

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顆粒
ウルソ[®]顆粒5%
URSO[®] granules 5%

承認番号	21600AMZ00044
薬価収載	2004年7月
販売開始	1964年6月
効能追加	1987年4月
再評価結果	1996年3月

貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

【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。〕

【組成・性状】

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

【効能・効果】【用法・用量】

・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 ・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	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。
・外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解	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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。〕

2. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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ため、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。

3. 副作用

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)

(1) 重大な副作用

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。

(2) その他の副作用

種類	頻度	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 ^{注)}	蕁麻疹 ^{注)}	紅斑(多形滲出性紅斑等) ^{注)}
肝臓		AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, ALP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。

4. 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ため、用量に注意して投与すること。

5. 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。〕

【薬効薬理】

ヒトにおけるデータはウルソデオキシコール酸錠によるものである。

1. 利胆作用及び胆汁うっ滞改善作用

- (1) 胆石摘出術後患者5名にT-チューブドレナージを設け、ウルソデオキシコール酸150mg/日を14日間経口投与したところ、肝胆汁流量は投与5日目より増加した¹⁾。
- (2) エストラジオール-17β-D-グルクロニド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、十二指腸内投与したところ、胆汁流量の減少を抑制した²⁾。
- (3) 17α-エチニルエストラジオール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20及び60mg/kg/日を7日間投与したところ、胆汁流量の減少を抑制した²⁾。

2. 肝機能改善作用

- (1) 肝の摂取・排泄機能改善作用³⁾
慢性肝炎患者にウルソデオキシコール酸150mg/日を3ヵ月間経口投与し、その前後に^{99m}Tc-PMTを静注して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が有意に短縮した。
- (2) 動物モデルにおける肝障害抑制作用
 - 1) コンカナバリンA誘発肝障害モデルマウスにウルソデオキシコール酸50及び150mg/kgを経口投与したところ、血中AST(GOT)及びALT(GPT)の上昇を抑制した。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-α、IL-6及びMIP-2(ヒトのIL-8に相当)上昇を抑制した。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⁴⁾。
 - 2) ケノデオキシコール酸(CDCA)誘発肝障害モデルハムスターにウルソデオキシコール酸50及び150mg/kgを経口投与したところ、血中ALT(GPT)の上昇を抑制した⁵⁾。
- (3) 疎水性胆汁酸の肝細胞障害性に対する軽減作用⁶⁾
ヒト肝細胞由来のChang細胞を用いた*in vitro*実験で、培養液中にCA、CDCAあるいはウルソデオキシコール酸を添加して細胞障害性を検討したところ、細胞障害性の強さはCDCAが最も強く、CAとウルソデオキシコール酸は同程度に弱かった。また、CDCAによる細胞障害性はウルソデオキシコール酸の添加により有意に低下した。
- (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-α及びIL-6産生を抑制した⁷⁾。ラット肝実質細胞を用いた*in vitro*試験で、TNF-α添加によるRANTES産生を抑制した⁸⁾。

3. 消化吸収改善作用

- (1) 回腸切除患者12名にウルソデオキシコール酸150mg/日を1ヵ月間投与し、その前後で血中高級脂肪酸、脂溶性ビタミン濃度を測定したところ、血中リノール酸、リノレン酸、ビタミンD、Eの各濃度が上昇した⁹⁾。
- (2) 膵液分泌促進作用¹⁰⁾
ラット及びイヌの十二指腸内に2.55×10⁻²Mに調製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増加を、またイヌでは重炭酸濃度の増加及びアマラーゼなど膵酵素活性の上昇を認めた。

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¹¹⁾
コレステロール系胆石症患者5名にウルソデオキシコール酸300mg/日を2ヵ月間、その後増量し、600mg/日を2ヵ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。
- (2) 液晶形成作用¹²⁾
コレステロール系胆石症患者5名にウルソデオキシコール酸600mg/日を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、胆汁中に多成分型の液晶が認められ、コレステロールはこの液晶中に多量に可溶化されていた。
- (3) コレステロールの腸管吸収抑制作用¹³⁾
健康成人6名にウルソデオキシコール酸600mg/日を1ヵ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。

5. 作用機序¹⁻¹⁸⁾

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、上記の胆石溶解作用、消化吸収改善作用が知られている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ウルソデオキシコール酸

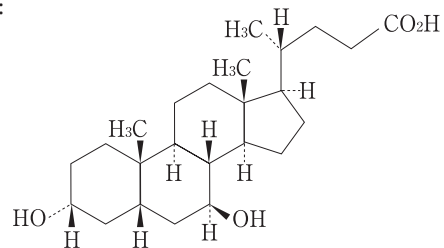
Ursodeoxycholic Acid (JAN)

化学名：3α,7β-Dihydroxy-5β-cholan-24-oic acid

分子式：C₂₄H₄₀O₄

分子量：392.57

構造式：



性状：白色の結晶又は粉末で、味は苦い。メタノール、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

**融点：201~205℃

*【包装】

ウルソ顆粒5%：500g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 吉岡正智 他：診断と治療 1976；64(10)：1953-1963
- 2) 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する資料1(社内資料)
- 3) 早川富博 他：日本消化器病学会雑誌 1988；85(11)：2389-2395
- 4) Ishizaki K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2008；578(1)：57-64
- 5) Iwaki T. et al. : World J. Gastroenterol. 2007；13(37)：5003-5008

- 6) 木村恒夫：日本消化器病学会雑誌 1980；77(2)：185-194
- 7) 田辺三菱製薬㈱：ウルソデオキシコール酸の薬効薬理に関する資料2(社内資料)
- 8) 田辺三菱製薬㈱：ウルソデオキシコール酸の薬効薬理に関する資料3(社内資料)
- 9) 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
- 10) 原 泰寛 他：福岡医誌 1974；65(12)：933-940
- 11) 菅田文夫 他：日本消化器病学会雑誌 1978；75(4)：492-499
- 12) Igimi H. et al.：Gastroenterologia Jpn. 1983；18(2)：93-97
- 13) 堀内 至：胆道 1988；2(3)：239-247
- 14) 武内喜茂 他：薬理と治療 1998；26(2)：169-176
- 15) Crosignani A. et al.：Hepatology 1991；14(6)：1000-1007
- 16) Terasaki S. et al.：Am. J. Gastroenterol. 1991；86(9)：1194-1199
- 17) Yoshikawa M. et al.：Hepatology 1992；16(2)：358-364
- 18) Tanaka H. et al.：J. Immunol. 1996；156(4)：1601-1608

2. 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280



製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10