

## 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2018（2019年更新版）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100mgURSO<sup>®</sup>tablets

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>granules

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・ 販売開始年月日	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） 販売開始年月日：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） 販売開始年月日：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） 販売開始年月日：1964年6月22日
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="https://medical.mt-pharma.co.jp/">https://medical.mt-pharma.co.jp/</a>	

本IFは2023年6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。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

(01)14987128300911  
ウルソ錠(01)14987128300898  
ウルソ顆粒

「添文ナビ（アプリ）」を使ってGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

### 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	26
3. 製品の製剤学的特性	8		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	8	VII. 薬物動態に関する項目	37
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	37
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	38
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	39
II. 名称に関する項目	9	4. 吸収	39
1. 販売名	9	5. 分布	39
2. 一般名	9	6. 代謝	40
3. 構造式又は示性式	9	7. 排泄	41
4. 分子式及び分子量	9	8. トランスポーターに関する情報	42
5. 化学名（命名法）又は本質	9	9. 透析等による除去率	42
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	10. 特定の背景を有する患者	42
		11. その他	42
III. 有効成分に関する項目	11		
1. 物理化学的性質	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11	1. 警告内容とその理由	43
3. 有効成分の確認試験法、定量法	11	2. 禁忌内容とその理由	43
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	43
IV. 製剤に関する項目	13	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	43
1. 剤形	13	5. 重要な基本的注意とその理由	43
2. 製剤の組成	14	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
3. 添付溶解液の組成及び容量	14	7. 相互作用	45
4. 力価	14	8. 副作用	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	14	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
6. 製剤の各種条件下における安定性	14	10. 過量投与	53
7. 調製法及び溶解後の安定性	15	11. 適用上の注意	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15	12. その他の注意	53
9. 溶出性	15		
10. 容器・包装	17	IX. 非臨床試験に関する項目	54
11. 別途提供される資材類	17	1. 薬理試験	54
12. その他	17	2. 毒性試験	54
V. 治療に関する項目	18	X. 管理的事項に関する項目	57
1. 効能又は効果	18	1. 規制区分	57
2. 効能又は効果に関連する注意	18	2. 有効期間	57
3. 用法及び用量	19		
4. 用法及び用量に関連する注意	19		
5. 臨床成績	19		

3. 包装状態での貯法	57
4. 取扱い上の注意	57
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	57
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	57
9. 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	58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	58
11. 再審査期間	58
12. 投薬期間制限に関する情報	59
13. 各種コード	59
14. 保険給付上の注意	59
<b>X I . 文献</b>	60
1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	61
<b>X II . 参考資料</b>	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
<b>X III . 備考</b>	66
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	66
2. その他の関連資料	68

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

---

## 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」の効能又は効果に「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」の効能又は効果に「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. 製品の治療学的特性

- (1) 慢性肝疾患における肝機能を改善する。（「V. 5. (7) その他」の項の「臨床効果」参照）
- (2) C 型慢性肝疾患における肝機能を改善する。（「V. 5. (7) その他」の項の「臨床効果」参照）  
（ウルソ顆粒 5%は、「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能又は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。（「V. 5. (7) その他」の項の「臨床効果」参照）  
（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」の効能又は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。（「V. 5. (7) その他」の項の「臨床効果」参照）
- (5) 小腸切除後の消化不良を改善する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項の「2」参照）
- (6) 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。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## I. 概要に関する項目

---

### 3. 製品の製剤学的特性

特になし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

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。

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## 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)

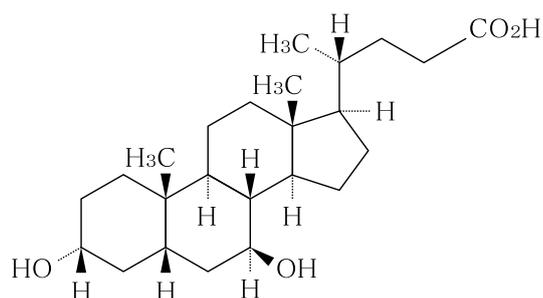
## (2) 洋名 (命名法) :

Ursodeoxycholic Acid (JAN、INN)

## (3) ステム (stem) :

不明

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{24}H_{40}O_4$

分子量 : 392.57

## 5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

## II. 名称に関する項目

---

### 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

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、定量法

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）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 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：

素錠（ウルソ錠 50mg、ウルソ錠 100mg）

顆粒（ウルソ顆粒 5%）

## (2) 製剤の外観及び性状：

販売名	ウルソ錠 50mg			ウルソ錠 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・素錠（割線入り）		
外形						
識別コード	234			235		
サイズ	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

販売名	ウルソ顆粒 5%
性状・剤形	白色・においなし・味は苦い・顆粒

## (3) 識別コード：

	識別コード	表示部位
ウルソ錠 50mg	234	錠剤
ウルソ錠 100mg	235	錠剤

## (4) 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

## (5) その他：

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	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	100mg
添加剤	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	
有効成分 (1g中)	日局 ウルソデオキシコール酸 50mg	
添加剤	乳糖水和物、パレイショデンプン、カルメロースナトリウム	

###### (2) 電解質等の濃度：

該当しない

###### (3) 熱量：

該当しない

##### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 4. 力価

該当しない

##### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

##### 6. 製剤の各種条件下における安定性

<ウルソ錠 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

## &lt;ウルソ錠 100mg &gt;

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

## &lt;ウルソ顆粒 5% &gt;

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

\*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

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

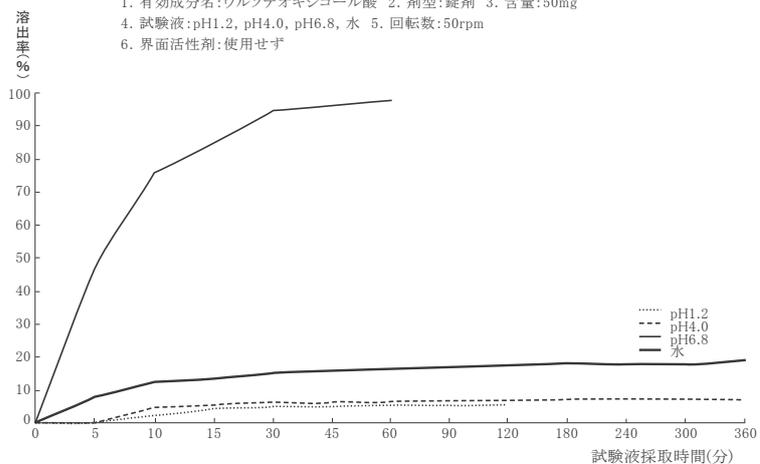
## 9. 溶出性

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。

#### IV. 製剤に関する項目

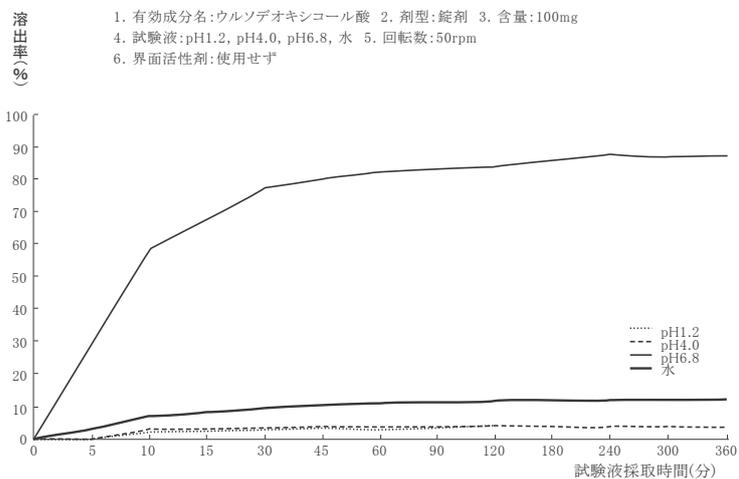
##### ウルソ錠 50mg<sup>a)</sup>

1. 有効成分名:ウルソデオキシコール酸 2. 剤型:錠剤 3. 含量:50mg
4. 試験液:pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数:50rpm
6. 界面活性剤:使用せず

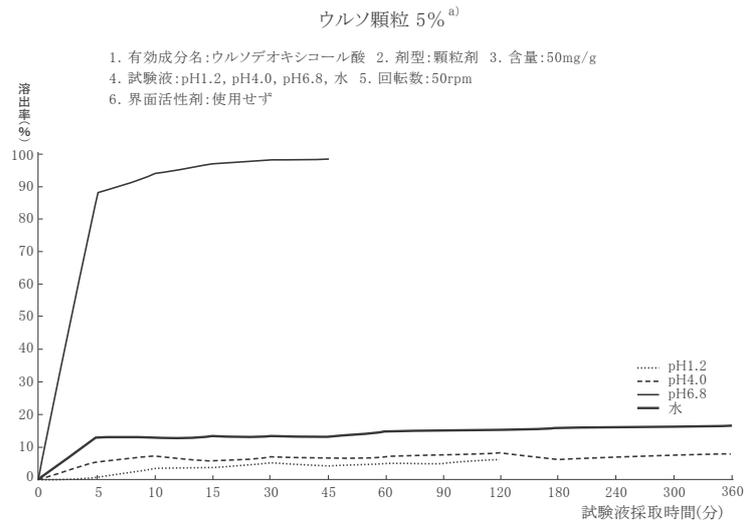


##### ウルソ錠 100mg<sup>a)</sup>

1. 有効成分名:ウルソデオキシコール酸 2. 剤型:錠剤 3. 含量:100mg
4. 試験液:pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数:50rpm
6. 界面活性剤:使用せず



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。



## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当資料なし

(2) 包装：

＜ウルソ錠 50mg＞

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

＜ウルソ錠 100mg＞

100錠 [10錠 (PTP) ×10]、1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

＜ウルソ顆粒 5%＞

500g

(3) 予備容量：

該当しない

(4) 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)

・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)

・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

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. 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

<ウルソ錠 50mg・100mg >

○ 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

○ 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解

○ 原発性胆汁性肝硬変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

<ウルソ顆粒 5% >

○ 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

○ 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解

### 2. 効能又は効果に関連する注意

<ウルソ錠 50mg・100mg >

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

<C型慢性肝疾患における肝機能の改善>

5.1 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。

5.2 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。[9.3.5 参照]

<ウルソ顆粒 5% >

設定されていない

<解説>

<ウルソ錠 50mg・100mg >

5.1 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。

5.2 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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

<ウルソ錠 50mg・100mg>

効能又は効果	用法及び用量
<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。
<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。

<ウルソ顆粒 5%>

効能又は効果	用法及び用量
<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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

## V. 治療に関する項目

### (2) 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。

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) 用量反応探索試験 :

#### 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、オープントライ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。

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。

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」の効能又は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) 検証的試験 :

#### 1) 有効性検証試験 :

該当資料なし

#### 2) 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
	皮膚そう痒感	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

\* : 皮膚そう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	全く問題がない	全く問題がない	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)
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)			
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		

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」の効能又は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)、そう痒症2.1%(6/280例)であった。

「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能又は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) 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(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 :

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。

## V. 治療に関する項目

### 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）を上回ることにはなかった。

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」の効能又は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<sup>\*1</sup>の安全性」及び「代償性肝硬変患者<sup>\*2</sup>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. ① F4 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。

<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 $\gamma$ -GTP 変化率は、投与開始から 1 ないし 3 ヶ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 ヶ月の変化率 (中央値): ALT -31.2%、AST -23.5%、 $\gamma$ -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 $\gamma$ -GTP は投与開始から 1 ないし 3 ヶ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
$\gamma$ -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」の効能又は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調査・試験の概要:

該当しない

## V. 治療に関する項目

### (7) その他：

#### 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)。

##### 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%

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」の効能又は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

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

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

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又は効果は「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。

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%

「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能又は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%

「原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善」の効能又は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

「C 型慢性肝疾患における肝機能の改善」の効能又は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。

## 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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 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。

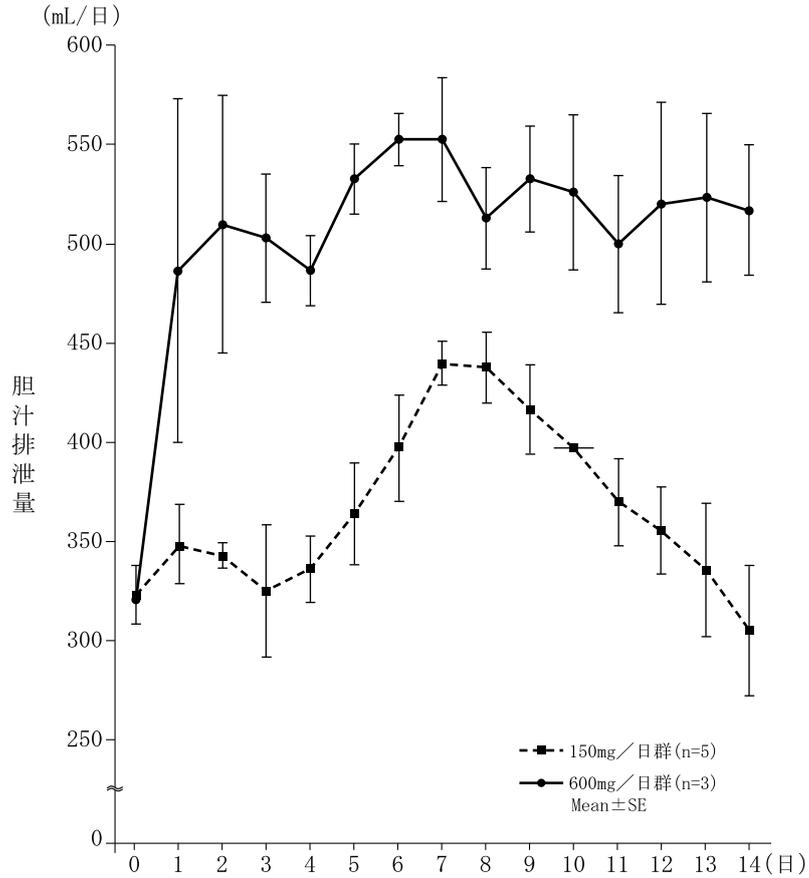
3) コレステロール系胆石に対し、胆のう胆汁中のコレステロールの不飽和化、液晶の形成によるコレステロールの可溶化、腸管におけるコレステロール吸収抑制等により胆石を溶解する。

#### (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

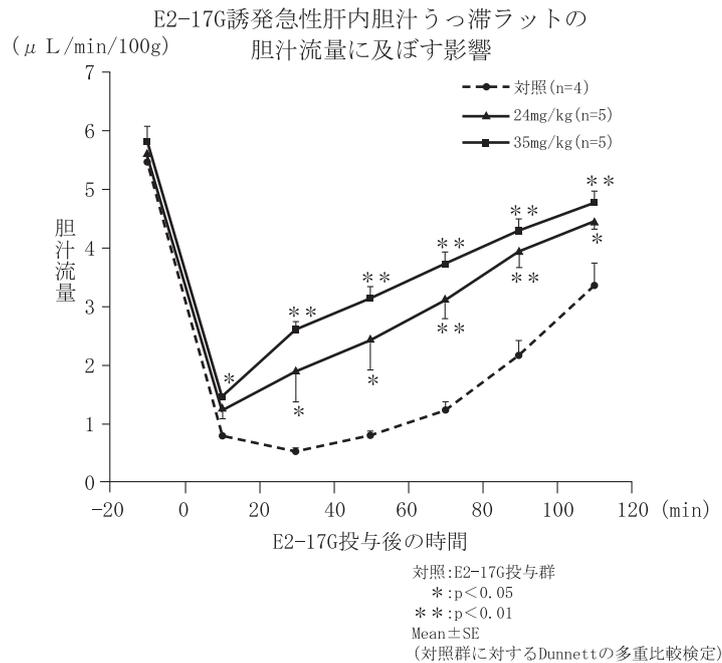
###### ① 利胆作用<sup>10)</sup>（ヒト）

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。



② 急性肝内胆汁うっ滞改善作用<sup>11)</sup> (ラット)

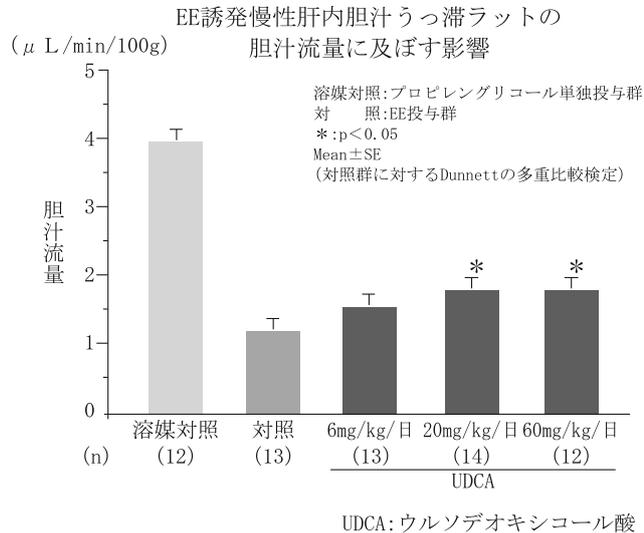
エストラジオール-17β-D-グルクロニド (E2-17G) 誘発急性肝内胆汁うっ滞ラットに、ウルソデオキシコール酸 24 及び 35mg/kg を、十二指腸内単回投与することにより、胆汁流量の減少を用量依存的に抑制した。



VI. 薬効薬理に関する項目

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 (μmol/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)

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

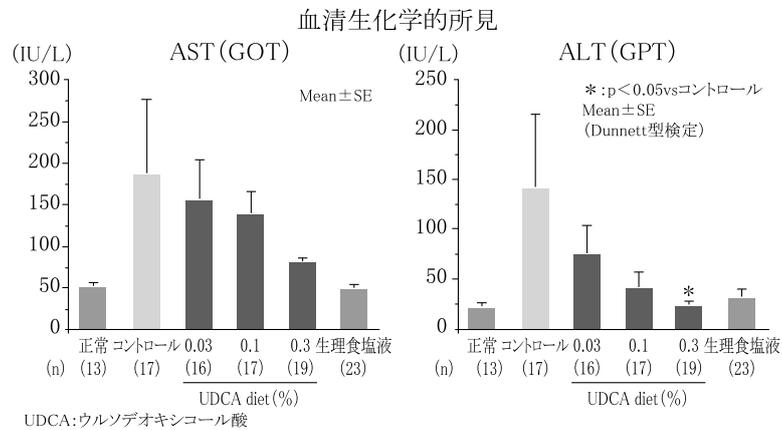
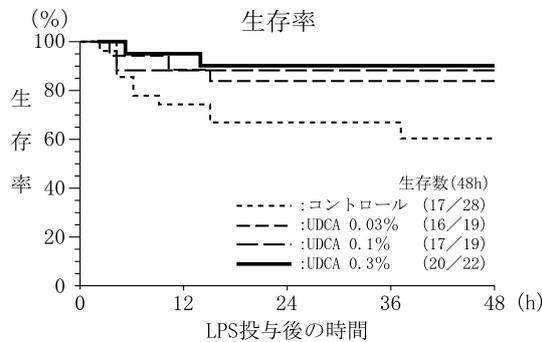
\* : p < 0.05    \*\* : p < 0.01    \*\*\* : p < 0.001

<sup>99m</sup>Tc-PMT : (<sup>99m</sup>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。

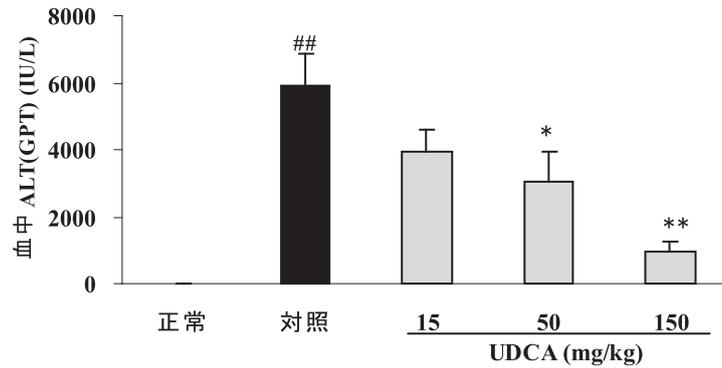


b. コンカナバリン A 誘発肝障害モデルに対する作用 (マウス)

雄性 Balb/c マウス (9 週齢) にコンカナバリン A 20mg/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

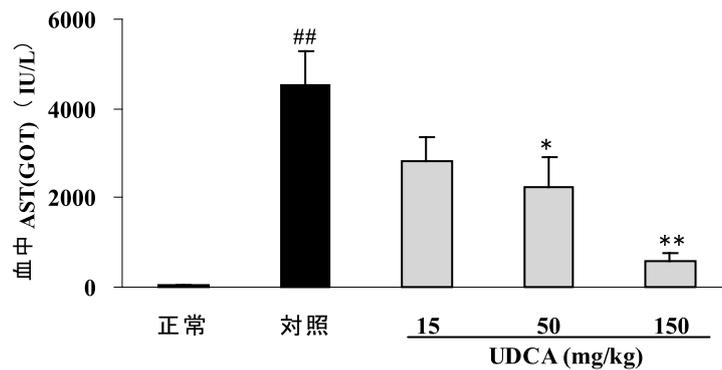
値は平均値±標準誤差（各群 12 例）で示す

## $p < 0.01$ ：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

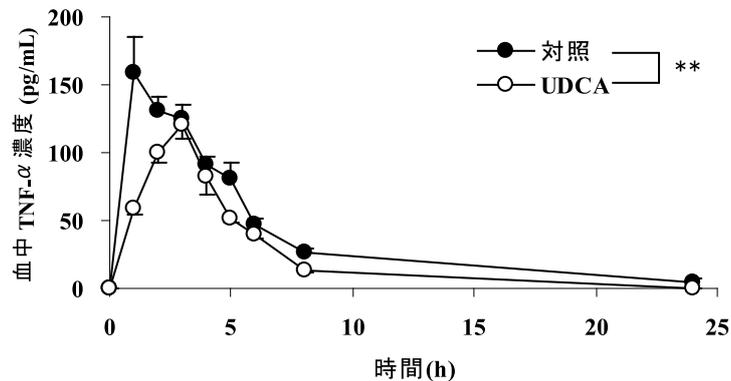
値は平均値±標準誤差（各群 12 例）で示す

## $p < 0.01$ ：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

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

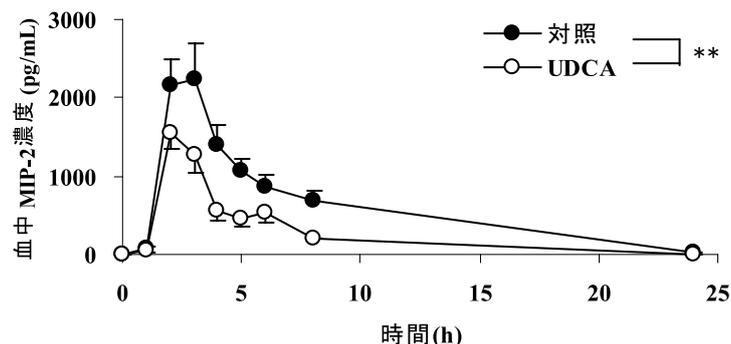
対照：コンカナバリン A 投与群、UDCA：UDCA 150mg/kg 投与群

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

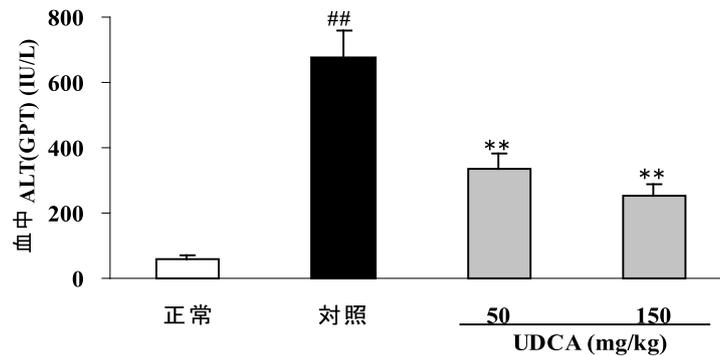
\*\*p<0.01：対照群に対して有意（「薬物」と「時点」を要因とする二元配置分散分析）

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

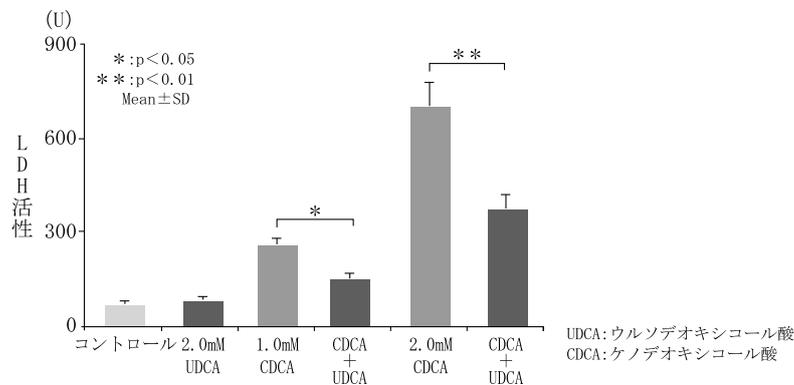
##p<0.01：正常群に対して有意（t-検定）

\*\*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。



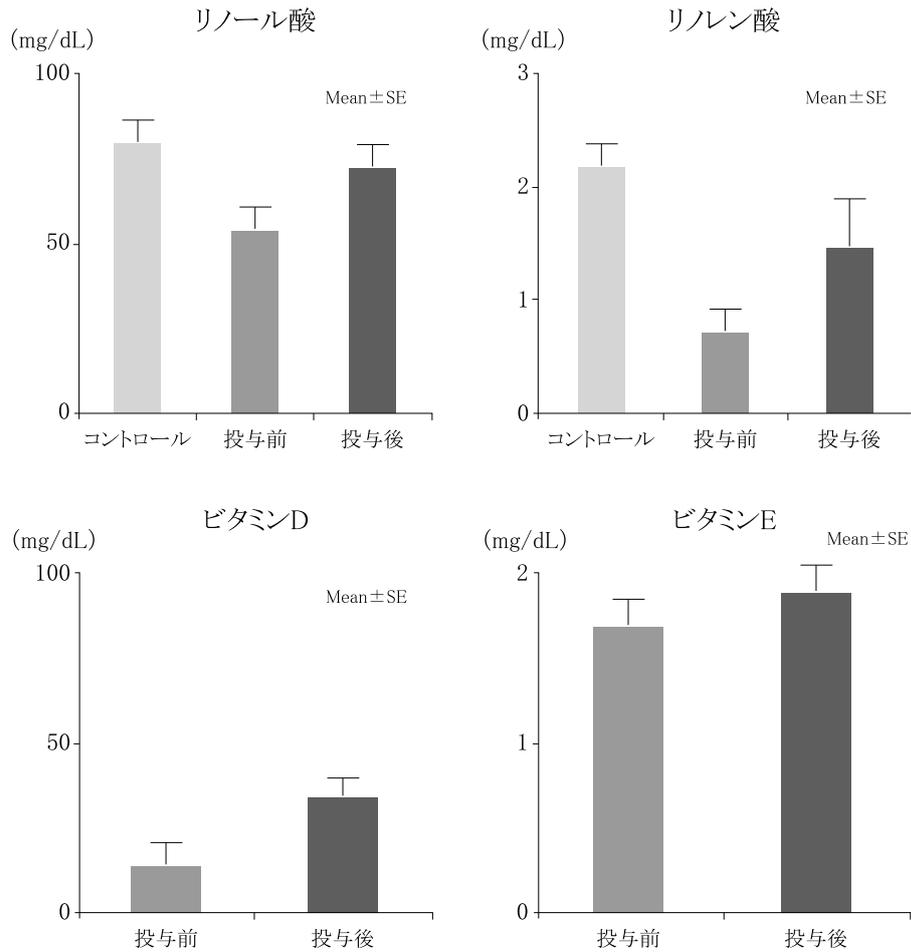
④ 細胞系に対するサイトカイン・ケモカイン産生抑制作用

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>。

3) 消化吸収改善作用

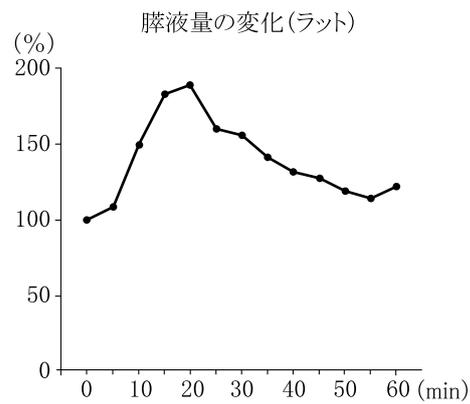
① 脂肪・脂溶性ビタミン消化吸収改善作用<sup>19)</sup> (ヒト)

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。



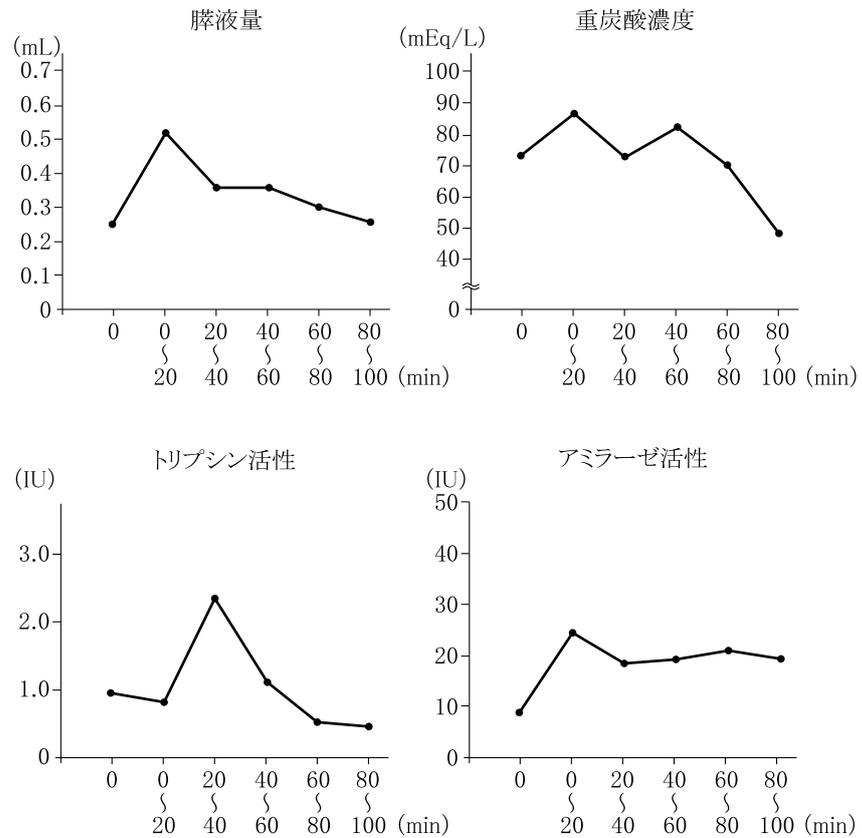
② 膵液分泌促進作用<sup>20)</sup> (ラット、イヌ)

ラット及びイヌの十二指腸内に  $2.55 \times 10^{-2} \text{M}$  に調整したウルソデオキシコール酸溶液  $2.5 \text{mL/kg}$  を投与したところ、ラットにおいて膵液量の上昇を認め、イヌでは重炭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。



VI. 薬効薬理に関する項目

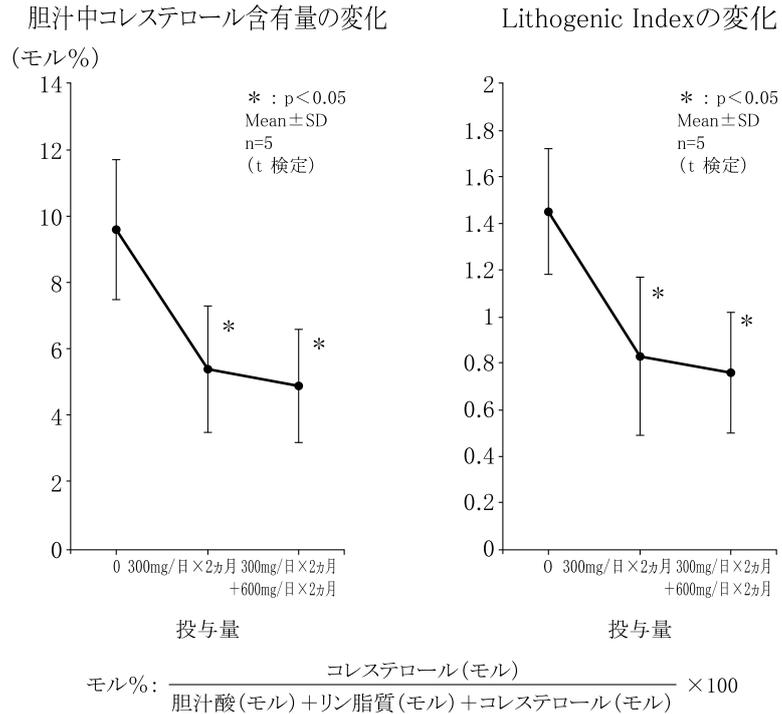
膵液量・酵素活性・重炭酸濃度の変化(イヌ)



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 ヶ月間、その後増量し、600mg/日 2 ヶ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。



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)

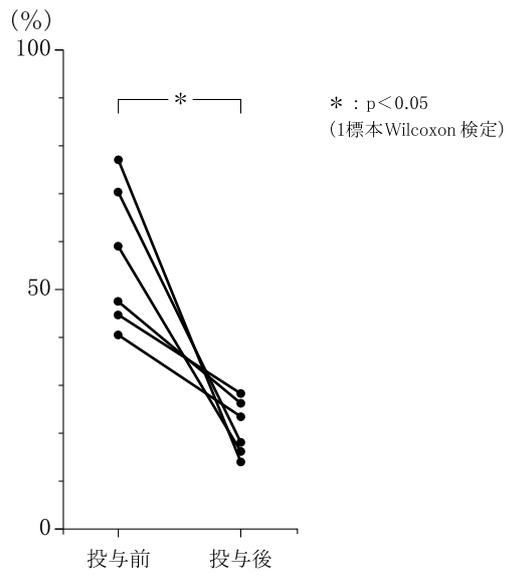
コレステロール系胆石症患者 5 名に本剤をウルソデオキシコール酸として 600mg/日 1 週間経口投与し、胆のう胆汁を採取し、偏光顕微鏡で観察したところ、可溶化された多量のコレステロールを含む多成分型の液晶が 5 名の患者全員の胆汁中で観察された。

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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

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又は効果は「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

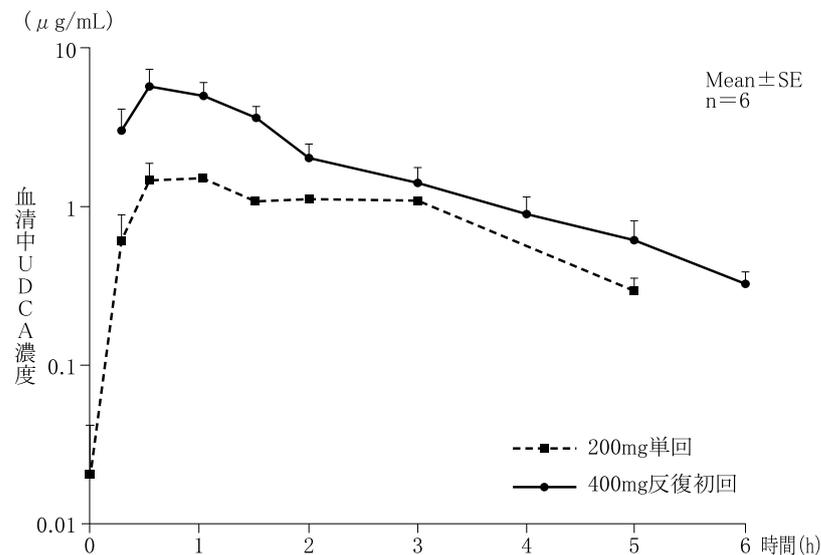
## (1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

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

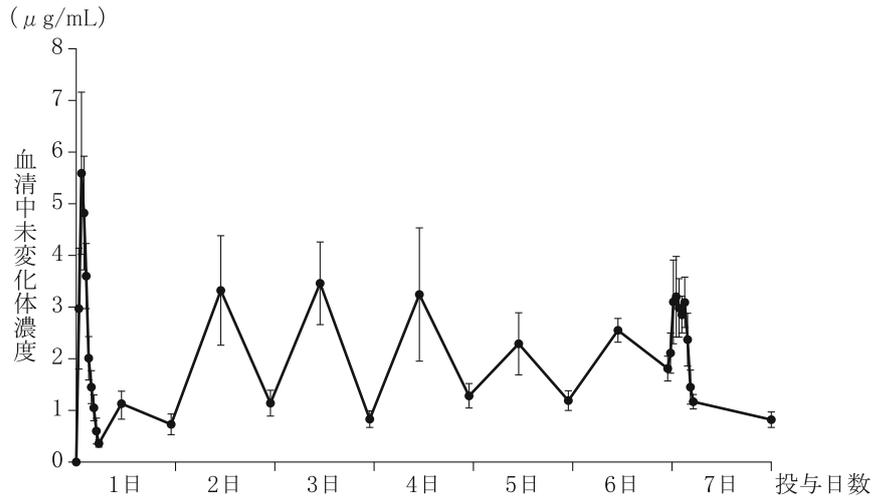
注) 本剤の承認された 1 日用量は 150mg (分 3) 又は 600mg (分 3) である。

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。

## 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 tmax はそれぞれ 0.8 時間、2.6 時間であり、反復投与による tmax 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。

VII. 薬物動態に関する項目



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。

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

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) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

該当資料なし

(5) 分布容積：

該当資料なし

(6) その他：

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法：

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因：

該当資料なし

### 4. 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。

### 5. 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>29)</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>30)</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。

#### (3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ<sup>30)</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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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>29)</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変化をみると、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 0.01μg/組織湿重量 (g) 以下であった。

(6) 血漿蛋白結合率：

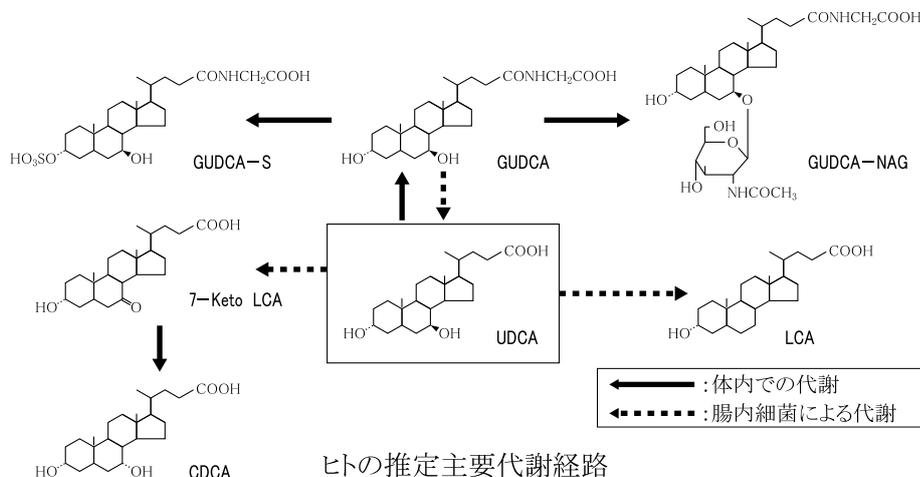
該当資料なし

6. 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（CYP等）の分子種、寄与率：

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活性比、存在比率：

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。

## 7. 排泄

## 排泄部位及び経路

主として糞便中（一部尿中）

## 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。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

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。

### 排泄速度

該当資料なし

### 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

### 11. その他

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

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 完全胆道閉塞のある患者 [9.3.1 参照]

2.2 劇症肝炎の患者 [9.3.2 参照]

<解説>

2.1 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。

2.2 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注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

## 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 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。

## 9.1.2 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。

<解説>

9.1.1 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>a)</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>。

9.1.2 本剤は胃液（酸）の分泌を促進するとの報告がある<sup>b)</sup>。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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) 腎機能障害患者：

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者：

<ウルソ錠 50mg・100mg >

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 完全胆道閉塞のある患者

投与しないこと。利胆作用があるため、症状が増悪するおそれがある。[2.1 参照]

##### 9.3.2 劇症肝炎の患者

投与しないこと。症状が増悪するおそれがある。[2.2 参照]

##### 9.3.3 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。

##### 9.3.4 原発性胆汁性肝硬変の硬変期で高度の黄疸のある患者

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。症状が悪化するおそれがある。

##### 9.3.5 C型慢性肝疾患で高度の黄疸のある患者

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。症状が悪化するおそれがある。[5.2 参照]

<ウルソ顆粒 5% >

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 完全胆道閉塞のある患者

投与しないこと。利胆作用があるため、症状が増悪するおそれがある。[2.1 参照]

##### 9.3.2 劇症肝炎の患者

投与しないこと。症状が増悪するおそれがある。[2.2 参照]

##### 9.3.3 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。

<解説>

<共通>

9.3.3 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。

<ウルソ錠 50mg・100mg >

9.3.4 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。

### (4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦：

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳への移行が認められている。

(7) 小児等：

設定されていない

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

用量に注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

<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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

(2) 併用注意とその理由：

10.2 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
コレステラミン コレステミド	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 合成ケイ酸アルミニウム 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム	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 ベザフィブラート フェノフィブラート	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。	クロフィブラート等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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

・ コレスチラミン、コレスチミド

コレスチ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>o)</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>d)</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>e)</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>c, f)</sup>。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認め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。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 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>

発熱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。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用

	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		そう痒、発疹	蕁麻疹等	紅斑（多形滲出性紅斑等）
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇	ビリルビン上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇	
その他		全身倦怠感、めまい	白血球数減少	

注）発現頻度は製造販売後調査の結果を含む。

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 (%)
<b>感染症および寄生虫症</b>	
硬結性紅斑	1 (0.02)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	
貧血	1 (0.02)
<b>代謝および栄養障害</b>	
食欲不振	7 (0.12)
食欲増進	3 (0.05)
<b>神経系障害</b>	
めまい	2 (0.03)
眠気	1 (0.02)
頭痛	1 (0.02)
<b>胃腸障害</b>	
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)
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>	
そう痒	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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)
帯状疱疹	0	2(0.14)
膿疱疹性湿疹	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)
<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)

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 (%)	
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)
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)
そう痒症	2(2.17)	10(0.68)
発疹	2(2.17)	6(0.41)
蕁麻疹	1(1.09)	2(0.14)
全身性そう痒症	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)

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>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)
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)

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 (%)
<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)
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)
そう痒	12(2.01)
発疹	9(1.51)
蕁麻疹	2(0.34)
全身性そう痒症	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)

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 (%)
<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)

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 (%)
<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>	1(0.05)
胃癌	1(0.05)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	1(0.05)
貧血	1(0.05)
<b>代謝および栄養障害</b>	1(0.05)
食欲減退	1(0.05)
<b>精神障害</b>	1(0.05)
不眠症	1(0.05)
<b>心臓障害</b>	1(0.05)
心房細動	1(0.05)
<b>血管障害</b>	2(0.10)
高血圧	2(0.10)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	1(0.05)
肺高血圧症	1(0.05)
<b>胃腸障害</b>	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)
<b>肝胆道系障害</b>	1(0.05)
肝不全	1(0.05)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	5(0.26)
そう痒症	3(0.16)
発疹	1(0.05)
皮膚剥脱	1(0.05)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	4(0.21)
倦怠感	2(0.10)
口渇	2(0.10)

副作用の種類	副作用発現症例数（%）
<b>臨床検査</b>	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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<ウルソ錠 50mg、錠 100mg >

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<ウルソ顆粒 5% >

設定されていない

<解説 >

<ウルソ錠 50mg、錠 100mg >

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報：

設定されていない

## Ⅹ. 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」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>b)</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。

#### (3) 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。

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ヵ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ヵ月	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ヵ月	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) 遺伝毒性試験：

該当資料なし

(4) がん原性試験：

該当資料なし

(5) 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。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

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 を妊娠ウサギ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。

### (6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

### (7) 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

有効期間：5年

## 3. 包装状態での貯法

室温保存

## 4. 取扱い上の注意

設定されていない

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし  
 くすりのしおり：あり

## 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物多名称の製品はない。

## 7. 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

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ウルソ錠 50mg	2004年1月19日	21600AMZ00018000	2004年7月9日	1962年7月10日
ウルソサン錠 50mg (旧販売名)	1961年11月27日	13600AZZ04613000	1965年11月	
ウルソ錠 100mg	2004年1月19日	21600AMZ00017000	2004年7月9日	1981年9月1日
ウルソ 100 (旧販売名)	1978年11月11日	15300AMZ01131000	1981年9月	
ウルソ顆粒 5%	2004年2月2日	21600AMZ00044000	2004年7月9日	1964年6月22日
ウルソ顆粒 (旧販売名)	1963年12月26日	13800AZZ04479000	1965年11月	

## X. 管理的事項に関する項目

### 9. 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 10. 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」
- ・ 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 10. 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 10. 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」

### 10. 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。

### 11. 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)

## 12. 投薬期間制限に関する情報

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。

## 13. 各種コード

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

## 14. 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: 肝胆臓. 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 (PMID : 17888421)
- 15) Iwaki T, et al. : World J Gastroenterol. 2007 ; 13 (37) : 5003-5008 (PMID : 17854144)
- 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收障害調査研究班 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. : Gastroenterol Jpn. 1983 ; 18 (2) : 93-97 (PMID : 6852442)
- 23) 堀内 至: 胆道. 1988 ; 2 (3) : 239-247
- 24) Crosignani A. et al. : Hepatology. 1991 ; 14 (6) : 1000-1007 (PMID : 1959845)
- 25) Terasaki S, et al. : Am J Gastroenterol. 1991 ; 86 (9) : 1194-1199 (PMID : 1882800)
- 26) Yoshikawa M, et al. : Hepatology. 1992 ; 16 (2) : 358-364 (PMID : 1639344)
- 27) Tanaka H, et al. : J Immunol. 1996 ; 156 (4) : 1601-1608 (PMID : 8568266)
- 28) Fedorowski T, et al. : Gastroenterology. 1977 ; 73 (5) : 1131-1137 (PMID : 908492)
- 29) 穂下剛彦, 他: 薬学雑誌. 1974 ; 94 (10) : 1196-1205
- 30) Ota M, et al. : Hiroshima J Med Sci. 1977 ; 26 (4) : 233-251 (PMID : 615171)
- 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 (PMID: 3930255)

- 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 (PMID : 411708)
- 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) 上原総一郎, 他 : 膵臓. 1995 ; 10 (3) : 280-285
- b) 伊藤信也, 他 : 基礎と臨床. 1976 ; 10 (1) : 24-39
- c) 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
- d) 金沢久男, 他 : 医薬ジャーナル. 1995 ; 31 (6) : 1527-1533
- e) 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
- f) 山本昌弘, 他 : 日本臨床. 1984 ; 42 (7) : 1652-1657
- g) 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

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

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

#### 4. 効能又は効果

<ウルソ錠 50mg・100mg >

○ 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

○ 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解

○ 原発性胆汁性肝硬変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

<ウルソ顆粒 5% >

○ 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

○ 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解

#### 6. 用法及び用量

<ウルソ錠 50mg・100mg >

効能又は効果	用法及び用量
・ 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。

## ＜ウルソ顆粒 5%＞

効能又は効果	用法及び用量
<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。

## 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
効能又は効果	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。
用法及び用量	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、水と一緒に嚙まずに飲み込む。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.)、2023 年 1 月改訂 (https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e8fc4fc2-fe5c-4cba-b6e0-5ceaf2157a61) 2024 年 9 月 4 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」及び「授乳婦」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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで母乳への移行が認められている。

海外情報

出典	記載内容（抜粋）
米国の添付文書	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>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>).</p> <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></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>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><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>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.)、2023年1月改訂〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e8fc4fc2-fe5c-4cba-b6e0-5ceaf2157a61>〉2024年9月4日アクセス]より

	分類
オーストラリア分類	B3（2024年9月）

Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government) 〈<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>〉2024年9月4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」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	<b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b> <b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of URSO 250 and URSO Forte in pediatric patients have not been established.

DailyMed [URSO 250/URSO Forte (Allergan, Inc.)、2023年1月改訂〈<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=e8fc4fc2-fe5c-4cba-b6e0-5ceaf2157a61>〉2024年9月4日アクセス]より

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

##### (1) 粉碎：

###### 粉碎後の安定性

ウルソ錠 50mg・100mg の粉碎後の安定性は、以下のとおりであった。

###### 【保存条件】

- 1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）
- 2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開放（暗所）
- 3) 光：D<sub>65</sub> ランプ（2500 lx）、25℃±2℃/湿度なりゆき、シャーレ（蓋あり）

###### 【測定項目】

性状、重量変化、定量法（含量）

###### 【結果】

<ウルソ錠 50mg >

- 1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2 週	4 週	2 箇月	3 箇月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
定量法 (含量) (%)	99.7	99.8	99.6	100.5	100.8

(1 ロット)

- 2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開放（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2 週	4 週	2 箇月	3 箇月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
定量法 (含量) (%)	99.7	97.2	98.0	98.8	98.6

(1 ロット)

- 3) 光：D<sub>65</sub> ランプ（2500 lx）、25℃±2℃/湿度なりゆき、シャーレ（蓋あり）

測定項目	保存期間		
	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	100.0	100.0
定量法 (含量) (%)	99.7	100.6	100.5

(1 ロット)

## &lt;ウルソ錠 100mg &gt;

## 1) 温度：40℃±2℃、褐色ガラス瓶/密栓（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2 週	4 週	2 箇月	3 箇月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
定量法 (含量) (%)	99.8	99.3	100.1	101.8	100.5

(1 ロット)

## 2) 湿度：30℃±2℃/75%RH±5%RH、褐色ガラス瓶/開放（暗所）

測定項目	保存期間				
	試験開始時	2 週	4 週	2 箇月	3 箇月
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
定量法 (含量) (%)	99.8	96.3	97.4	98.5	98.4

(1 ロット)

3) 光：D<sub>65</sub> ランプ (2500 lx)、25℃±2℃/湿度なりゆき、シャーレ（蓋あり）

測定項目	保存期間		
	試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
性状	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
重量変化 (%)	100.0	100.0	100.0
定量法 (含量) (%)	99.8	100.8	100.8

(1 ロット)

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

## 1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

## 【試験方法】

## ・崩壊懸濁試験（錠剤）

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5 分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行った。計 10 分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤 1 個を破壊（シートの上から錠剤を乳棒で 5 回叩く）してから同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

## ・崩壊懸濁試験（顆粒剤）

シリンジのピストン部を抜き取り、製剤 1 回分をシリンジ内に入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置した。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、懸濁状況を観察した。5 分後に溶解または懸濁しない場合は、更に 5 分間放置後に同様の操作を行った。

## ・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約 2~3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて 20mL の水でフラッシュ

### XⅢ. 備考

グするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

#### 【試験結果】

<ウルソ錠 50mg >

簡易懸濁法						備考
適否*	通過サイズ	水(約 55℃)		破壊→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
条 3	8Fr.	○				通過性試験において、シリンジ内及び 8Fr.カテーテルチューブ内にわずかな残存物が認められた。

条 3：条件付通過。備考欄参照

<ウルソ錠 100mg >

簡易懸濁法						備考
適否*	通過サイズ	水(約 55℃)		破壊→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
条 3	8Fr.	○				通過性試験において、シリンジ内及び 8Fr.カテーテルチューブ内にわずかな残存物が認められた。

条 3：条件付通過。備考欄参照

<ウルソ顆粒 5% >

簡易懸濁法						備考
適否*	通過サイズ	水(約 55℃)		破壊→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
条 3	8Fr.	良				試験使用量：1g 通過性試験において、シリンジ内及び 8Fr.カテーテルチューブ内にわずかな残存物が認められた。

条 3：条件付通過。備考欄参照

\* 藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第3版」(2015年)表9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

#### 2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

#### 2. その他の関連資料

該当資料なし