	N.S.
食欲不振	9		66.7%	$t=2.251^*$

\*\* :  $p < 0.01$ , \* :  $p < 0.05$ , ( \* ) :  $p < 0.1$

3) 戸田安士 他：基礎と臨床 1976 ; 10 ( 1 ) : 103-119

注) 判定方法：4段階の評定尺度（3：症状が高度，2：中等度，1：軽度，0：症状がない）を用いて評定し，Placebo 投与群と本剤投与群の評定尺度を症例毎に比較し，差（プラセボ群-本剤投与群）が1以上を改善，0を不変，-1以下を悪化として，症状毎に Wilcoxon 符号つき順位検定を行った。

④胆のう切除後症候群の自覚症状に対する改善効果<sup>3)</sup>

自覚症状	例数	投与方法	効果改善率	Wilcoxon 符号つき順位検定 <sup>注)</sup>
右季肋部痛	10	150mg/日投与群と Placebo 投与群で 2週ずつの cross-over	60.0%	$t=2.333^*$
心窩部痛	6		83.3%	$t=2.070$
背部痛	8		25.0%	N.S.
膨満感	6		50.0%	N.S.
食欲不振	2		0%	N.S.

\* :  $p < 0.05$

3) 戸田安士 他：基礎と臨床 1976 ; 10 ( 1 ) : 103-119

注) 判定方法：4段階の評定尺度（3：症状が高度，2：中等度，1：軽度，0：症状がない）を用いて評定し，Placebo 投与群と本剤投与群の評定尺度を症例毎に比較し，差（プラセボ群-本剤投与群）が1以上を改善，0を不変，-1以下を悪化として，症状毎に Wilcoxon 符号つき順位検定を行った。

⑤コレステロール系胆石※溶解に関する臨床効果<sup>4)</sup>

投与量	例数	投与期間 (月)	溶解効果				溶解率
			消失	縮小・減少	不変	増加・増大	
600mg/日	29(5)	6~12	7	3	19(5)	0	34.5%
150mg/日	23(7)		2	2(1)	19(6)	0	17.4%
Placebo	20(5)		1	0	18(4)	1(1)	5.0%

( ) 内はその症例数のうち，石灰化のある症例数

4) 芦沢真六 他：医学のあゆみ 1977 ; 101 ( 13 ) : 922-936

注) 「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」に対して本剤の承認されている1日用量は600mg (分3) である。

※胆石溶解に関する本剤の承認されている効能・効果は「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」である。

## V. 治療に関する項目

### ⑥ C型慢性肝疾患に関する臨床成績<sup>5)</sup>

投与群	C型慢性肝炎患者におけるALT(GPT)変化率 (%)						
	例数	投与期間	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
150mg/日	195	24週	-8.13	47.43	-80.7	-15.3	375.9
600mg/日	198		-23.85	30.94	-88.3	-29.15	95.2
900mg/日	193		-14.99	133.07	-81.4	-36.2	1696.9
投与群	副作用発現頻度						
	例数	副作用発現症例数	副作用発現症例数率				
150mg/日	199	36	18.1%				
600mg/日	200	43	21.5%				
900mg/日	197	35	17.8%				

5) Omata, M. et al. : Gut 2007 ; 56 (12) : 1747-1753

「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有している製品はウルソ錠50mg, ウルソ錠100mgである。

### 2) 長期投与試験

#### ① 原発性胆汁性肝硬変についての長期投与試験成績<sup>6)</sup>

投与量	例数	投与期間	効果改善率
600mg/日	33	48~132週	81.8%

6) 戸田剛太郎 他 : 医学と薬学 1999 ; 41 (4) : 609-633

「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有している製品はウルソ錠50mg, ウルソ錠100mgである。

#### ② C型慢性肝疾患についての長期投与試験成績<sup>7)</sup>

C型慢性肝炎患者におけるALT(GPT)変化率 (%)						
例数	投与期間	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
257	1年以上	-32.79	42.57	-94.5	-43.4	224.6

7) 田辺三菱製薬(株) : MT-711 (ウルソデオキシコール酸) のC型慢性肝炎に対する長期投与試験 (社内資料)

「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有している製品はウルソ錠50mg, ウルソ錠100mgである。

### (3) 臨床薬理試験<sup>8)</sup> :

健康成人6名に対してウルソ錠100mgをウルソデオキシコール酸として200mg単回経口投与した結果、本剤に起因すると考えられる自・他覚所見は認められなかった。また、健康成人6名に対して1回400mgを1日3回7日間反復経口投与(1, 7日目の初回投与は絶食下, 7日目は朝1回のみ投与)した結果、3例に軽度の腹痛, 下痢(一過性)が観察された。その他、特記すべき異常所見は認められなかった。

8) 永松信哉 他 : 薬理と治療 1997 ; 25 (6) : 1637-1651

注) 本剤の承認された1日用量は150mg(分3)又は600mg(分3)である。

なお、「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」及び「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」に対して増量する場合の1日最大投与量は900mgである。

(4) 探索的試験：

1) 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解<sup>9)</sup>

21施設において胆石症患者 103 名を対象に、1 日投与量を 150, 300, 600, 900mg の 4 用量で 6~12 ヶ月間、オープントリアルを実施した結果、外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石溶解に関する本錠剤の至適投与量は 1 日 300~600mg であると推論した。

9) 芦沢真六 他：診療と新薬 1977；14（11）：2737-2747

注)「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」に対して承認されている 1 日用量は 600mg（分 3）である。

2) 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善<sup>2)</sup>

45 施設において原発性胆汁性肝硬変患者 82 名を対象に、1 日投与量を 150, 600, 900mg の 3 用量で 24 週間、二重盲検試験を実施した結果、本剤の原発性胆汁性肝硬変における臨床用量は、成人 1 日 600mg が妥当であると判断された。

2) 戸田剛太郎 他：肝胆膵 1998；37（3）：443-460

注)「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」に対して承認されている用量は通常、1 日 600mg（分 3）であり、増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg である。

「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有している製品はウルソ錠 50mg, ウルソ錠 100mg である。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

① 原発性胆汁性肝硬変<sup>6)</sup>

45 施設において原発性胆汁性肝硬変患者 66 名を対象に、ウルソ錠 100mg をウルソデオキシコール酸として 1 回 200 又は 300mg 1 日 3 回毎食後経口投与し、600mg/日投与群と 900mg/日投与群において 48 週間以上の長期投与試験を実施した。その内、安全性評価対象 64 例における副作用発現と概括安全度については次のとおりであった。

副作用発現一覧

投与量		600mg/日					900mg/日				
安全性評価対象例数		37 例					27 例				
因果関係		I	II	III	IV	計	I	II	III	IV	計
副作用発現例数		0	0	1	0	1	2	0	1	1	3
副作用発現率 (%)		0	0	2.7	0	2.7	7.4	0	3.7	3.7	11.1
副作用発現件数		0	0	1	0	1	2	0	1	1	4
副作用の種類	十二指腸潰瘍	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	下痢	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	皮膚癢痒感	0	0	0	0	0	1*	0	0	0	1*
	発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1*	1*
	機械性蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

## V. 治療に関する項目

\* : 皮膚癢痒感と発疹は同一症例での発現

(注) 因果関係 I : 関連あり II : 関連あるかもしれない

III : 関連ないともいえない IV : 関連不明

### 概括安全度

投与量	評価基準 例数 (%)	全く問題がない	やや問題がある	問題がある	重大な問題がある	合計	2 標本 Wilcoxon 検定	Fisher 検定 (全く問題がない)
		34(91.9)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)			
600mg/日	例数 (%)	34(91.9)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	37	p=0.6963	p=0.6908
900mg/日	例数 (%)	24(88.9)	3(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	27		
合計	例数 (%)	58(90.6)	6(9.4)	0(0.0)	0(0.0)	64		

6) 戸田剛太郎 他 : 医学と薬学 1999 ; 41 (4) : 609-633

注) 「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」に対して承認されている用量は通常、1日600mg (分3) であり、増量する場合の1日最大投与量は900mgである。

「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有している製品はウルソ錠50mg, ウルソ錠100mgである。

### ② C型慢性肝疾患<sup>7)</sup>

52施設においてC型慢性肝炎患者280例を対象に、ウルソ錠100mgを1回2錠(又は3錠)を1日3回(ウルソデオキシコール酸として600mg/日(必要に応じ900mg/日へ増量))1年以上の長期投与試験を実施した。

副作用の発現率は32.1% (90/280例)、発現件数は158件であった。主な副作用は下痢6.8% (19/280例)、便秘4.3% (12/280例)、軟便3.6% (10/280例)、発疹2.5% (7/280例)、消化不良2.1% (6/280例)、癢痒症2.1% (6/280例)であった。

7) 田辺三菱製薬(株) : MT-711 (ウルソデオキシコール酸) のC型慢性肝炎に対する長期投与試験(社内資料)

「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有している製品はウルソ錠50mg, ウルソ錠100mgである。

### 4) 患者・病態別試験 :

該当資料なし

### (6) 治療的使用 :

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) :

##### ① 原発性胆汁性肝硬変

< 特定使用成績調査 >

長期使用に関する調査

原発性胆汁性肝硬変患者における安全性、有効性を検討する目的で、3~5年の長期使用例について調査を行った。

##### a) 安全性

収集した1,537例のうち1,462例を安全性解析対象症例とした(安全性集計解析対象除外症例75例)。

全調査期間を通じた副作用発現症例率は累計で10.12% (148/1,462例)であり、承認時の臨床試験での副作用発現症例率10.87% (10/92例)を上回ることはなかった。

本剤投与期間別の副作用発現症例率は、1年以内が5.75%（84/1,461例）、1年超～2年以内が3.26%（42/1,287例）、2年超～3年以内が1.79%（21/1,171例）、3年超～4年以内が1.80%（18/998例）、4年超が2.28%（18/789例）であり、経時的に増加する傾向は認められなかった。副作用の種類別では、投与開始後の1年以内と比較して、1年以降に発現件数が増加傾向を示した副作用はなく、また、本剤の長期使用により特異的に発現した副作用もなかった。副作用の詳細については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照。

#### b) 有効性

収集した1,537例のうち1,327例を有効性解析対象症例とした（安全性集計解析対象除外の75例及び有効性集計解析対象除外の135例を除いた）。

最終評価時点での肝機能検査値項目別改善度を指標とした有効率（著明改善＋改善の割合）は、Al-Pが59.6%（681/1,143例）、 $\gamma$ -GTPが88.0%（1,118/1,270例）、ASTが69.5%（680/978例）、ALTが79.3%（699/881例）、T-Bilが32.6%（78/239例）であり、最終評価時点での肝機能検査所見改善度及び全般改善度を指標とした有効率はそれぞれ74.6%（979/1,312例）及び72.3%（946/1,309例）であった。最終評価時点の各改善度を指標とした有効率は開発時の長期投与試験と比べて問題となるような大きな違いはなかった。

また、肝機能検査値項目別改善度、肝機能検査所見改善度及び全般改善度を指標とした有効率は、投与開始から2.5年後にかけて漸増し、その後5年後までは大きな変動はなかった。

「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有している製品はウルソ錠50mg、ウルソ錠100mgである。

### ② C型慢性肝疾患

C型慢性肝疾患に対する使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的とした調査を実施した。なお、「900mg/日投与時\*1の安全性」及び「代償性肝硬変患者\*2に対する安全性及び有効性」を重点調査事項とした。

\*1. 少なくとも1日以上、900mg/日投与が行われた症例

\*2. ①F4患者：肝硬変診療ガイドラインを参考とし、肝組織学的検査の新犬山分類（線維化）での判定が「F4」の症例で、かつ非代償性肝硬変ではない症例、②病態検査による肝硬変患者：医師が肝硬変の判定として調査票に記載した以下の項目のいずれか1つでも満たす症例で、かつ非代償性肝硬変ではない症例

1：新犬山分類（線維化）の判定が「F4」

2：腹腔鏡検査で肝硬変と判定

3：画像検査（超音波、CT、MRI等）で肝硬変と判定

#### a) 安全性

収集した2,024例のうち1,923例を安全性解析対象症例とした（安全性解析対象除外症例101例）。

副作用発現症例率は2.44%（47/1,923例）であった。副作用の種類を器官別大分類別にみると、「胃腸障害」が1.56%（30/1,923例）と最も多かった。主な副作用は「下痢」0.47%（9例）、「便秘」0.26%（5例）、「腹部膨満」0.21%（4例）であった。副作用の詳細については、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照。

## V. 治療に関する項目

### <ウルソ錠 900mg/日投与時の安全性>

900mg/日投与症例（202例）における副作用発現症例率は0.99%（2/202例）であり、900mg/日投与をしなかった症例（1,721例）の副作用発現症例率2.44%（42/1,721例）を上回ることはなかった。

### <代償性肝硬変患者に対する安全性>

F4患者で、かつ非代償性肝硬変でない症例（36例）及び病態検査による肝硬変患者で、かつ非代償性肝硬変でない症例（368例）における副作用発現症例率は各々2.78%（1/36例）及び3.26%（12/368例）であり、C型慢性肝疾患患者（1,885例：安全性解析対象症例から非代償性肝硬変患者を除いた症例）での副作用発現症例率2.44%（46/1,885例）と同程度であった。

### b) 有効性

収集した2,024例のうち1,866例を有効性解析対象症例とした（安全性解析対象除外の101例及び有効性解析対象除外の57例を除いた）。

肝機能検査値の経時的な推移について、各時点における投与開始前値に対する変化率を指標として有効性を検討した結果、ALT変化率、AST変化率及びγ-GTP変化率は、投与開始から1ないし3ヵ月後にかけて低下を示し、それ以降もその状態が持続した〔投与開始前値に対する投与後12ヵ月の変化率（中央値）：ALT -31.2%、AST -23.5%、γ-GTP -30.7%〕。一方、ALP及び総ビリルビンは観察期間を通じて大きな変動を示さなかった。

### <代償性肝硬変患者に対する有効性>

F4患者及び病態検査による肝硬変患者で、かつ非代償性肝硬変でない症例における肝機能検査値の推移はC型慢性肝疾患患者（有効性解析対象症例から非代償性肝硬変患者を除いた症例）と同様に、ALT、AST及びγ-GTPは投与開始から1ないし3ヵ月後にかけて低下を示し、それ以降もその状態が持続した。

### 肝機能検査値の改善状況

検査項目	変化率（中央値）（%）*		
	F4患者	病態検査による肝硬変患者	C型慢性肝疾患患者
ALT	-38.9	-27.9	-30.1
AST	-25.4	-21.2	-23.7
γ-GTP	-41.8	-35.6	-30.8

\* 最終評価時点（投与開始後の検査日が投与終了日に近いもの）における投与開始前値に対する変化率

「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能・効果の承認を有している製品はウルソ錠50mg、ウルソ錠100mgである。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

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

利胆薬：アネトールトリチオン，デヒドロコール酸

肝臓疾患用薬：グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤，グリチルリチン，チオプロニン

胆石溶解用薬：ケノデオキシコール酸

## 2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序<sup>10~27)</sup>：

ウルソデオキシコール酸は胆汁分泌を促進する作用（利胆作用）により胆汁うっ滞を改善する。また，投与されたウルソデオキシコール酸は肝臓において，細胞障害性の強い疎水性胆汁酸と置き換わり，その相対比率を上昇させ，疎水性胆汁酸の肝細胞障害作用を軽減する（置換効果）。さらに，ウルソデオキシコール酸はサイトカイン・ケモカイン産生抑制作用や肝臓への炎症細胞浸潤抑制作用により肝機能を改善する。そのほか，胆石溶解作用，消化吸收改善作用が知られている。

- 1) 慢性肝疾患，胆汁うっ滞性肝疾患，原発性胆汁性肝硬変，C型慢性肝疾患に対し，置換作用と利胆作用により改善する。また，サイトカイン・ケモカイン産生抑制作用や肝臓への炎症細胞浸潤抑制作用により肝機能を改善する。

置換作用とはUDCA反復投与により，腸肝循環を行う胆汁中胆汁酸組成におけるUDCAの比率が増加する現象である。その結果，UDCAが細胞障害性の強い胆汁酸（デオキシコール酸，ケノデオキシコール酸等）の作用を減弱させるという肝細胞保護作用を発揮する。また利胆作用により，細胞障害性の強い胆汁酸やビリルビンの胆汁中への排泄が促進される。

- 2) 小腸疾患や小腸切除後の消化不良は，胆汁酸量が減少する結果ミセル形成能が減弱して起こると考えられている。

本剤の反復投与は胆汁酸補充的に胆汁酸量を増加させ，ミセル形成能を正常な状態に近づけることにより消化不良を改善すると考えられている。

- 3) コレステロール系胆石に対し，胆のう胆汁中のコレステロールの不飽和化，液晶の形成によるコレステロールの可溶化，腸管におけるコレステロール吸収抑制等により胆石を溶解する。

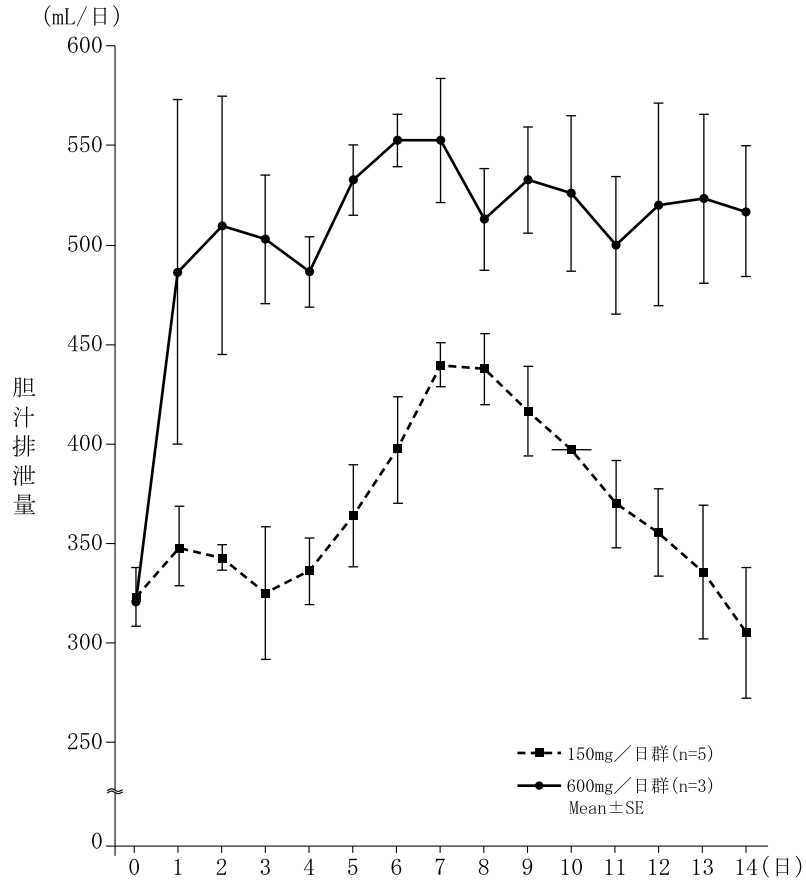
## (2) 薬効を裏付ける試験成績：

- 1) 利胆作用及び胆汁うっ滞改善作用

① 利胆作用<sup>10)</sup>（ヒト）

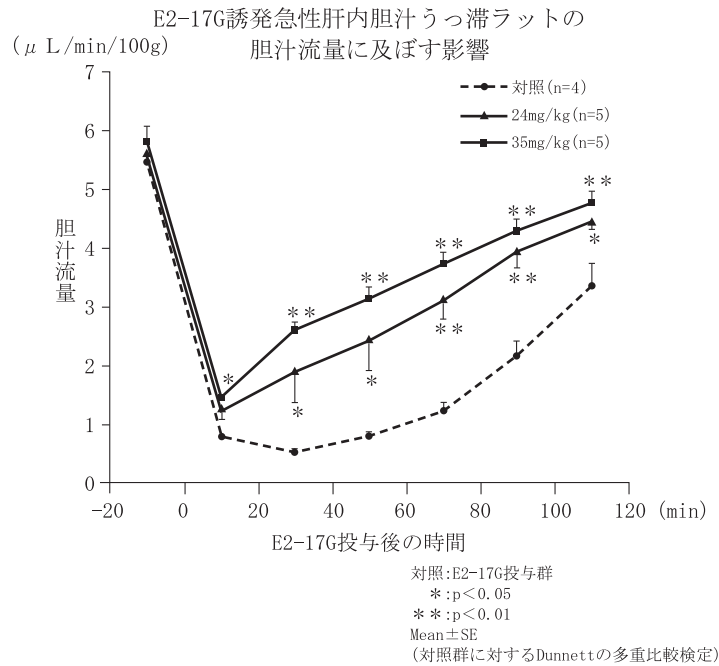
胆石摘出術後患者の総胆管にT-チューブドレナージを設置し，ウルソ錠50mgをウルソデオキシコール酸として150mg/日（5名），600mg/日（3名）14日間経口投与し肝胆汁流量に及ぼす影響を検討した。その結果，肝胆汁流量は150mg/日投与群では投与後5日目より徐々に増加し，7～8日目をピークに次第に減少したが，600mg/日投与群では投与後1日目より増量がみられ，14日間にわたって胆汁流量の増加が持続した。

VI. 薬効薬理に関する項目



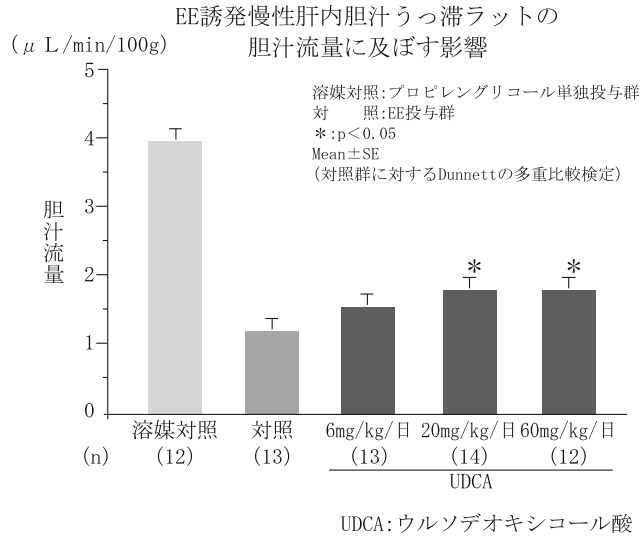
② 急性肝内胆汁うっ滞改善作用<sup>11)</sup> (ラット)

エストラジオール-17β-D-グルクロニド (E2-17G) 誘発急性肝内胆汁うっ滞ラットに、ウルソデオキシコール酸 24 及び 35mg/kg を、十二指腸内単回投与することにより、胆汁流量の減少を用量依存的に抑制した。



③ 慢性肝内胆汁うっ滞改善作用<sup>11)</sup> (ラット)

17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール (EE) 誘発慢性肝内胆汁うっ滞ラットに、ウルソデオキシコール酸 3, 10 及び 30mg/kg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したところ、胆汁流量の減少を 20mg/kg/日以上で有意に抑制した。



2) 肝機能改善作用

① 肝の摂取・排泄機能改善作用<sup>12)</sup> (ヒト)

慢性肝炎患者 9 名にウルソ錠 50mg をウルソデオキシコール酸として 150mg/日 3 ヶ月間経口投与し、その前後に <sup>99m</sup>Tc-PMT を静注し、動態解析を行ったところ、肝の摂取排泄曲線のピークタイムの有意な短縮と、肝機能における $\gamma$ -GTP の有意な改善が認められた。

またピークタイムと Al-P,  $\gamma$ -GTP, ICG15 分停滞率とは有意な正の相関を認めた。

	UDCA 投与前	UDCA 投与 3 ヶ月後
ピークタイム (min)	13.2±2.0	10.2±1.1*
Al-P (U/L)	158±64	126±23
$\gamma$ -GTP (U/L)	303±226	126±70*
AST(GOT) (U/L)	76±16	61±14
ALT(GPT) (U/L)	138±33	93±28
ICG15 分停滞率 (ICG-R15)	15.7±3.1	15.0±3.8
ICG 消失率 (ICG-K)	0.130±0.014	0.139±0.092
血中総胆汁酸 ( $\mu$ mol/L)	9.3±2.0	16.7±5.7
血中総胆汁酸中に占める UDCA の比率 (%)	7.2±2.1	31.8±3.0*

UDCA : ウルソデオキシコール酸

\* : p < 0.05  
Mean ± SE  
(n=9 [平均年齢 57±9])  
(1 標本 Wilcoxon 検定)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 相関係数

	log(Al-P)	log( $\gamma$ -GTP)	AST(GOT)	ALT(GPT)	ICG-R15	ICG-K
Ku (/min)	-0.464	-0.164	-0.185	+0.048	-0.270	+0.250
Ke (/min)	-0.662**	-0.805***	-0.111	+0.062	-0.615*	+0.565
ピークタイム (min)	+0.829***	+0.690**	+0.082	-0.111	+0.590*	-0.537

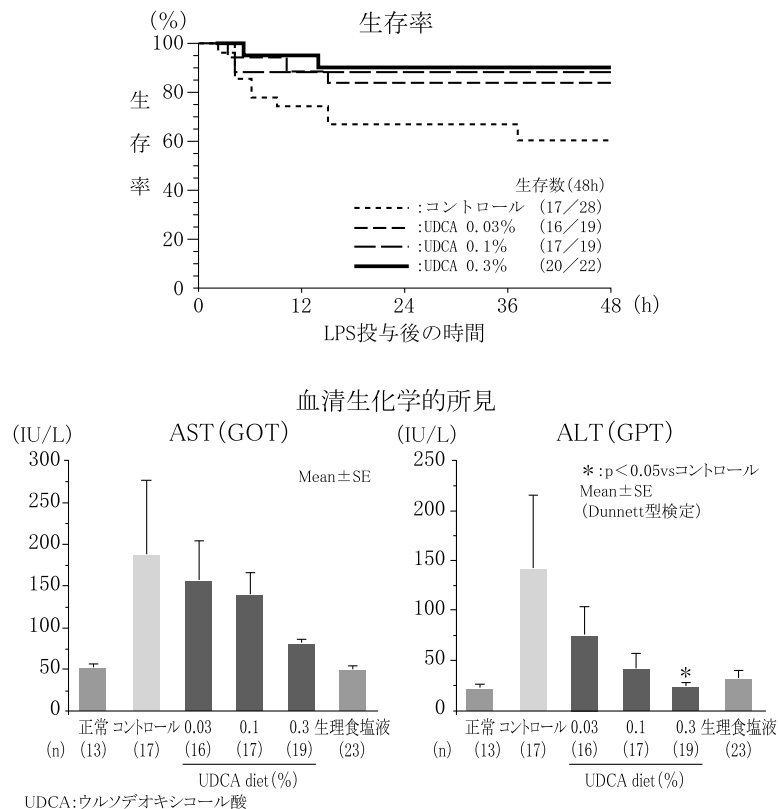
\* :  $p < 0.05$     \*\* :  $p < 0.01$     \*\*\* :  $p < 0.001$

$^{99m}\text{Tc}$ -PMT : ( $^{99m}\text{Tc}$ -N-pyridoxyl-5 methyltryptophan) 肝・胆道シンチグラフィに用いられる RI 製剤。肝との特異性が極めて高く、かつ肝より胆道へ速やかに排泄される。ピークタイム：肝摂取排泄曲線のピークに達する時間で、肝摂取率 (Ku)、肝排泄率 (Ke) によって規定される。慢性肝炎などの肝障害がある場合、ピークタイムは延長する。したがって、ピークタイムが短縮することは、肝の摂取排泄機能が改善することを意味する。

### ② 動物モデルにおける肝障害抑制作用

#### a. 自己免疫性肝炎モデルに対する作用<sup>13)</sup> (マウス)

リポポリサッカライド (LPS) 投与により作成した自己免疫性肝炎誘発モデルマウスにウルソデオキシコール酸 0.03, 0.1 及び 0.3% 濃度の飼料を摂取させたところ、生存率の低下、血中 AST (GOT), ALT (GPT) の上昇、肝組織における炎症細胞浸潤並びに細胞壊死を抑制した。

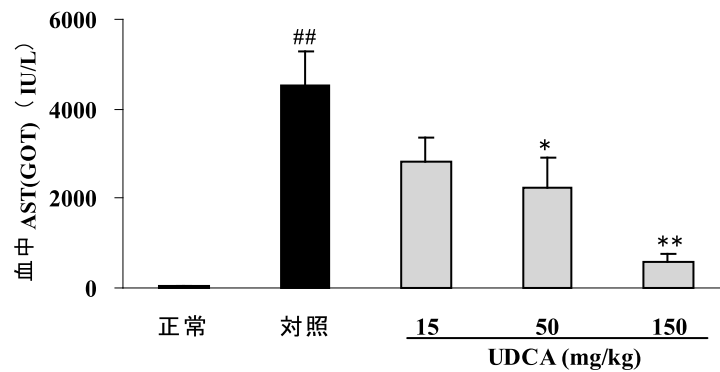


b. コンカナバリン A 誘発肝障害モデルに対する作用 (マウス)

雄性 Balb/c マウス (9 週齢) にコンカナバリン A20mg/kg を尾静脈内投与した。ウルソデオキシコール酸 (15, 50, 150mg/kg) は、コンカナバリン A 投与 2 時間前に経口投与し、コンカナバリン A 投与 24 時間後に ALT (GPT)・AST (GOT) を測定した。

コンカナバリン A の投与により、顕著な ALT (GPT)・AST (GOT) の上昇が認められたが、ウルソデオキシコール酸投与群では、50mg/kg 以上の投与で ALT (GPT)・AST (GOT) の上昇が有意に抑制された<sup>14)</sup>。

コンカナバリン A 誘発肝障害マウスの ALT (GPT) に対する作用



正常：溶媒投与群，対照：コンカナバリン A 投与群

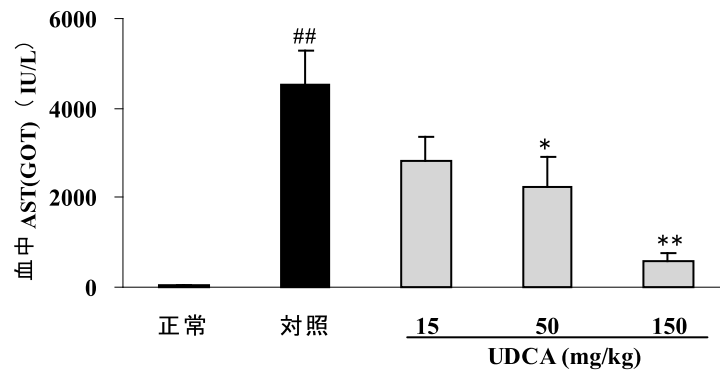
値は平均値±標準誤差 (各群 12 例) で示す

##p<0.01：正常群に対して有意 (t-検定)

\*p<0.05, \*\*p<0.01：対照群に対して有意 (Dunnett 多重比較検定)

UDCA：ウルソデオキシコール酸

コンカナバリン A 誘発肝障害マウスの AST (GOT) に対する作用



正常：溶媒投与群，対照：コンカナバリン A 投与群

値は平均値±標準誤差 (各群 12 例) で示す

##p<0.01：正常群に対して有意 (t-検定)

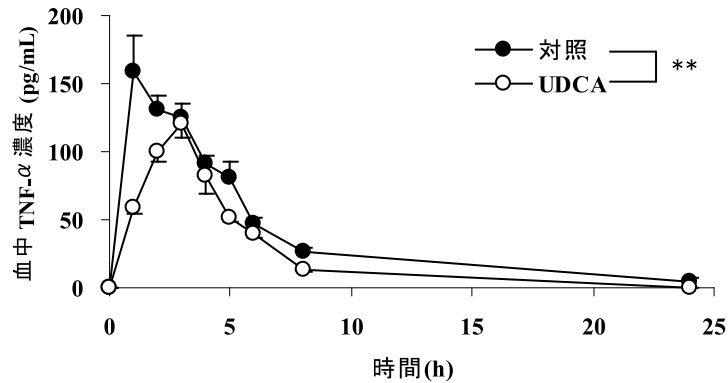
\*p<0.05, \*\*p<0.01：対照群に対して有意 (Dunnett 多重比較検定)

UDCA：ウルソデオキシコール酸

## VI. 薬効薬理に関する項目

また、本モデルにウルソデオキシコール酸 150mg/kg を経口投与したところ、血中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及び MIP-2 上昇を抑制した<sup>14)</sup>。

### コンカナバリン A 誘発肝障害マウスの血中 TNF- $\alpha$ に対する作用



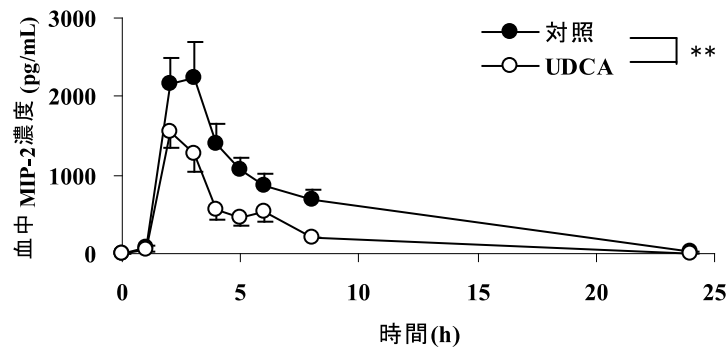
対照：コンカナバリン A 投与群，UDCA：UDCA 150mg/kg 投与群

値は平均値±標準誤差（各群 6 例）で示す

\*\*p<0.01：対照群に対して有意（「薬物」と「時点」を要因とする二元配置分散分析）

UDCA：ウルソデオキシコール酸

### コンカナバリン A 誘発肝障害マウスの血中 MIP-2 に対する作用



対照：コンカナバリン A 投与群，UDCA：UDCA 150mg/kg 投与群

値は平均値±標準誤差（各群 6 例）で示す

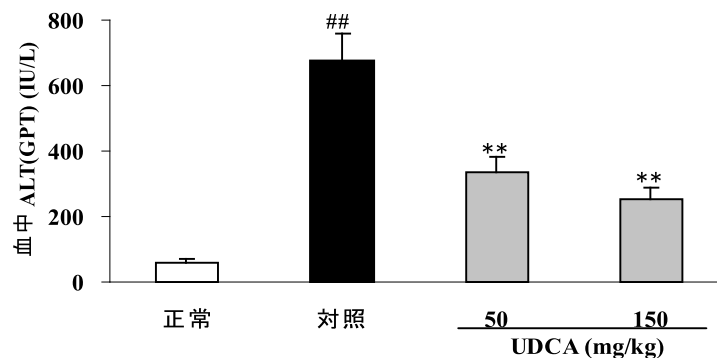
\*\*p<0.01：対照群に対して有意（「薬物」と「時点」を要因とする二元配置分散分析）

UDCA：ウルソデオキシコール酸

さらに、肝臓において好中球浸潤の指標となるミエロペルオキシダーゼ（MPO）活性の上昇を抑制した<sup>14)</sup>。

c. ケノデオキシコール酸 (CDCA) 誘発肝障害モデルに対する作用<sup>15)</sup> (ハムスター) 雄性 Syrian 系ハムスター (6 週齢) を用い、0.5% CDCA 含有粉末食 (0.5%CDCA 食) を 7 日間自由に摂取させた。正常群には正常粉末食 (正常食) を同期間自由に与えた。飼育開始 5 日目より、UDCA を 50,150mg/kg/日で 3 日間経口投与した。最終投与後絶食を行い、18 時間後に ALT (GPT) 活性を評価した。0.5%CDCA 食を与えることにより、ALT (GPT) の上昇が認められたが、UDCA 投与群では、50mg/kg/日以上での投与で ALT (GPT) 活性の上昇が有意に抑制された。

CDCA 誘発肝障害ハムスターの ALT (GPT) に対する作用



正常：正常食投与群，対照：0.5%CDCA 食投与群

値は平均値±標準誤差 (各群 9 例) で示す

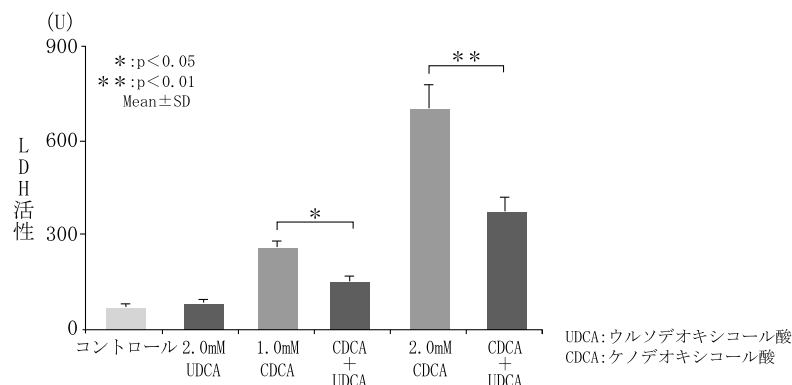
<sup>##</sup>p<0.01：正常群に対して有意 (t-検定)

<sup>\*\*</sup>p<0.01 対照群に対して有意 (Dunnett 多重比較検定)：

UDCA：ウルソデオキシコール酸

③ 疎水性胆汁酸の肝細胞障害性に対する軽減作用<sup>16)</sup> (*in vitro*)

ヒト肝細胞由来の Chang 細胞に、ケノデオキシコール酸 (1.0mM, 2.0mM) を単独又はウルソデオキシコール酸 (2.0mM) とともに添加したとき、細胞障害によって逸脱してくる乳酸脱水素酵素 (LDH) の活性は、ウルソデオキシコール酸とともに添加した時、有意に低下した。



④ 細胞系に対するサイトカイン・ケモカイン産生抑制作用

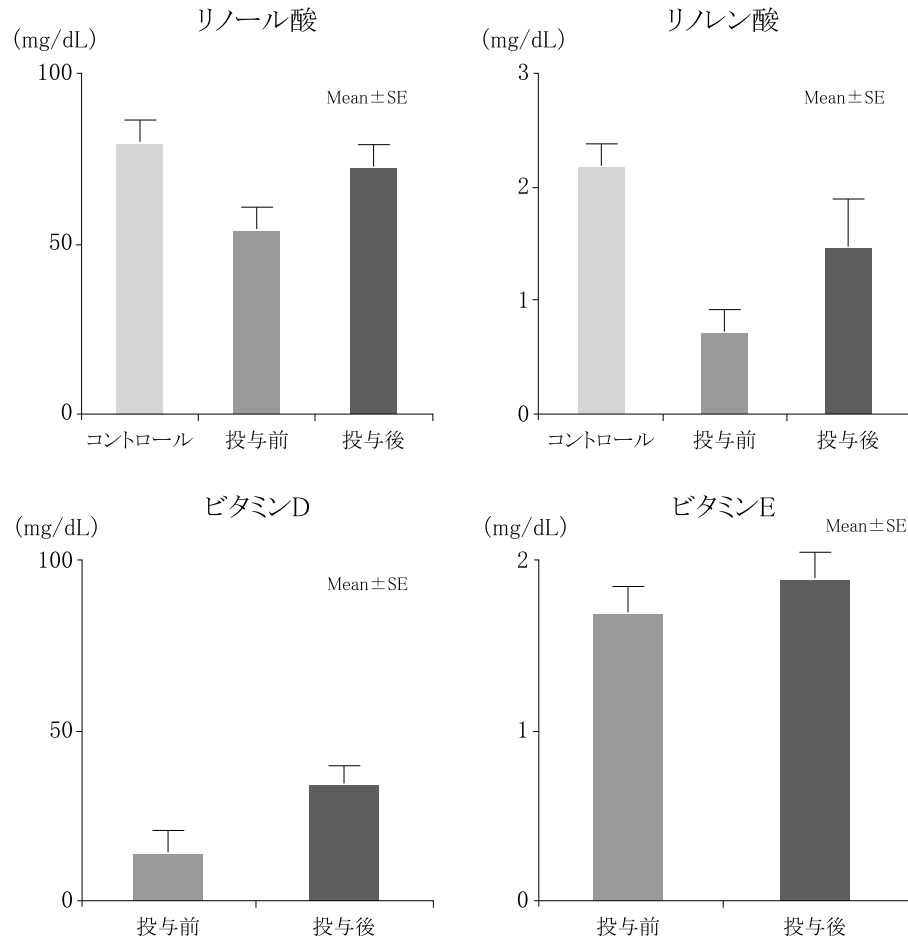
マウス肝非実質細胞とリンパ球を用いた *in vitro* 試験で、コンカナバリン A 添加による TNF- $\alpha$  及び IL-6 産生を抑制した<sup>17)</sup>。ラット肝実質細胞を用いた *in vitro* 試験で、TNF- $\alpha$  添加による RANTES 産生を抑制した<sup>18)</sup>。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) 消化吸収改善作用

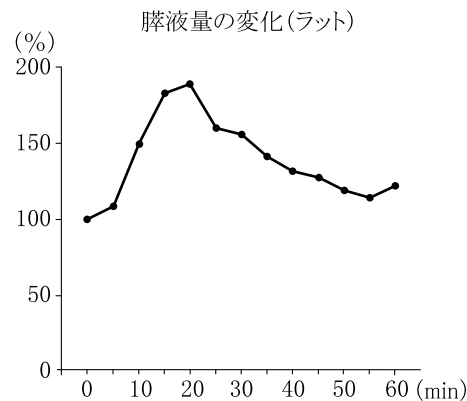
#### ① 脂肪・脂溶性ビタミン消化吸収改善作用<sup>19)</sup> (ヒト)

回腸切除患者 12 名に本剤をウルソデオキシコール酸として 150mg/日 1 ヶ月間経口投与し、その前後で血中の高級脂肪酸及び脂溶性ビタミン濃度を測定したところ、リノール酸、リノレン酸、ビタミン D、E の各濃度が上昇した。



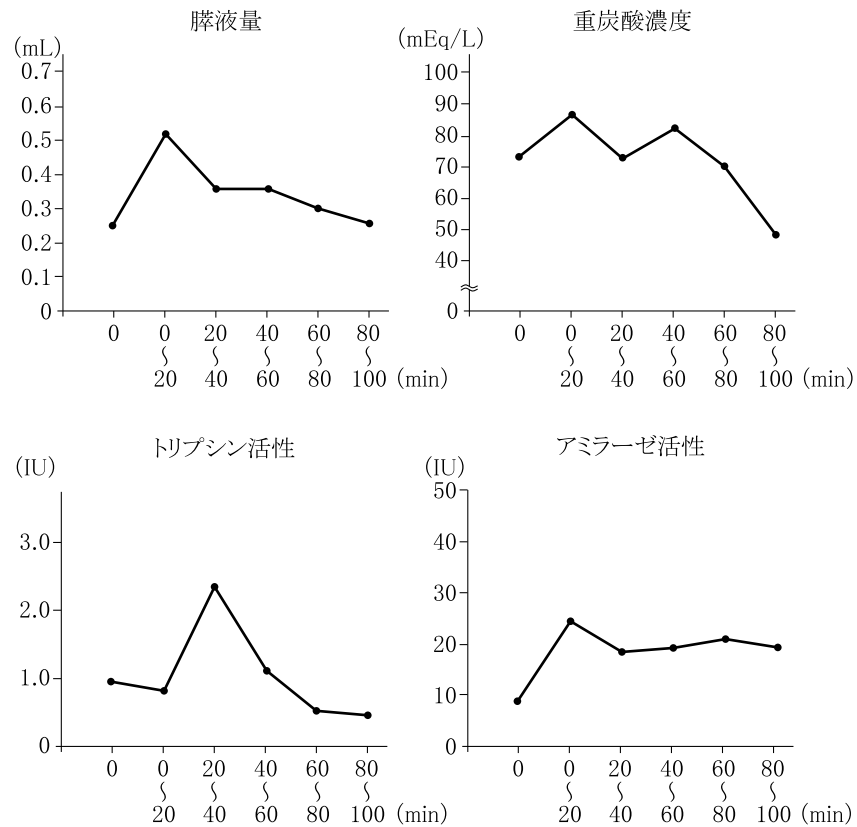
#### ② 膵液分泌促進作用<sup>20)</sup> (ラット、イヌ)

ラット及びイヌの十二指腸内に  $2.55 \times 10^{-2} M$  に調整したウルソデオキシコール酸溶液 2.5mL/kg を投与したところ、ラットにおいて膵液量の上昇を認め、イヌでは重碳酸濃度の増加とともにアミラーゼなど膵酵素活性の上昇を認めた。





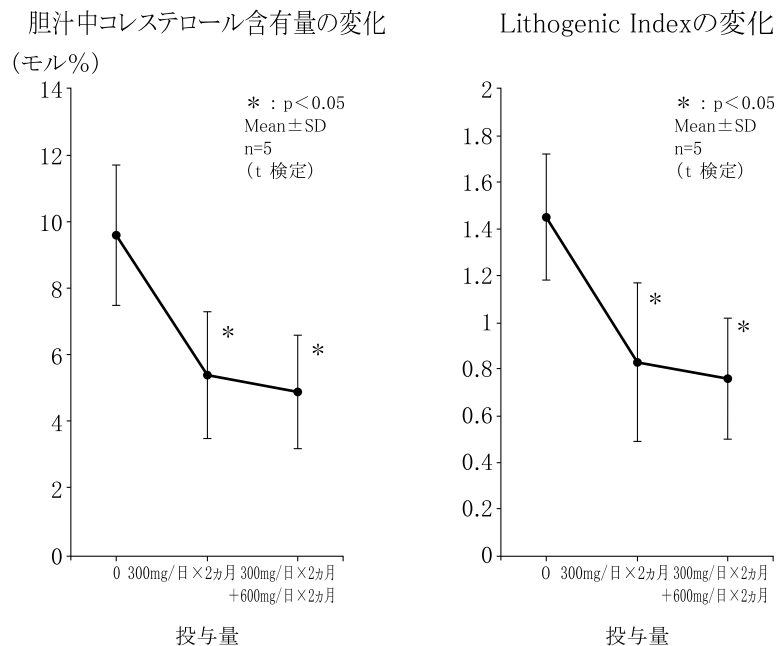
膵液量・酵素活性・重炭酸濃度の変化(イヌ)



4) 胆石溶解作用\*

①胆のう胆汁のコレステロール不飽和化作用<sup>21)</sup>(ヒト)

コレステロール系胆石症患者 5 名にウルソ錠 100mg をウルソデオキシコール酸として 300mg/日 2 カ月間, その後増量し, 600mg/日 2 カ月間経口投与したところ, いずれの用量においても胆のう胆汁中のコレステロールの相対比率は低下し, Lithogenic Index の改善を認めた。



## VI. 薬効薬理に関する項目

$$\text{モル\%} = \frac{\text{コレステロール(モル)}}{\text{胆汁酸(モル)} + \text{リン脂質(モル)} + \text{コレステロール(モル)}} \times 100$$

Lithogenic Index: 胆石形成指数。サンプル中の胆汁酸とレシチンの量から算出されるコレステロール理論的溶存量(モル%)とサンプル中のコレステロールの実測値(モル%)の比率と定義される。

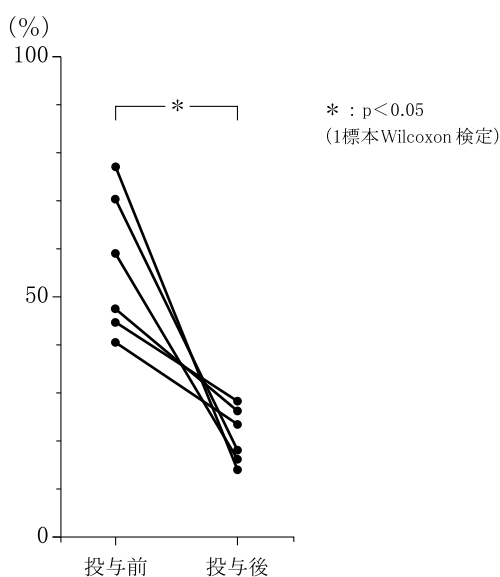
### ② 液晶形成作用<sup>22)</sup> (ヒト)

コレステロール系胆石症患者 5 名に本剤をウルソデオキシコール酸として 600mg/日 1 週間経口投与し、胆のう胆汁を採取し、偏光顕微鏡で観察したところ、可溶化された多量のコレステロールを含む多成分型の液晶が 5 名の患者全員の胆汁中で観察された。

### ③ コレステロールの腸管吸収抑制作用<sup>23)</sup> (ヒト)

健康成人 6 名に本剤をウルソデオキシコール酸として 600mg/日 1 ヶ月間経口投与したところ、腸管におけるコレステロール吸収を抑制した。

UDCA投与によるコレステロール吸収率の変化



※胆石溶解に関する本剤の承認されている効能・効果は「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」である。

### (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

## (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<sup>8)</sup>：

錠剤

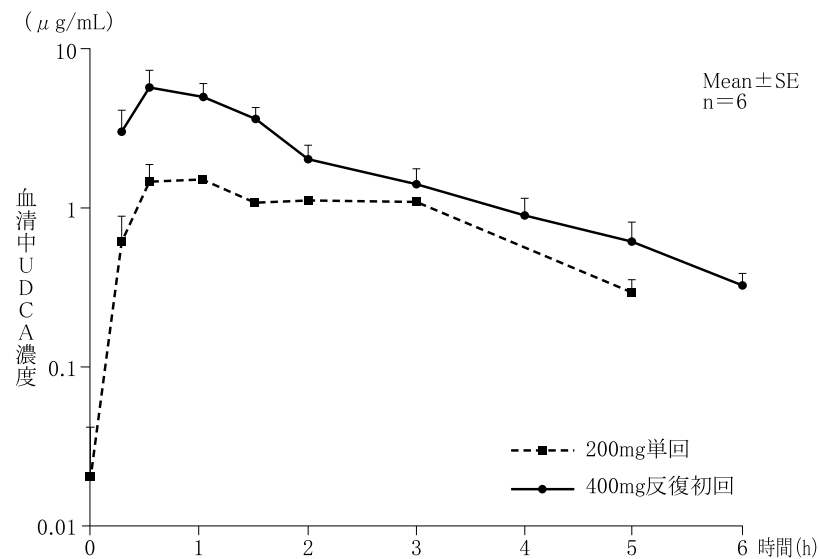
200mg 単回経口投与時：投与後 1.5 時間（通常成人男子 6 名）

400mg 単回経口投与時：投与後 0.8 時間（通常成人男子 6 名）

(3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>8)</sup>：

## 1) 単回経口投与

健康成人男子を対象とし、ウルソ錠 100mg をウルソデオキシコール酸として 200mg（6 名）、400mg（6 名）朝食前に単回経口投与した時の血清中未変化体濃度は、それぞれ 1.5 及び 0.8 時間で最高値（1.90 及び 7.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を示し、その後ゆるやかに低下した。



UDCA：ウルソデオキシコール酸

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
200	1.90 $\pm$ 0.25	1.5 $\pm$ 0.4	5.08 $\pm$ 0.52	1.05 $\pm$ 0.15
400	7.09 $\pm$ 1.43	0.8 $\pm$ 0.2	12.39 $\pm$ 0.74	1.30 $\pm$ 0.32

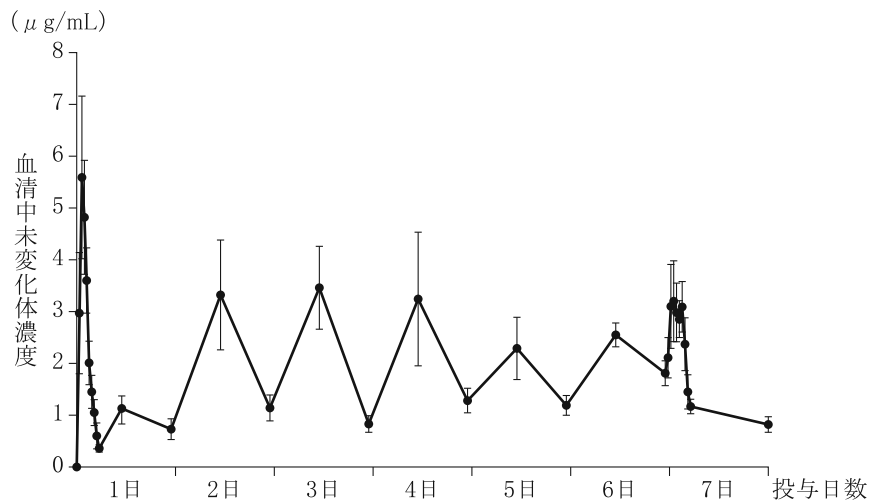
注) 本剤の承認された 1 日用量は 150mg（分 3）又は 600mg（分 3）である。

なお、「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」及び「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」に対して増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg である。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2) 反復経口投与

健康成人男子 6 名を対象とし、ウルソ錠 100mg をウルソデオキシコール酸として 1 回 400mg、1 日 3 回毎食後 7 日間（1 日目と 7 日目の初回投与は絶食下、7 日目は朝 1 回のみ）反復経口投与した時の血清中未変化体濃度において、第 1 回目投与、第 19 回目の投与の  $t_{max}$  はそれぞれ 0.8 時間、2.6 時間であり、反復投与による  $t_{max}$  の遅延が認められた。理論値及び実測値が第 5 日目以降一定となったことから、第 5 日目以降定常状態に達したと考えられた。



投与回数	Cmax (μg/mL)	tmax (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
第 1 回目	7.09±1.43	0.8±0.2	12.39±0.74	1.30±0.32
第 19 回目	4.74±0.67	2.6±0.7	16.74±0.82	1.50±0.13

注) 本剤の承認された 1 日用量は 150mg (分 3) 又は 600mg (分 3) である。

なお、「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」及び「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」に対して増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg である。

#### (4) 中毒域：

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響：

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

#### (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

## 1) 吸収部位 : 小腸 (大部分は回腸)

(経口投与したウルソデオキシコール酸の相当量が腸肝循環する。)

2) 吸収率・腸肝循環 (外国データ)<sup>28)</sup>

健康人 (米国) 5 名の被験者にウルソデオキシコール酸 1g/日を 2 週間反復経口投与後, <sup>14</sup>C 標識ウルソデオキシコール酸を静脈内投与し, 同位体希釈分析法を用いてその吸収量などを測定した結果, 腸肝循環中のウルソデオキシコール酸のプールサイズは 938mg であり, 1 日当たりの吸収量は 900mg と算出された。

投与されたウルソデオキシコール酸はそのほとんどが腸肝循環を行っており, 胆汁中胆汁酸分画に占めるウルソデオキシコール酸は最大 56% でありケノデオキシコール酸 (CDCA) とコール酸 (CA) の比率はともに減少した。

注) 本剤の承認された 1 日用量は 150mg (分 3) 又は 600mg (分 3) である。

なお, 「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」及び「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」に対して増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg である。

## 4. 分布

## (1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ<sup>30)</sup>

マウスに <sup>14</sup>C 標識ウルソデオキシコール酸 1.25mg/kg を経口投与し, 脳における放射能を経時的に測定した結果, 放射能より換算したウルソデオキシコール酸濃度は 0.01 $\mu$ g/組織湿重量 (g) 以下であった。

## (2) 血液-胎盤関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ<sup>29)</sup>

妊娠ラットに <sup>14</sup>C 標識ウルソデオキシコール酸 30mg/kg を単回経口投与した時, 相当量の放射能が胎盤を通過して胎児へ移行し, 肝と腸内に分布したことがオートラジオグラフィにより観察された。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ<sup>29)</sup>

授乳期のラットに<sup>14</sup>C 標識ウルソデオキシコール酸 30mg/kg を単回経口投与した時の放射能から換算したウルソデオキシコール酸の乳汁中への移行は、投与 30 分後、2 時間後それぞれ 0.69 $\mu$ g/mL, 0.42 $\mu$ g/mL であった。4 時間後以降は検出されなかった。

### (4) 髄液への移行性：

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ<sup>30)</sup>

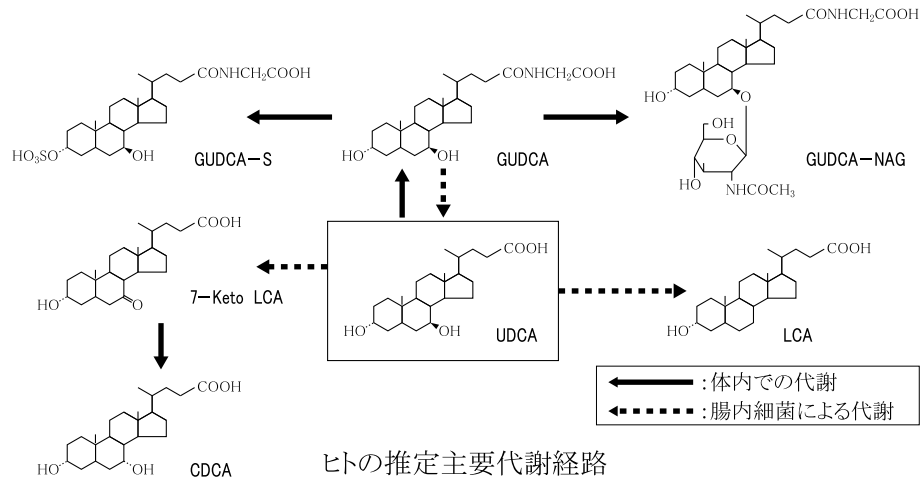
- ・マウスに<sup>14</sup>C 標識ウルソデオキシコール酸 1.25mg/kg を経口投与し、各臓器における放射能を経時的に測定した。その結果、<sup>14</sup>C 標識ウルソデオキシコール酸投与 15 分後、肝と胆汁中に放射能が検出された。また各臓器における放射能濃度の経時的变化をみると、胃の放射能濃度が投与後 1 時間まで最も高く、その後急速に低下し、投与 2 時間後は小腸の放射能濃度が最も高くなった。
- ・心、肺、腎、脳、脾、筋肉、脂肪組織の放射能より換算したウルソデオキシコール酸濃度はいずれも 0.01 $\mu$ g/組織湿重量 (g) 以下であった。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路：

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) は吸収された後その大部分が薬効の標的臓器である肝臓に取り込まれ、主にグリシン抱合された後、腸肝循環を繰り返し体内から徐々に糞便中に排泄される。一部は腸内細菌により脱抱合され、リトコール酸 (LCA) に代謝され吸収されずに体外に排泄されるものと考えられる。またケノデオキシコール酸 (CDCA) も代謝物として胆汁中にわずかに認められる。

健康成人男子 (6 名) を対象とし、ウルソ錠 100mg をウルソデオキシコール酸として 1 回 400mg 1 日 3 回毎食後 7 日間反復経口投与した時の尿中の主な代謝物は、グリシン抱合体 (GUDCA) 及びその硫酸抱合体 (GUDCA-S) 並びに N-アセチルグルコサミン抱合体 (GUDCA-NAG) であった<sup>8)</sup>。



注) 本剤の承認された 1 日用量は 150mg (分 3) 又は 600mg (分 3) である。

なお、「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」及び「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」に対して増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg である。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ (*in vitro*)

肝ミクロゾーム薬物代謝酵素系に対する影響<sup>31)</sup>

ラットにウルソデオキシコール酸 30~500mg/kg/日を 21 日間経口投与し、肝ミクロゾームの薬物代謝酵素系に対する影響について検討した。その結果、肝ミクロゾームのチトクローム P450, NADPH チトクローム C 還元酵素などの薬物代謝酵素含有量及びアミノピリン N 脱メチル化活性, アニリン水酸化活性に対する影響は認められなかった。

(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

<参考>

・利胆作用 (ラット)<sup>32)</sup>

正常ラットにウルソデオキシコール酸及びグリシン, タウリン抱合 (GUDCA, TUDCA) 水溶液 0.1, 0.3 及び 0.6 $\mu$ mol/min/100g を 2 時間大腿静脈持続注入し、胆汁流量を測定した結果、胆汁流量は用量依存的に増加し、その程度はウルソデオキシコール酸が最も強く、GUDCA と TUDCA は同程度の利胆作用を示した。

・胆汁酸による肝細胞障害性 (*in vitro*)<sup>33)</sup>

ラット初代培養肝細胞にウルソデオキシコール酸及びグリシン, タウリン抱合体 (GUDCA, TUDCA) を細胞培養液に添加し、培養液中に漏出する酵素活性値を測定した結果、GUDCA 及び TUDCA の障害性はウルソデオキシコール酸に比較して弱かった。

・急性肝内胆汁うっ滞改善作用 (ラット)<sup>34)</sup>

エストラジオール-17 $\beta$ -D-グルクロニド (E2-17G) 誘発急性肝内胆汁うっ滞ラットに、ウルソデオキシコール酸及びそのグリシン, タウリン抱合体 (GUDCA, TUDCA) 水溶液を大腿静脈持続注入し、胆汁流量及び胆汁成分量を経時的に測定した結果、ウルソデオキシコール酸, GUDCA 及び TUDCA は胆汁流量, 胆汁中総ビリルビン排泄率及び総

## VII. 薬物動態に関する項目

---

胆汁酸排泄率の減少を回復させ、GUDCA 及び TUDCA はウルソデオキシコール酸と同程度の胆汁うっ滞改善作用を示した。

### (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：

主として糞便中（一部尿中）

### (2) 排泄率：

- 糞便中排泄率（外国人データ）<sup>35)</sup>

健康成人 7 名に <sup>14</sup>C 標識ウルソデオキシコール酸 500mg/日を経口投与したときの 72 時間までの糞便中の排泄率は 27.7%であった。

- 尿中排泄率<sup>8)</sup>

健康成人男子（6名）を対象とし、ウルソ錠 100mg をウルソデオキシコール酸として 1 回 400mg 1 日 3 回毎食後 7 日間反復経口投与した時の 6 日目の累積尿中排泄率は 1.1%であった。

注) 本剤の承認された 1 日用量は 150mg（分 3）又は 600mg（分 3）である。

なお、「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」及び「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」に対して増量する場合の 1 日最大投与量は 900mg である。

### (3) 排泄速度：

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

## 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 完全胆道閉塞のある患者〔利胆作用があるため、症状が増悪するおそれがある。〕
- (2) 劇症肝炎の患者〔症状が増悪するおそれがある。〕

## &lt;解説&gt;

- (1) 完全胆道閉塞患者の胆汁うっ滞に対し、本剤の利胆作用による黄疸等、症状の増悪を招くおそれがある。
- (2) 劇症肝炎では緊急の救命処置が要求され、通常本剤は投与されないが、本剤を投与した場合には症状の増悪を招くおそれがある。

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

## 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) 重篤な膵疾患のある患者〔原疾患が悪化するおそれがある。〕
- (2) 消化性潰瘍のある患者〔粘膜刺激作用があるため、症状が増悪するおそれがある。〕
- (3) 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。〕

## &lt;解説&gt;

- (1) 本剤は膵外分泌を促進するとの報告がある<sup>20)</sup>。  
慢性膵炎患者において、膵液中に胆汁の逆流によると考えられる胆汁酸が認められたとの報告がある<sup>b)</sup>。  
本剤は胆汁酸製剤であり、*in vitro*の実験において弱い細胞障害性を有するとの報告がある<sup>16)</sup>。
- (2) 本剤は胃液（酸）の分泌を促進するとの報告がある<sup>o)</sup>。  
本剤は胆汁酸製剤であり、*in vitro*の実験において弱い細胞障害性を有するとの報告がある<sup>16)</sup>。
- (3) 本剤の投与により、胆石が流動し胆管をより閉塞させ、胆汁うっ滞を惹起させることがある。更に、流動した胆石が総胆管の十二指腸開口部に嵌頓した場合には、緊急手術を要する事態を招くおそれがある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない（現段階では定められていない）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
スルフォニル尿素系経口糖尿病用薬 (トルブタミド等)	血糖降下作用を増強するおそれがある。	本剤は血清アルブミンとトルブタミドとの結合を阻害するとの報告がある。
コレステラミン等	本剤の作用を減弱するおそれがあるので、可能な限り間隔をあけて投与すること。	本剤と結合し、本剤の吸収を遅滞あるいは減少させるおそれがある。
制酸剤 (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、本剤の吸収を阻害するおそれがある。
脂質低下剤 (クロフィブラート等)	本剤をコレステロール胆石溶解の目的で使用する場合は、本剤の作用を減弱するおそれがある。	クロフィブラートは胆汁中へ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るおそれがある。

<解説>

・ スルフォニル尿素系経口糖尿病用薬

*in vitro* において本剤は、ヒト血清アルブミンとトルブタミドとの結合を競合的に阻害するとの報告<sup>31)</sup>があり、本剤との併用によりトルブタミドの遊離型が増加し、血糖降下作用を増強するおそれがある<sup>d, e)</sup>。

・ コレスチラミン等

コレステラミンは胆汁酸と結合する陰イオン交換樹脂であるので、経口投与された本剤と結合し、本剤の吸収を遅滞あるいは減少させるおそれがある<sup>d)</sup>。このような場合には、服用間隔をあける（投与前1時間あるいは投与後4時間以上）などの措置が必要である。服用間隔をあけても相互作用を完全に防ぐことは困難であるため、併用する薬剤量の調節が必要なこともある<sup>f)</sup>。

・ 制酸剤

アルミニウムを含有する制酸剤は *in vitro* において胆汁酸を吸着することが知られており、本剤も同様に吸着され吸収が阻害されると考えられる<sup>d, g)</sup>。

・ 脂質低下剤

脂質低下剤であるクロフィブラートは胆汁中のコレステロールを増加させるため、本剤をコレステロール胆石溶解の目的で使用する場合は、本剤の作用が減弱するおそれがある<sup>d, h)</sup>。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要：

<ウルソ錠 50mg, 錠 100mg >

**原発性胆汁性肝硬変, C型慢性肝疾患を除く疾患**

5,807 例中 182 例 (3.13%) 222 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 111 件 (1.91%), 悪心 16 件 (0.28%), 痒痒 10 件 (0.17%), AST (GOT) 上昇 8 件 (0.14%), ALT (GPT) 上昇 8 件 (0.14%) 等であった。(1996 年再評価結果通知時, ウルソ顆粒の成績を含む)

**原発性胆汁性肝硬変****<承認時までの試験>**

92 例中 10 例 (10.87%) 12 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 2 件 (2.17%), 痒痒 2 件 (2.17%), 発疹 2 件 (2.17%) 等であった。(効能追加承認時)

**<長期使用に関する特別調査>**

1,462 例中 148 例 (10.12%) 253 件の副作用が報告されている。本剤投与期間別に集計した結果, 報告された副作用は「1年以内」1,461 例中 84 例 (5.75%) 125 件, 「1年～2年以内」1,287 例中 42 例 (3.26%) 54 件, 「2年～3年以内」1,171 例中 21 例 (1.79%) 28 件, 「3年～4年以内」998 例中 18 例 (1.80%) 24 件, 「4年～」789 例中 18 例 (2.28%) 22 件であった。主な副作用は下痢 11 件, 痒痒 10 件等であった。(再審査終了時)

**C型慢性肝疾患****<承認時までの試験>**

596 例中 144 例 (24.16%) 233 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 41 件 (6.88%), 軟便 21 件 (3.52%), 便秘 15 件 (2.52%), 痒痒 12 件 (2.01%) 等であった。(効能追加承認時)

**<C型慢性肝疾患に対する使用実態下における安全性及び有効性に関する調査>**

1,923 例中 47 例 (2.44%) 54 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 9 件 (0.47%), 便秘 5 件 (0.26%), 腹部膨満 4 件 (0.21%), 胃不快感 4 件 (0.21%), 痒痒 3 件 (0.16%) 等であった。

<ウルソ顆粒 5% >

5,807 例中 182 例 (3.13%) 222 件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢 111 件 (1.91%), 悪心 16 件 (0.28%), 痒痒 10 件 (0.17%), AST (GOT) 上昇 8 件 (0.14%), ALT (GPT) 上昇 8 件 (0.14%) 等であった。(1996 年再評価結果通知時。ウルソ錠の成績を含む)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と初期症状：

間質性肺炎（頻度不明）：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

<解説>

発生原因は不明であるが，副作用自発報告において本剤との因果関係を否定できない間質性肺炎が報告されている。

(3) その他の副作用：

頻度 種類	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	下痢	悪心，食欲不振，便秘， 胸やけ，胃不快感，腹痛， 腹部膨満	嘔吐	
過敏症		痒痒，発疹 <sup>注)</sup>	蕁麻疹 <sup>注)</sup> 等	紅斑（多形滲出性紅斑等） <sup>注)</sup>
肝臓		AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇， Al-P 上昇	ビリルビン上昇， γ-GTP 上昇	
その他		全身倦怠感，めまい	白血球数減少	

表中の頻度表示は，再評価結果通知時の成績（5,807 例）にウルソ錠での原発性胆汁性肝硬変，C 型慢性肝疾患の承認時までの試験及び製造販売後調査の成績を加えた総症例（9,880 例）に基づく。

注) このような症状が現れた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

1) 原発性胆汁性肝硬変，C 型慢性肝疾患を除く疾患

時期	1996 年再評価結果通知時*
調査症例数	5,807
副作用発現症例数	182
副作用発現件数	222
副作用発現症例率	3.13%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)
感染症および寄生虫症	
硬結性紅斑	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害	
貧血	1 (0.02)
代謝および栄養障害	
食欲不振	7 (0.12)
食欲増進	3 (0.05)
神経系障害	
めまい	2 (0.03)
眠気	1 (0.02)
頭痛	1 (0.02)
胃腸障害	
下痢	111 (1.91)
悪心	16 (0.28)
胸やけ	5 (0.09)
腹痛	5 (0.09)
嘔吐	5 (0.09)
便秘	4 (0.07)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	1996年再評価結果通知時*
副作用の種類	副作用発現件数 (%)
胃不快感	3 (0.05)
胃膨満	1 (0.02)
右季肋部痛	1 (0.02)
腹部膨満感	1 (0.02)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
癢痒	10 (0.17)
発疹	4 (0.07)
ざ瘡様発疹	1 (0.02)
発赤	1 (0.02)
蕁麻疹	1 (0.02)
<b>筋骨格および結合組織障害</b>	
背部放散痛	1 (0.02)
<b>腎および尿路障害</b>	
頻尿	1 (0.02)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	
全身倦怠感	2 (0.03)
下肢浮腫	1 (0.02)
口渇	1 (0.02)
<b>臨床検査</b>	
AST(GOT)上昇	8 (0.14)
ALT(GPT)上昇	8 (0.14)
Al-P 上昇	7 (0.12)
γ-GTP 上昇	2 (0.03)
コレステロール上昇	2 (0.03)
LAP 上昇	1 (0.02)
LDH 上昇	1 (0.02)
ビリルビン上昇	1 (0.02)
白血球減少	1 (0.02)

\*ウルソ錠、ウルソ顆粒の成績を含む

2) 原発性胆汁性肝硬変

時期	承認時までの試験	長期使用に関する特別調査
調査症例数	92	1,462
副作用等の発現症例数	10	148
副作用等の発現件数	12	253
副作用等の発現症例率	10.87%	10.12%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)	
<b>感染症および寄生虫症</b>		
気管支炎	0	1(0.07)
膀胱炎	0	3(0.21)
带状疱疹	0	2(0.14)
膿痂疹性湿疹	0	1(0.07)
感染性腸炎	0	1(0.07)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)</b>		
胃癌	0	2(0.14)
肺の悪性新生物	0	1(0.07)
<b>血液およびリンパ系障害</b>		
貧血	0	5(0.34)
鉄欠乏性貧血	0	2(0.14)
リンパ節症	0	1(0.07)
汎血球減少症	0	1(0.07)
<b>内分泌障害</b>		
バセドウ病	0	1(0.07)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時までの試験	長期使用に関する特別調査
副作用の種類	副作用発現件数 (%)	
<b>代謝および栄養障害</b>		
食欲不振	0	3(0.21)
糖尿病	0	2(0.14)
高コレステロール血症	0	7(0.48)
高尿酸血症	0	3(0.21)
低コレステロール血症	0	1(0.07)
高脂血症	0	3(0.21)
高クレアチニン血症	0	1(0.07)
高アマラーゼ血症	0	1(0.07)
<b>精神障害</b>		
うつ病	0	1(0.07)
統合失調症	0	1(0.07)
食物嫌悪	0	1(0.07)
不安障害	0	1(0.07)
<b>神経系障害</b>		
脳梗塞	0	1(0.07)
浮動性めまい	0	5(0.34)
味覚異常	0	3(0.21)
頭痛	0	1(0.07)
<b>眼障害</b>		
眼乾燥	0	1(0.07)
眼痛	0	1(0.07)
<b>耳および迷路障害</b>		
メニエール病	0	2(0.14)
回転性めまい	0	1(0.07)
<b>心臓障害</b>		
心房細動	0	1(0.07)
動悸	0	2(0.14)
<b>血管障害</b>		
高血圧	0	4(0.27)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
急性呼吸窮迫症候群	0	1(0.07)
咳嗽	0	2(0.14)
喀血	0	1(0.07)
胸膜炎	0	1(0.07)
<b>胃腸障害</b>		
腹部不快感	0	4(0.27)
腹部膨満	0	1(0.07)
腹痛	0	3(0.21)
上腹部痛	0	3(0.21)
腹水	0	2(0.14)
口唇炎	0	1(0.07)
便秘	1(1.09)	6(0.41)
下痢	2(2.17)	11(0.75)
十二指腸潰瘍	1(1.09)	0
消化不良	1(1.09)	5(0.34)
腸炎	0	1(0.07)
胃潰瘍	0	2(0.14)
胃炎	0	1(0.07)
びらん性胃炎	0	5(0.34)
胃腸障害	0	1(0.07)
腸閉塞	0	1(0.07)
過敏性腸症候群	0	1(0.07)
メレナ	0	1(0.07)
悪心	1(1.09)	3(0.21)
食道静脈瘤出血	0	1(0.07)
膵嚢胞	0	1(0.07)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時までの試験	長期使用に関する特別調査
副作用の種類	副作用発現件数 (%)	
逆流性食道炎	0	2(0.14)
口内炎	0	3(0.21)
舌潰瘍	0	1(0.07)
嘔吐	0	1(0.07)
心窩部不快感	0	2(0.14)
食道静脈瘤	0	1(0.07)
<b>肝胆道系障害</b>		
胆管結石	0	1(0.07)
胆石症	0	1(0.07)
肝機能異常	0	2(0.14)
肝障害	0	1(0.07)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
脱毛症	0	1(0.07)
円形脱毛症	0	1(0.07)
アレルギー性皮膚炎	0	1(0.07)
剥脱性皮膚炎	0	1(0.07)
痒疹症	2(2.17)	10(0.68)
発疹	2(2.17)	6(0.41)
蕁麻疹	1(1.09)	2(0.14)
全身性痒疹症	0	2(0.14)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	0	1(0.07)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>		
関節痛	0	1(0.07)
背部痛	0	2(0.14)
腰部脊柱管狭窄症	0	1(0.07)
筋痙縮	0	1(0.07)
四肢痛	0	2(0.14)
四肢不快感	0	1(0.07)
<b>腎および尿路障害</b>		
血尿	0	1(0.07)
腎機能障害	0	1(0.07)
<b>生殖系および乳房障害</b>		
後天性陰嚢水腫	0	1(0.07)
閉経期症状	0	1(0.07)
勃起不全	0	1(0.07)
<b>全身障害および投与局所様態</b>		
無力症	0	1(0.07)
胸部不快感	0	1(0.07)
倦怠感	0	5(0.34)
末梢性浮腫	0	2(0.14)
突然死	0	1(0.07)
<b>臨床検査</b>		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	5(0.34)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	5(0.34)
血中アルブミン減少	0	1(0.07)
血中ビリルビン増加	0	1(0.07)
血中コレステロール増加	0	1(0.07)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1(0.07)
血中クレアチニン増加	0	2(0.14)
血中ブドウ糖増加	0	2(0.14)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.07)
血中尿素増加	0	3(0.21)
胸部X線異常	0	1(0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	4(0.27)
尿中ブドウ糖陽性	0	2(0.14)
ヘマトクリット減少	0	4(0.27)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時期	承認時までの試験	長期使用に関する特別調査
副作用の種類	副作用発現件数 (%)	
ヘマトクリット増加	0	1(0.07)
尿中血陽性	0	2(0.14)
ヘモグロビン減少	0	3(0.21)
脂質増加	0	1(0.07)
血小板数減少	0	8(0.55)
総蛋白増加	0	1(0.07)
赤血球数減少	0	2(0.14)
赤血球数増加	0	1(0.07)
体重減少	0	1(0.07)
体重増加	0	1(0.07)
白血球数減少	1(1.09)	1(0.07)
白血球数増加	0	1(0.07)
トランスアミナーゼ上昇	0	1(0.07)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	5(0.34)
便潜血陽性	0	1(0.07)

3) C型慢性肝疾患

① 承認時

調査症例数	596
副作用発現症例数	144
副作用発現件数	233
副作用発現症例率	24.16%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	
胃腸炎	3(0.50)
扁桃炎	2(0.34)
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物</b>	
胆道新生物	1(0.17)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	
貧血	1(0.17)
<b>代謝および栄養障害</b>	
食欲不振	1(0.17)
<b>精神障害</b>	
不安	1(0.17)
不眠症	1(0.17)
<b>神経系障害</b>	
めまい感	3(0.50)
味覚異常	1(0.17)
頭痛	1(0.17)
感覚鈍麻	2(0.34)
<b>眼障害</b>	
調節障害	1(0.17)
結膜出血	1(0.17)
<b>耳および迷路障害</b>	
耳閉感	1(0.17)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	
鼻出血	3(0.50)
夜間呼吸困難	1(0.17)
<b>胃腸障害</b>	
腹部不快感	4(0.67)
腹部膨満	6(1.01)
腹痛	7(1.17)
下腹部痛	2(0.34)
上腹部痛	10(1.68)
腸雑音異常	1(0.17)



Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現件数 (%)
口唇炎	1(0.17)
便秘	15(2.52)
下痢	41(6.88)
軟便	21(3.52)
消化不良	10(1.68)
腸炎	1(0.17)
おくび	1(0.17)
排便回数増加	1(0.17)
胃ポリープ	1(0.17)
胃良性ポリープ	1(0.17)
胃潰瘍	1(0.17)
胃炎	6(1.01)
びらん性胃炎	1(0.17)
胃食道逆流性疾患	2(0.34)
逆流性食道炎	2(0.34)
悪心	6(1.01)
胃不快感	10(1.68)
口内炎	1(0.17)
舌障害	1(0.17)
嘔吐	3(0.50)
心窩部不快感	2(0.34)
口の錯感覚	1(0.17)
<b>肝胆道系障害</b>	
胆石症	1(0.17)
肝機能異常	2(0.34)
胆管拡張	1(0.17)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
湿疹	5(0.84)
紅斑	2(0.34)
癢痒	12(2.01)
発疹	9(1.51)
蕁麻疹	2(0.34)
全身性癢痒症	1(0.17)
中毒性皮疹	1(0.17)
<b>筋骨格および結合組織障害</b>	
背部痛	1(0.17)
筋痙攣	2(0.34)
<b>腎および尿路障害</b>	
頻尿	2(0.34)
<b>生殖系および乳房障害</b>	
前立腺炎	1(0.17)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	
胸部不快感	1(0.17)
倦怠感	1(0.17)
浮腫	1(0.17)
末梢性浮腫	1(0.17)
口渇	1(0.17)
<b>臨床検査</b>	
ビリルビン値上昇	1(0.17)
血中尿素上昇	1(0.17)
肝機能検査異常	1(0.17)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

② C型慢性肝疾患に対する使用実態下における安全性及び有効性に関する調査

調査症例数	1,923
副作用発現症例数	47
副作用発現件数	54
副作用発現症例率	2.44%
副作用の種類	副作用発現症例数 (%)
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1(0.05)
胃癌	1(0.05)
血液およびリンパ系障害	1(0.05)
貧血	1(0.05)
代謝および栄養障害	1(0.05)
食欲減退	1(0.05)
精神障害	1(0.05)
不眠症	1(0.05)
心臓障害	1(0.05)
心房細動	1(0.05)
血管障害	2(0.10)
高血圧	2(0.10)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1(0.05)
肺高血圧症	1(0.05)
胃腸障害	30(1.56)
腹部不快感	3(0.16)
腹部膨満	4(0.21)
腹痛	1(0.05)
上腹部痛	1(0.05)
腹水	1(0.05)
便秘	5(0.26)
下痢	9(0.47)
消化不良	2(0.10)
悪心	2(0.10)
口内炎	1(0.05)
舌障害	1(0.05)
口唇のひび割れ	1(0.05)
心窩部不快感	1(0.05)
肝胆道系障害	1(0.05)
肝不全	1(0.05)
皮膚および皮下組織障害	5(0.26)
そう痒症	3(0.16)
発疹	1(0.05)
皮膚剥脱	1(0.05)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(0.21)
倦怠感	2(0.10)
口渇	2(0.10)
臨床検査	4(0.21)
血中ビリルビン増加	1(0.05)
血小板数減少	1(0.05)
白血球数減少	1(0.05)
肝酵素上昇	1(0.05)

(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:

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

その他の副作用（抜粋）				
頻度 種類	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		痒痒, 発疹 <sup>注)</sup>	蕁麻疹 <sup>注)</sup> 等	紅斑（多形滲出性紅斑等） <sup>注)</sup>

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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ので、用量に注意して投与すること。

<解説>

一般に高齢者では、腎、肝等の生理機能が低下していることが多く、高い血中濃度が維持するおそれがある。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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が望ましい。  
〔動物実験（ラット）で妊娠前及び妊娠初期の大量（2,000mg/kg/日）投与により胎児毒性（胎児吸収）が報告されている。〕

<解説>

動物実験（ラット）で妊娠前及び妊娠初期の大量（2,000mg/kg/日）投与により胎児毒性（胎児吸収）が報告されている（「IX. 非臨床試験に関する項目-2. (3)」の項参照）。

11. 小児等への投与

該当しない（現段階では定められていない）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

<ウルソ錠 50mg, 錠 100mg >

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。〕

#### Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

<解説>

平成8年3月27日付日薬連発第240号に基づき PTP 誤飲対策の一環として、「薬剤交付時」の注意を記載している。

#### 15. その他の注意

該当しない（現段階では定められていない）

#### 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<sup>c)</sup>：

(1) 中枢神経系

マウス：3mg/kg 腹腔内投与では、一般行動及び自発運動に変化はなかった。5mg/kg 皮下注では鎮痛作用はなかった。

ウサギ：5mg/kg 静注では体温低下傾向がみられた。

(2) 循環器系

ウサギ：血圧は3mg/kg 静注で変化がなく、10mg/kg で軽度下降した。心電図は5mg/kg 以下の静注では変化がなかった。摘出心臓に対して $10^{-2}$ g/mL、0.2mL 注入で著しい抑制が認められた。末梢血管は $10^{-2}$ g/mL、0.2mL 注入で拡張作用が認められたが、アドレナリンとの拮抗作用はなかった。

(3) 呼吸器系

ウサギ：3mg/kg 静注では変化がなかった。

(4) 末梢神経系器官

・ 胃腸平滑筋（摘出腸管）

モルモット： $10^{-6}$ ～ $10^{-4}$ g/mL では摘出腸管に対する作用は認められなかった。

ウサギ： $10^{-4}$ g/mL では腸管運動抑制作用が認められた。

・ 局所刺激・麻酔作用

ウサギ： $10^{-4}$ ～ $10^{-3}$ g/mL では局所刺激作用及び局所麻酔作用を示さなかった。

(5) 泌尿器系

ラット：30mg/kg 筋注により軽度の利尿作用がみられた。

(6) その他

・ 胃液分泌に対する作用

ラット：3mg/kg 筋注により68.3%の胃液分泌増加が認められた。

・ 血糖に対する作用

ウサギ：10mg/kg の静注によって一過性の軽微な血糖上昇が、次いで血糖低下傾向が認められた。

(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>36)</sup>：

ラット及びマウスを用いてウルソデオキシコール酸の急性毒性を経口、皮下、腹腔内、静脈内投与につき7日間観察で検討したところ、表に示す結果が得られた。

IX. 非臨床試験に関する項目

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg/日) 単位: mg/kg

動物種	投与法		経口	皮下	腹腔内	静脈内
	性別					
Wistar 系ラット	♂		5,000 <	2,000 <	1,080	310
	♀				890	320
dd 系マウス	♂		10,000 <	5,800	1,200	285
	♀			6,200	1,250	240

(Litchfield&Wilcoxon 法)

一般症状: 皮下投与を除き, 投与直後より腹部を床につけ一過性の鎮静状態を来たした。

解剖所見:

経口投与: 最大投与量での死亡例はなく, 10,000mg/kg 投与群で 1 例腸管の充血がみられた。

皮下投与: 生存例, 死亡例とも腸管の充血がみられた。

腹腔内投与: 生存例に肝臓の癒着, 死亡例に腸管, 腸間膜の充血, 腹水の貯留がみられた。

静脈内投与: 生存例にウルソデオキシコール酸による変化は特にみられなかった。

死亡例に腸管, 腸間膜の充血がみられた。

(2) 反復投与毒性試験<sup>37, 38)</sup>:

ラット及びアカゲザルを用いて, ウルソデオキシコール酸の 6 ヶ月間経口投与による慢性毒性を検討したところ, 表に示す結果が得られた。

動物種	性別	投与法	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	結果
Wistar 系ラット	♂	経口	500 1,000 2,000 4,000	6 ヶ月	500mg/kg : 特に毒性は認められなかった。 1,000mg/kg 以上: 肝の胆管系に対する毒性が認められた。 4,000mg/kg : 死亡増加傾向。
アカゲザル (Macacamulatta 種)	♂, ♀	経口	40 100	6 ヶ月	肝組織所見, 肝機能検査において, 異常は認められなかった。 胆汁中リトコール酸の増加は, ほとんどみられなかった。

(3) 生殖発生毒性試験:

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験 (ラット)<sup>39)</sup>

250, 1,000, 2,000mg/kg を交配前の雌雄ラットに経口投与し, 交配成立後は雌ラットに妊娠 7 日まで連続経口投与したところ, 2,000mg/kg で交配率と妊娠率に低下傾向が認められた。黄体数, 着床総数には異常が見られなかったが, 2,000mg/kg で生児数の有意な減少を示した。

2) 器官形成期投与試験 (ラット・ウサギ)<sup>40, 41)</sup>

250, 1,000, 2,000mg/kg を妊娠ラットの器官形成期 (妊娠 7~17 日目まで) に経口投与したところ, 2,000mg/kg で吸収胚を主とする死亡胎児の有意な増加がみられた。新生児のその後の発育, 一般分化, 機能的所見, 自発運動, 学習能力, 生殖能力及びその胎児所見など次世代に対しては 2,000mg/kg でも異常所見は認められなかった。

5, 10, 20mg/kg を妊娠家兎の器官形成期に経口投与したところ, 母体に対する影響は認められなかった。また胎児の発生及び催奇性の発現等においても異常所見は認められなかった。

3) 周産期・授乳期投与試験<sup>42)</sup>

250, 1,000, 2,000mg/kg をラットの周産期・授乳期に経口投与したところ, 2,000mg/kg 投与群の母体の体重増加の停滞がみられたが, 母体の妊娠所見, 新生児の所見, 新生児の生殖能力, 次世代などに対する影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性 :

1) 溶血作用<sup>36)</sup>

イヌの5%血球浮遊液を用いた *in vitro* の実験で, ウルソデオキシコール酸は0.3%の濃度で完全溶血を起こした。0.1%濃度以下では溶血作用を示さなかった。

2) 抗原性<sup>43)</sup>

ウサギ, モルモットにそれぞれ 30mg/mL/kg (経口), 2mg/mL/kg (皮下) を投与し, 全身並びに受身皮膚アナフィラキシー反応による抗原性試験を行ったところ, ショック症状などは認められなかった。

---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

- (1) 製剤：該当しない
- (2) 有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 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）：

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目-14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

- (3) 調剤時の留意点について：

### 5. 承認条件等

本剤は「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」の効能及び効果に対し、希少疾病用医薬品に指定されている。

### 6. 包装

ウルソ錠 50mg : 100錠（10錠×10）  
1,000錠（10錠×100）

500錠（バラ）

ウルソ錠 100mg : 100錠（10錠×10）  
1,000錠（10錠×100）

500錠（バラ）

ウルソ顆粒 5% : 500g

### 7. 容器の材質

- ・ウルソ錠 50mg

PTP包装：PTP（ポリプロピレンフィルム，アルミニウム箔）＋紙箱

バラ包装：ポリエチレン瓶，金属キャップ＋紙箱

- ・ウルソ錠 100mg

PTP包装：PTP（ポリプロピレンフィルム，アルミニウム箔）＋紙箱

バラ包装：ポリエチレン瓶，金属キャップ＋紙箱



- ・ウルソ顆粒 5%  
バラ包装：アルミニウムポリエチレンラミネート袋＋紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

レプター（日本ジェネリック）等

同効薬：

利胆薬 アネトールトリチオン，デヒドロコール酸

肝臓疾患用薬 グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤，グリチルリチン，チオ  
プロニン

胆石溶解用薬 ケノデオキシコール酸

9. 国際誕生年月日

ウルソ錠 50mg：1957年3月13日

ウルソ錠 100mg：1957年3月13日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ウルソ錠 50mg	2004年1月29日 (販売名変更に伴う再承認)	21600AMZ00018000
ウルソサン錠 50mg (旧販売名)	1961年11月27日	(36A) 第4613号
ウルソ錠 100mg	2004年1月29日 (販売名変更に伴う再承認)	21600AMZ00017000
ウルソ 100 (旧販売名)	1978年11月11日	(53AM) 第1131号
ウルソ顆粒 5%	2004年2月2日 (販売名変更に伴う再承認)	21600AMZ00044000
ウルソ顆粒 (旧販売名)	1963年12月26日	(38A) 第4479号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ウルソ錠 50mg	2004年7月9日 (変更銘柄名での収載日)
ウルソサン錠 50mg (旧販売名) *	1965年11月1日
ウルソ錠 100mg	2004年7月9日 (変更銘柄名での収載日)
ウルソ 100 (旧販売名) *	1981年9月1日
ウルソ顆粒 5%	2004年7月9日 (変更銘柄名での収載日)
ウルソ顆粒 (旧販売名) *	1965年11月1日

\*：2005年3月31日薬価基準経過措置期間終了

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

- ・ウルソ錠 50mg：
  - 1978年11月11日 「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」
  - 1984年11月10日 「高脂質血症」(下記13. 項参照)
  - 1999年6月16日 「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」
  - 2007年3月2日 「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」

## X. 管理的事項に関する項目

---

・ウルソ錠 100mg :

1985年10月31日 「下記疾患における利胆  
胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患」  
「慢性肝疾患における肝機能の改善」  
「高脂質血症」（下記13. 項参照）  
「下記疾患における消化不良  
小腸切除後遺症，炎症性小腸疾患」

1999年6月16日 「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」  
2007年3月2日 「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」

・ウルソ顆粒 5% :

1984年11月10日 「高脂質血症」（下記13. 項参照）  
1987年4月9日 「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」

### 13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1984年9月27日

内容：「適応の一部について有用性が認められるもの」と判定された。

(1) 有効であることが実証されているもの

下記疾患における利胆

胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患

(2) 有効であることが推定できるもの

慢性肝疾患における肝機能の改善，高脂質血症

下記疾患における消化不良

小腸切除後遺症，炎症性小腸疾患

(3) 有効と判定する根拠がないもの

中毒性肝炎，食欲不振

再評価結果公表年月日：1996年3月7日

内容：効能・効果のうち、「高脂質血症」を「高トリグリセリド血症」に変更。

なお、「高トリグリセリド血症」に対する有効性を検証する二重盲検比較試験（1996年4月～2000年11月）の結果に基づき，同効能を2001年2月1日付で削除した。

再審査結果公表年月日：2010年6月29日

内容：効能・効果のうち、「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」について、「薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない」との結果であった。

### 14. 再審査期間

ウルソ錠 50mg：1999年6月16日～2009年6月16日（終了）

ウルソ錠 100mg：1999年6月16日～2009年6月16日（終了）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
ウルソ錠 50mg	104942803	2362001F1088	620001969
ウルソ錠 100mg	104947303	2362001F2149	620001970
ウルソ顆粒 5%	104939803	2362001D1060	620001968

## 17. 保険給付上の注意

症候性の原発性胆汁性肝硬変は指定難病に指定されており、社会保険各法の規定に基づく医療費の自己負担分について公費負担される。

1. 引用文献

- 1) 宮地一馬 他：臨床と研究 1976 ; 53 (5) : 1395-1403
- 2) 戸田剛太郎 他：肝胆膵 1998 ; 37 (3) : 443-460
- 3) 戸田安士 他：基礎と臨床 1976 ; 10 (1) : 103-119
- 4) 芦沢真六 他：医学のあゆみ 1977 ; 101 (13) : 922-936
- 5) Omata, M. et al. : Gut 2007 ; 56 (12) : 1747-1753
- 6) 戸田剛太郎 他：医学と薬学 1999 ; 41 (4) : 609-633
- 7) 田辺三菱製薬 (株) : MT-711 (ウルソデオキシコール酸) の C 型慢性肝炎に対する長期投与試験 (社内資料)
- 8) 永松信哉 他：薬理と治療 1997 ; 25 (6) : 1637-1651
- 9) 芦沢真六 他：診療と新薬 1977 ; 14 (11) : 2737-2747
- 10) 吉岡正智 他：診断と治療 1976 ; 64 (10) : 1953-1963
- 11) 田辺三菱製薬 (株) : ウルソデオキシコール酸の薬効薬理に関わる資料 1 (ステロイドホルモン誘発肝内胆汁うっ滞に対するウルソデオキシコール酸の作用) (社内資料)
- 12) 早川富博 他：日本消化器病学会雑誌 1988 ; 85 (11) : 2389-2395
- 13) 武内喜茂 他：薬理と治療 1998 ; 26 (2) : 169-176
- 14) Ishizaki, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2008 ; 578 (1) : 57-64
- 15) Iwaki, T. et al. : World J. Gastroenterol. 2007 ; 13 (37) : 5003-5008
- 16) 木村恒夫：日本消化器病学会雑誌 1980 ; 77 (2) : 185-194
- 17) 田辺三菱製薬 (株) : ウルソデオキシコール酸の薬効薬理に関わる資料 2 (マウス肝非実質細胞を用いたサイトカイン産生に対する MT-711 の作用) (社内資料)
- 18) 田辺三菱製薬 (株) : ウルソデオキシコール酸の薬効薬理に関わる資料 3 (UDCA の作用機序検討 TNF- $\alpha$  による RANTES 産生誘導に対する UDCA の作用) (社内資料)
- 19) 土屋周二 他：厚生省特定疾患消化吸収障害調査研究班 昭和 57 年度業績集 1982 ; 99-104
- 20) 原 泰寛 他：福岡医誌 1974 ; 65 (12) : 933-940
- 21) 菅田文夫 他：日本消化器病学会雑誌 1978 ; 75 (4) : 492-499
- 22) Igimi, H. et al. : Gastroenterologia Japonica 1983 ; 18 (2) : 93-97
- 23) 堀内 至：胆道 1988 ; 2 (3) : 239-247
- 24) Crosignani A. et al. : Hepatology 1991 ; 14 (6) : 1000-1007
- 25) Terasaki S. et al. : Am. J. Gastroenterol. 1991 ; 86 (9) : 1194-1199
- 26) Yoshikawa M. et al. : Hepatology 1992 ; 16 (2) : 358-364
- 27) Tanaka H. et al. : J. Immunol. 1996 ; 156 (4) : 1601-1608
- 28) Fedorowski, T. et al. : Gastroenterology 1977 ; 73 (5) : 1131-1137
- 29) Ota, M. et al. : Hiroshima Journal of Medical Sciences 1977 ; 26 (4) : 233-251
- 30) 穂下剛彦 他：薬学雑誌 1974 ; 94 (10) : 1196-1205
- 31) 田辺三菱製薬 (株) : Ursodeoxycholic acid の薬物相互作用について (社内資料)
- 32) 田辺三菱製薬 (株) : 正常ラットにおける UDCA 及び代謝物 (GUDCA 及び TUDCA) の利胆作用 (社内資料)
- 33) 田辺三菱製薬 (株) : 各種胆汁酸の細胞障害性の比較 (社内資料)
- 34) 田辺三菱製薬 (株) : エストラジオール-17- $\beta$ -D-グルクロニド誘発急性肝内胆汁うっ滞に対するウルソデオキシコール酸およびそのグリシン, タウリン抱合体の作用 (社内資料)
- 35) Parquet, M. et al. : Eur. J. Clin. Invest. 1985 ; 15 (4) : 171-178

- 36) 細野仁一 他：基礎と臨床 1975 ; 9 (13) : 3159-3166  
37) 高橋日出彦 他：基礎と臨床 1975 ; 9 (13) : 3209-3222  
38) Fedorowski, T. et al. : Gastroenterology 1978 ; 74 (1) : 75-81  
39) 豊島 滋 他：応用薬理 1978 ; 15 (5) : 923-930  
40) 豊島 滋 他：応用薬理 1978 ; 15 (5) : 931-945  
41) 豊島 滋 他：応用薬理 1978 ; 15 (7) : 1133-1140  
42) 豊島 滋 他：応用薬理 1978 ; 15 (7) : 1141-1155  
43) 田辺三菱製薬 (株) : Ursodeoxycholic acid の抗原性試験 (社内資料)

## 2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編：医療用医薬品 品質情報集 (オレンジブック), 薬事日報社 2004 ; 21 : 135-136  
b) 上原総一郎 他：臍臓 1995 ; 10 (3) : 280-285  
c) 伊藤信也 他：基礎と臨床 1976 ; 10 (1) : 24-39  
d) 仲川義人 編：医薬品相互作用 (第2版), 医薬ジャーナル社 1998 ; 572-573  
e) Goto, S. et al : J. Pharmacobio-Dyn. 1985 ; 8 (6) : 440-447  
f) 金沢久男 他：医薬ジャーナル 1995 ; 31 (6) : 1527-1533  
g) 堀美智子 監修：改定2版医薬品相互作用ハンドブック, じほう 2002 ; 118-118  
h) 山本昌弘 他：日本臨床 1984 ; 42 (7) : 1652-1657

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

ウルソ錠 50mg, ウルソ錠 100mg, ウルソ顆粒 5%

効能・効果	用法・用量
<ul style="list-style-type: none"><li>・ 下記疾患における利胆 胆道（胆管・胆のう）系疾患及び胆汁うっ滞を伴う肝疾患</li><li>・ 慢性肝疾患における肝機能の改善</li><li>・ 下記疾患における消化不良 小腸切除後遺症、炎症性小腸疾患</li></ul>	ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1回 50mg を1日3回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
<ul style="list-style-type: none"><li>・ 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解</li></ul>	外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1日 600mg を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。

ウルソ錠 50mg, ウルソ錠 100mg

効能・効果	用法・用量
<ul style="list-style-type: none"><li>・ 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善</li></ul>	原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1日 600mg を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。増量する場合の1日最大投与量は 900mg とする。
<ul style="list-style-type: none"><li>・ C型慢性肝疾患における肝機能の改善</li></ul>	C型慢性肝疾患における肝機能の改善には、ウルソデオキシコール酸として、通常、成人1日 600mg を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。増量する場合の1日最大投与量は 900mg とする。

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善：

- ・ 硬変期で高度の黄疸のある患者に投与する場合は、症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。血清ビリルビン値の上昇等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

C型慢性肝疾患における肝機能の改善：

- ・ C型慢性肝疾患においては、まずウイルス排除療法を考慮することが望ましい。本薬にはウイルス排除作用はなく、現時点ではC型慢性肝疾患の長期予後に対する肝機能改善の影響は明らかではないため、ウイルス排除のためのインターフェロン治療無効例若しくはインターフェロン治療が適用できない患者に対して本薬の投与を考慮すること。
- ・ 非代償性肝硬変患者に対する有効性及び安全性は確立していない。高度の黄疸のある患者に投与する場合は、症状が悪化するおそれがあるので慎重に投与すること。血清ビリルビン値の上昇等がみられた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 海外情報

国名	アメリカ
会社名	Allergan, Inc.
販売名	URSO 250, URSO Forte
剤形・規格	フィルムコート錠・ウルソデオキシコール酸 250mg, 500mg 含有
発売年	不明
効能・効果	1 適応症及び使用方法 URSO 250 及び URSO Forte (ウルソディオール) 錠は、原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 患者の治療に適応される。
用法・用量	2 用法及び用量 2.1 一般的投与情報 PBC 治療での URSO 250 及び URSO Forte の成人推奨用量は 13~15mg/kg/日 で、2~4 回に分けて食後に服用する。投与計画は、医師の判断で個々の患者の必 要性に応じて調整する。 2.2 肝機能検査 肝機能検査 ( $\gamma$ -GT, アルカリフォスファターゼ, AST, ALT) 及びビリルビン値 は、治療開始後 3 ヶ月間は 1 ヶ月毎に監視し、その後は 6 ヶ月毎に監視する。 2.3 割線入り URSO Forte 錠 URSO Forte 割線錠は推奨用量を投与するために半分に割ることができる。 URSO Forte 割線錠を分割しやすくするために、分割面を上にして平らな表面に 本錠を置く。本錠を両親指で保持し、本錠の割線部 (溝) 近くに置く。その後、 静かに圧を加え、本錠をパチンと二つに割る (上手く割れなかった錠剤片は使用 しない)。分割した錠剤は口に含むと苦いため、水と一緒に嚥まずに飲み込む。苦 味があるため、分割した錠剤は完全な錠剤とは別に保管する。

DailyMed [URSO 250/URSO Forte (Allergan, Inc.), 2021 年 5 月改訂 (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e8fc4fc2-fe5c-4cba-b6e0-5ceaf2157a61>) 2021 年 7 月 9 日アクセス] より

## 2. 海外における臨床支援情報

## (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

**【使用上の注意】** 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
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が望ましい。〔動物実験 (ラット) で妊娠前及び妊娠初期の大量 (2,000mg/kg/日) 投与により胎児毒性 (胎児吸収) が報告されている。〕

## 海外情報

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available published data on the use of ursodiol in pregnant women derived from randomized controlled trials, observational studies, and case series collected over several decades have not identified a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or other adverse maternal or fetal outcomes. Most of the reported exposures to ursodiol occurred in the second and third trimester of pregnancy. In animal reproduction studies, ursodiol had no adverse effects on embryo-fetal development when administered at doses greater than human therapeutic doses ( <i>see Data</i> ).

X II. 参考資料

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書	<p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in the clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> No adverse effects on embryo-fetal development were observed with oral administration of ursodiol to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses up to 22 and 7 times, respectively, the maximum recommended human dose (based on body surface area).</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Ursodiol is naturally present in human milk. There are no reports of adverse effects of ursodiol on the breastfed child, but the reports are extremely limited. There are no data on the effects of ursodiol on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for URSO 250 and URSO Forte and any potential adverse effects on the breastfed child from URSO 250 and URSO Forte or from the underlying maternal condition.</p>

DailyMed [URSO 250/URSO Forte (Allergan, Inc.), 2021年5月改訂 (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e8fc4fc2-fe5c-4cba-b6e0-5ceaf2157a61>) 2021年7月9日アクセス] より

	分類
オーストラリア分類	B3 (2012年4月)

Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) (<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>) 2021年7月9日アクセスより

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：B3

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

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

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦においては使用上の注意「小児等への投与」は現段階では定められていない。米国の添付文書は以下のとおりである。

出典	記載内容 (抜粋)
米国の添付文書	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of URSO 250 and URSO Forte in pediatric patients have not been established.</p>

DailyMed [URSO 250/URSO Forte (Allergan, Inc.), 2021年5月改訂 (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e8fc4fc2-fe5c-4cba-b6e0-5ceaf2157a61>) 2021年7月9日アクセス] より



---

XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし