

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[®]錠50mg
ウルソ[®]錠100mg
URSO[®] tablets

	錠50mg	錠100mg
承認番号	21600AMZ00018	21600AMZ00017
薬価収載	2004年7月	2004年7月
販売開始	1962年7月	1981年9月
再評価結果	1996年3月	
効能追加	2007年3月	
再審査結果	2010年6月	

貯 法：室温保存
使用期限：外箱及びラベル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】

	錠50mg	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
添加物	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	
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 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 6.0 約2.4 75	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 8.0 約2.7 150
識別コード	Ⓢ234	Ⓢ235

【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。
・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。
・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。

【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) 重篤な脾疾患のある患者〔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 胆汁溶解の目的で 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 ロール胆汁形成が促 進されるおそれがある。
--------------------------	---	---

3. 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%)，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。

(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)} 等	紅斑(多形滲出性紅斑等) ^{注)}
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，承認時までの試験及び製造販売後調査の成績に基づく。

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ので，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。〕

6. 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。〕

〔薬物動態〕

1. 血清中濃度¹⁾

健康成人を対象とし，ウルソデオキシコール酸200mgを投与(100mg錠を2錠，6名)したとき，最高血清中濃度は $1.90 \pm 0.25 \mu\text{g/mL}$ であった。また，400mgを投与(100mg錠を4錠，6名)したとき，最高血清中濃度は $7.09 \pm 1.43 \mu\text{g/mL}$ であった。

2. 吸収・排泄¹⁾

健康成人6名を対象とし，ウルソデオキシコール酸400mg(100mg錠を4錠)を投与したとき，血清中の主な代謝物は，グリコウルソデオキシコール酸(GUDCA)及びその硫酸抱合体(GUDCA-S)であった。尿中の主な代謝物はGUDCA-S及びウルソデオキシコール酸のN-アセチルグルコサミン抱合体であり，投与後24時間の排泄量はそれぞれ投与量の0.25及び0.11%であった。

3. 吸収・代謝(外国データ)^{2)**}

健康人(米国)にウルソデオキシコール酸1g/日を2週間経口投与後，¹⁴C-ウルソデオキシコール酸を静注し，同位体希釈分析法を用いてその吸収量などを測定した。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約940mgであり，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いた。また，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。

※薬物動態試験における投与量は，本剤の承認された用量と異なる。(「用法・用量」の項参照)

〔臨床成績〕

〈二重盲検試験〉

- 胆道系疾患(胆石症，胆道炎，胆道ジスキネジー，胆のう切除後症候群)患者にウルソデオキシコール酸150mg/日を2週間投与し，自覚症状に対する改善効果を検討したところ，右季肋部痛などに対してプラセボ投与群に比し有意な改善効果を認めた³⁾。
- 慢性肝疾患(慢性肝炎，肝硬変)患者にウルソデオキシコール酸150mg/日を4週間投与したところ，ウルソデオキシコール酸投与群はプラセボ投与群に比しAST(GOT)，ALT(GPT)値が有意に低下した⁴⁾。
- コレステロール系胆石症患者にウルソデオキシコール酸150mg/日，600mg/日を6～12ヵ月間投与し，胆石溶解効果を検討したところ，X線造影像による胆石の消失，縮小・減少を合わせた有効率は150mg/日投与群17.4%(4/23例)，600mg/日投与群34.5%(10/29例)，プラセボ投与群5.0%(1/20例)で，600mg/日投与群はプラセボ投与群に比し有意な溶解効果を認めた⁵⁾。
- 原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者にウルソデオキシコール酸150mg/日，600mg/日を2週間投与し肝機能改善

効果を検討したところ、改善以上の改善率は150mg/日投与群22.7% (5/22例)、600mg/日投与群92.0% (23/25例)で、600mg/日投与群は150mg/日投与群に比し、有意な改善効果を認めた⁶⁾。

5. C型慢性肝炎患者にウルソデオキシコール酸150mg/日、600mg/日、900mg/日を24週間投与し、ALT(GPT)の変化率(中央値)を比較検討したところ、150mg/日投与群(195例)−15.3%、600mg/日投与群(198例)−29.15%、900mg/日投与群(193例)−36.2%であり、600mg/日投与群、900mg/日投与群は150mg/日投与群に比し、有意な改善効果を認めた。副作用の発現頻度は150mg/日投与群、600mg/日投与群、900mg/日投与群それぞれ18.1% (36/199例)、21.5% (43/200例)、17.8% (35/197例)と全体ではほぼ同様で、各群間に有意差は認められなかった。なお、下痢については高用量で発現頻度が高い傾向が認められた⁷⁾。

〈長期投与試験〉

6. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者にウルソデオキシコール酸600mg/日を48~132週間投与し肝機能改善効果を検討したところ、改善以上の改善率は81.8% (27/33例)であった⁸⁾。
7. C型慢性肝炎患者にウルソデオキシコール酸600mg/日(必要に応じ900mg/日へ増量)を1年以上投与したところ、ALT(GPT)の変化率(中央値)は−43.4% (257例)と有意な低下を認め、効果の持続が確認された⁹⁾。

【薬効薬理】

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置し、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¹⁰⁾。
- (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¹¹⁾。
- (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¹¹⁾。

2. 肝機能改善作用

- (1) 肝の摂取・排泄機能改善作用¹²⁾
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) 自己免疫性肝炎モデルマウスに0.3%濃度になるように調製したウルソデオキシコール酸飼料を摂取させたところ、リポポリサッカライド投与による生存率の低下、血中AST(GOT)及びALT(GPT)の上昇、肝組織における壊死及び炎症細胞浸潤を抑制した¹³⁾。
- 2) 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¹⁴⁾。
- 3) 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¹⁵⁾。

- (3) 疎水性胆汁酸の肝細胞障害性に対する軽減作用¹⁶⁾
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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。

- (2) 膵液分泌促進作用²⁰⁾

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ミ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²¹⁾

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²²⁾

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²³⁾

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^{10~27)}

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、

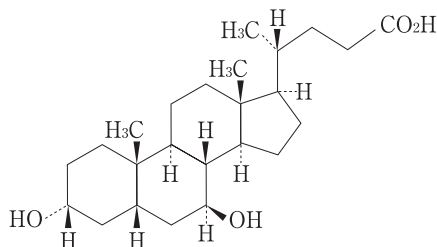
Ursodeoxycholic Acid (JAN)

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)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 永松信哉 他：薬理と治療 1997；25(6)：1637-1651
- 2) Fedorowski T. et al.：Gastroenterology 1977；73(5)：1131-1137
- 3) 戸田安士 他：基礎と臨床 1976；10(1)：103-119
- 4) 宮地一馬 他：臨床と研究 1976；53(5)：1395-1403
- 5) 芦沢真六 他：医学のあゆみ 1977；101(13)：922-936
- 6) 戸田剛太郎 他：肝胆臓 1998；37(3)：443-460
- 7) Omata M. et al.：Gut 2007；56(12)：1747-1753
- 8) 戸田剛太郎 他：医学と薬学 1999；41(4)：609-633
- 9) 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)
- 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する資料1(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する資料2(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する資料3(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

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