

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

ウルソデオキシコール酸錠 100mg「ZE」

URSODEOXYCHOLIC ACID TABLETS 100mg「ZE」

| | | |
|-------------------------------|--|-------------|
| 剤形 | 素錠(割線入り) | |
| 製剤の規制区分 | — | |
| 規格・含量 | 1錠中ウルソデオキシコール酸 100mg を含有する | |
| 一般名 | 和名：ウルソデオキシコール酸 (JAN) 洋名：Ursodeoxycholic Acid (JAN) | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日 | 2008年10月14日 |
| | 薬価基準収載年月日 | 2008年12月19日 |
| | 発売年月日 | 2008年12月19日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 発売元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社 | |
| 医薬情報担当者の 連絡先 | | |
| 問い合わせ窓口 | 全星薬品工業株式会社 医薬情報部 ☎ 0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 医薬関係者向けホームページ http://www.zenseiyakuhin.co.jp | |

本 IF は 2019 年 11 月改訂（第 7 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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。

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

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く) で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

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

【IF の発行】

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

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、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必ずと限界がある。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。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………2
5. 化学名（命名法）……………2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………3
7. CAS 登録番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………4
4. 有効成分の定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………6
4. 製剤の各種条件下における安定性……………6
5. 調製法及び溶解後の安定性……………7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………7
7. 溶出性……………7
8. 生物学的試験法……………9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………9
10. 製剤中の有効成分の定量法……………9
11. 力価……………9
12. 混入する可能性のある夾雑物……………9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………9
14. その他……………10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………11
2. 用法及び用量……………11
3. 臨床成績……………12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群……………13
2. 薬理作用……………13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………14
2. 薬物速度論的パラメータ……………15
3. 吸収……………15
4. 分布……………16
5. 代謝……………16
6. 排泄……………17
7. トランスポーターに関する情報……………17
8. 透析等による除去率……………17

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……………18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………18
5. 慎重投与内容とその理由……………18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………19
7. 相互作用……………19
8. 副作用……………19
9. 高齢者への投与……………20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………20
11. 小児等への投与……………21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………21
13. 過量投与……………21
14. 適用上の注意……………21
15. その他の注意……………21
16. その他……………21

| | |
|------------------------|----|
| IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. 薬理試験 | 22 |
| 2. 毒性試験 | 22 |

| | |
|--|----|
| X. 管理的事項に関する項目 | |
| 1. 規制区分 | 23 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 23 |
| 3. 貯法・保存条件 | 23 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 23 |
| 5. 承認条件等 | 23 |
| 6. 包装 | 23 |
| 7. 容器の材質 | 23 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 24 |
| 9. 国際誕生年月日 | 24 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 24 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 24 |
| 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 | 24 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容 | 25 |
| 14. 再審査期間 | 25 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 25 |
| 16. 各種コード | 25 |
| 17. 保険給付上の注意 | 25 |

| | |
|----------------|----|
| X I. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 26 |
| 2. その他の参考文献 | 26 |

| | |
|-------------------|----|
| X II. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 27 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 27 |

| | |
|------------------|----|
| X III. 備考 | |
| その他の関連資料 | 28 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ウルソデオキシコール酸錠 100mg「ZE」は、医薬発第 935 号(平成 12 年 9 月 19 日)に基づき医療事故防止に伴う販売名を変更するため代替新規申請を行い、2008 年 10 月に承認を取得、2008 年 12 月に上市した。

2009 年 11 月に「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」の適応が追加承認された。

また、第十五改正日本薬局方第二追補で日本薬局方製剤とされたことから、2010 年 3 月に規格等が日本薬局方に適合していることを確認し、「日本薬局方 ウルソデオキシコール酸錠」としている。

なお、旧名称品(シキコール錠)は、後発医薬品として薬審第 718 号(昭和 55 年 5 月 30 日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を取得した製剤である。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ウルソデオキシコール酸を有効成分とする肝・胆・消化機能改善剤である。
- (2) 催胆剤の中でも濃厚利胆剤に属する。
- (3) 経口投与でコレステロール系胆石を溶解する。
- (4) 原発性胆汁性肝硬変・C 型慢性肝疾患における肝機能を改善する。
- (5) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

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。

<参考>

『Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「8. 副作用（2）」』

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ウルソデオキシコール酸錠 100mg「ZE」

(2) 洋名

URSODEOXYCHOLIC ACID TABLETS 100mg「ZE」

(3) 名称の由来

医薬発第935号(平成12年9月19日)に従う「一般名+剤形+含量+屋号」販売名である。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ウルソデオキシコール酸 (JAN)

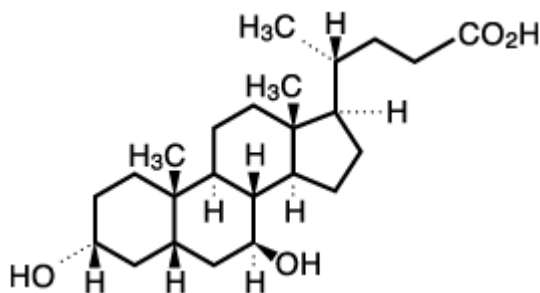
(2) 洋名 (命名法)

Ursodeoxycholic Acid (JAN)

(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：C₂₄H₄₀O₄

分子量：392.57

5. 化学名 (命名法)

3 α , 7 β -Dihydroxy-5 β -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

略号：UDCA、別名：Ursodiol

7. CAS登録番号

128-13-2

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

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。

(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）¹⁾

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+59.0～+62.0°（乾燥後、1g、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

該当資料なし

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
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
電位差滴定法（水酸化ナトリウム液で滴定）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

| 剤形 | 色調 | 外形・サイズ(識別コード) |
|--------------|----|--|
| 素錠 (割線入り) | 白色 |  |
| | | 直径：8.1mm 厚み：2.7mm 重量：150mg (ZE11) |

(2) 製剤の物性

硬度：平均値 40N 以上

製剤均一性

日局「ウルソデオキシコール酸錠」に記載の含量均一性試験に適合する。

平均有効成分含量 100mg

判定値 15.0%以下

(3) 識別コード

| | | 本 体 | ZE11 |
|-------------|---|-----|---|
| 包材 (PTP) | 表 | 色調 | 無色透明／銀色 |
| | | 耳 | ウルソデオキシコール酸錠 100mg「ZE」 |
| | | シート | ZE11／ウルソデオキシコール酸／100 |
| | 裏 | 色調 | 白色 |
| | | 耳 | URSODEOXYCHOLIC ACID TABLETS 100mg「ZE」 |
| | | シート | ウルソデオキシコール酸錠「ZE」／100mg／プラマーク／ 取り出しケアマーク／GS1コード |

(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

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

1錠中ウルソデオキシコール酸 100mg を含有する

(2) 添加物

トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

(3) その他

該当資料なし

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

(1) 加速試験^{2, 3)}

| 試験項目 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 試験結果 |
|------|-----------------------|------|---------------------|-------------------------------|
| 加速試験 | 40℃±1℃、 75%RH±5%RH | 6箇月 | PTP包装 ^{※1} | 溶出率の低下が認められた（規格内）。その他の項目に変化なし |
| | | | バラ包装 ^{※2} | 変化なし |

測定項目：性状、確認試験（沈殿反応、薄層クロマトグラフィー）、平均質量、溶出性、定量法（PTP包装）

性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、定量法（バラ包装）

試験条件：

※1 PTP包装（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箱）した後、ポリプロピレン袋に入れ密封したもの

※2 ポリエチレン容器に充てんし密栓したもの

(2) 長期保存試験⁴⁾

| 試験項目 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 試験結果 |
|--------|---------------|------|---------------------|------|
| 長期保存試験 | 25℃、 60%RH | 3年 | PTP包装 ^{※3} | 変化なし |
| | | | バラ包装 ^{※4} | 変化なし |

測定項目：性状、溶出性、定量法

試験条件：

※3 PTP包装（ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箱）した後、ポリプロピレン袋に充てんし紙箱に入れたもの

※4 乾燥剤を備えた褐色ポリスチレン容器に充てんし密栓した後、紙箱に入れたもの

IV. 製剤に関する項目

(3) 無包装安定性試験⁵⁾

| 試験項目 | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 試験結果 |
|----------|----|-------------|------|---------|---|
| 無包装安定性試験 | 温度 | 40℃ | 3 箇月 | 遮光・気密容器 | 変化なし |
| | 湿度 | 25℃、75%RH | | 遮光・開放 | 平均質量及び乾燥減量の増加、硬度の低下が認められた（規格内*）。その他の項目に変化なし |
| | 光 | 120 万 lx・hr | | 気密容器 | 変化なし |

測定項目：性状、平均質量、乾燥減量、硬度、定量法、溶出性

*平均質量、乾燥減量、硬度は参考値

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

(1) 日本薬局方溶出規格への適合性

●溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法

試験条件：回転数：50rpm

試験液：pH 6.8（溶出試験第2液）

試験液量：900mL

測定法：液体クロマトグラフィー（測定波長：210nm）

結果：本剤は以下の規格に適合した。⁶⁾

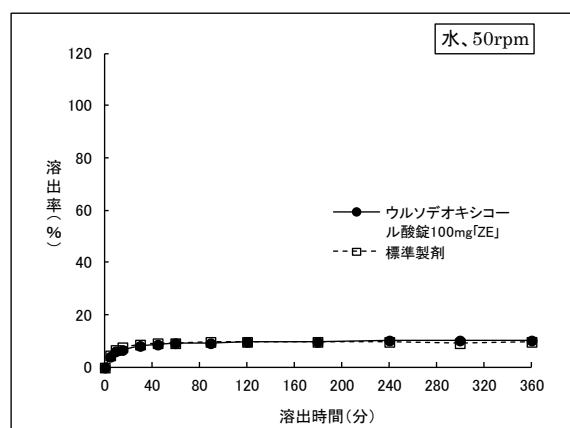
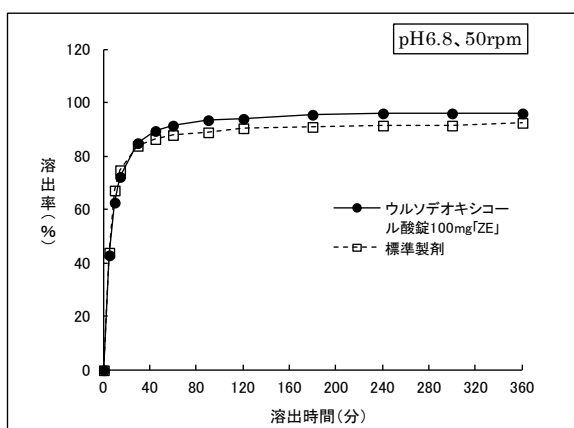
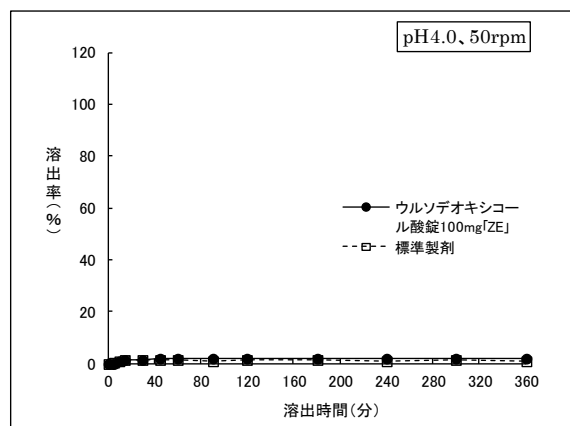
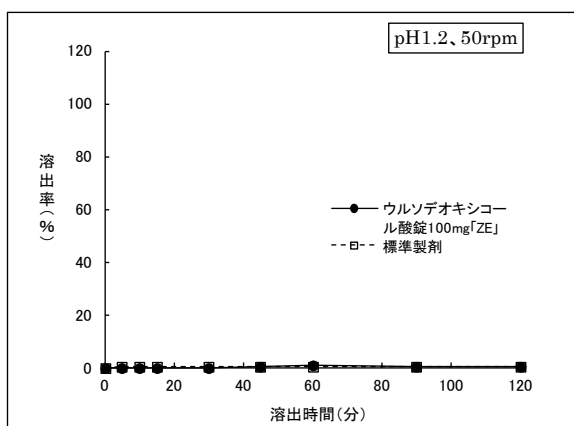
| 規定時間 | 溶出率 |
|------|-------|
| 45 分 | 70%以上 |

(2) 溶出挙動における類似性

医療用医薬品再評価に係る指定品目（その 49）の溶出試験条件について：平成 10 年 7 月 15 日付 医薬審発第 0131010 号に従い、製剤比較試験を行った。⁶⁾

IV. 製剤に関する項目

| | | |
|--|---------|--|
| 試験方法 | 装置 | 日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法 |
| | 試験液量 | 900mL |
| | 温度 | 37±0.5℃ |
| | 回転数 | 50rpm |
| | 試験液 | pH1.2：日本薬局方溶出試験の第1液 pH4.0：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L) pH6.8：日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2) 水：日本薬局方精製水 |
| | 界面活性剤添加 | なし |
| 判定基準 | | <p>●pH1.2・pH4.0・水 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間内に 85%に達しない場合で、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にある。</p> <p>●pH6.8 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間内に 85%に達する場合で、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適切な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。</p> |
| 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 13 年 5 月 31 日付一部改正) | | |



IV. 製剤に関する項目

表 溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

| 試験条件 | | | | 標準製剤 (錠剤、100mg) | ウルソデオキシコー ル酸錠 100mg 「ZE」 | 判定 |
|------|-------|-------|------|--------------------|-----------------------------|----|
| 試験方法 | 回転数 | 試験液 | 溶出時間 | 平均溶出率(%) | 平均溶出率(%) | |
| パドル法 | 50rpm | pH1.2 | 5分 | 0.3 | 0.0 | 適合 |
| | | | 120分 | 0.4 | 0.5 | |
| | | pH4.0 | 5分 | 0.5 | 0.0 | 適合 |
| | | | 360分 | 1.0 | 1.8 | |
| | | pH6.8 | 5分 | 44.0 | 42.7 | 適合 |
| | | | 45分 | 86.3 | 89.2 | |
| | | 水 | 5分 | 4.3 | 4.1 | 適合 |
| | | | 360分 | 9.4 | 10.2 | |

(n=6)

<結果>

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、すべての液性で溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤は製剤学的に同等とみなされた。

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

日局「ウルソデオキシコール酸錠」の確認試験
薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ウルソデオキシコール酸錠」の定量法
液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

リトコール酸、ケノデオキシコール酸

(純度試験で類縁物質としてリトコール酸、ケノデオキシコール酸が日本薬局方医薬品各条で規定されている。)

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

IV. 製剤に関する項目

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- (1) ・ 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
- (2) 外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解
- (3) 原発性胆汁性肝硬変における肝機能の改善
- (4) C型慢性肝疾患における肝機能の改善

〈効能又は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。

2. 用法及び用量

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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）

該当資料なし

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. 薬理的に関連の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

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

作用部位：主として肝臓、胆のう⁷⁾

作用機序：ウルソデオキシコール酸を経口投与すると、胆汁中総胆汁酸に占めるウルソデオキシコール酸の相対比率が上昇する。この胆汁中胆汁酸のウルソデオキシコール酸への置換により利胆作用、肝細胞保護作用等の効果が発現する。ウルソデオキシコール酸（UDCA）はほかの生体内胆汁酸と比較すると、立体構造上の相違により、界面活性作用が弱いという特徴がある。このことは「胆汁酸ミセル形成能」や「細胞の脂質膜に対する障害性」が弱いことを意味し、この特徴が作用機序の中核となっている。また、最近、免疫調整作用の関与も示唆されている。⁸⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

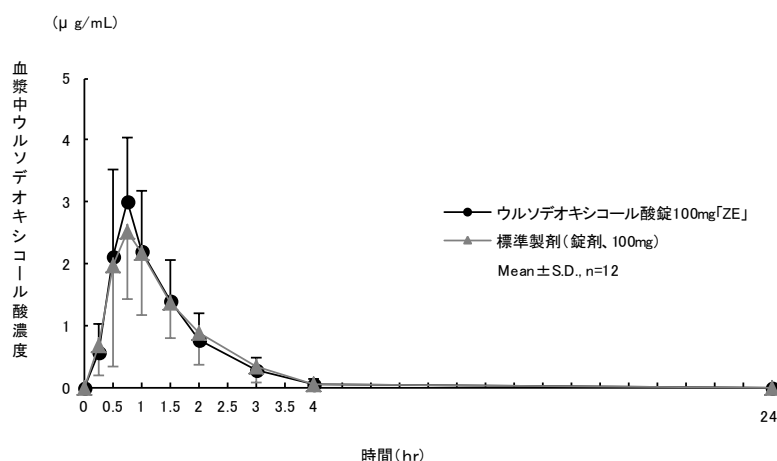
(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験⁹⁾

生物学的同等性に関する試験基準 (薬審第718号 昭和55年5月30日)

ウルソデオキシコール酸錠100mg「ZE」と標準製剤を、2剤2期のクロスオーバー法によりそれぞれ3錠(ウルソデオキシコール酸として300mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して HPLC 法にて血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について標準製剤と本剤の平均値の差、かつ分散分析による有意差検定にて統計解析を行った結果、いずれも標準製剤平均値の20%以内であり、かつ分散分析による検定で薬剤間に有意差が認められないことから、両剤の生物学的同等性が確認された。



<薬物速度論的パラメータ>

| | AUC _(0→4) (μg·hr/mL) | Cmax (μg/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
|---|------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| ウルソデオキシ コ ール 酸 錠 100mg「ZE」 | 3.77 ± 1.10 | 3.47 ± 0.76 | 0.7 ± 0.2 | 0.6 ± 0.3 |
| 標準製剤 (錠剤, 100mg) | 3.79 ± 1.15 | 3.52 ± 0.57 | 0.7 ± 0.2 | 0.8 ± 0.4 |

(Mean ± S.D., n=12)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

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

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考>

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「7. 相互作用」』

(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

該当資料なし

<参考>

90%が小腸から吸収される。¹⁰⁾

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

体外的に投与されたウルソデオキシコール酸は肝でタウリン抱合、グリシン抱合体になり、抱合体は胆汁に分泌され、内因性胆汁酸とともに腸管循環する。¹⁰⁾

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>

主に糞便中排泄。ごく少量が尿中に排泄される。¹⁰⁾

(2) 排泄率

該当資料なし

(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

該当資料なし

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。]

<解説>¹¹⁾

- (1) 胆道に胆石や腫瘍などが存在し閉塞している場合、本剤の利胆作用により肝内胆汁うっ滞を増悪させることが考えられる。
- (2) 肝細胞が崩壊・壊死に至る状況下でのウルソデオキシコール酸の投与は肝炎を悪化させることが考えられる。

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（現段階では定められていない）

5. 慎重投与内容とその理由

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。]

<解説>¹¹⁾

- (1) 重篤な膵疾患に対してウルソデオキシコール酸の投与は、膵外分泌（蛋白分解酵素などの分泌）の促進あるいは利胆作用により胆汁流量が増加し、膵炎を悪化させる可能性がある。
- (2) 一般的に胆汁酸は界面活性作用が強いことから消化性潰瘍のある患者に対して潰瘍を悪化させる可能性があるものとされている。ウルソデオキシコール酸は界面活性作用は弱いとはいえ、胆汁酸製剤であることから慎重投与が必要である。
- (3) 胆道に胆石や腫瘍などが存在し閉塞している場合、本剤の利胆作用により肝内胆汁うっ滞を増悪させると考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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）

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

| 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石溶解の目的で使用する場合、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>¹¹⁾

- (1) 経口糖尿病用薬：ウルソデオキシコール酸を長期に亘り投与した場合、ウルソデオキシコール酸の非抱合体が血液中にあらわれるようになる。この非抱合体とアルブミンとの結合が経口糖尿病用薬（例：トルブタミド）と競合することにより、トルブタミドが長時間血液中に存在し、血糖低下作用を持続させ、低血糖症状をおこすおそれがある（in vitro）。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

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

重大な副作用（頻度不明）

間質性肺炎：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。

(3) その他の副作用

| 種類 | 頻度 | 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)} 等 |
| 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 |

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) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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：痒痒、発疹、蕁麻疹、紅斑（多形滲出性紅斑等）等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で、用量に注意して投与すること。

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。〕

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

該当しない（現段階では定められていない）

13. 過量投与

該当しない（現段階では定められていない）

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さら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報告されている。〕

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

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

ウルソデオキシコール酸の LD₅₀ 値 (mg/kg) ¹²⁾

| | 経口 | 皮下 | 腹腔内 | 静脈内 |
|-------|---------|-------|-------|-----|
| ラット♂♀ | ≧5,000 | 2,000 | | |
| ラット♀ | | | 890 | 320 |
| マウス♀ | >10,000 | 6,200 | 1,250 | 240 |

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： ー

有効成分： ー

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱、ラベルに記載；安定性試験による）

3. 貯法・保存条件

気密容器、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

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さら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報告されている。]

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

| PTP | バラ |
|---------------------------------|--------|
| 100錠（10錠×10） 1,000錠（10錠×100） | 1,000錠 |

7. 容器の材質

PTP＝ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、ポリプロピレン、紙箱

バラ＝褐色ポリスチレン容器、ポリエチレン容器（Lot.301Xより）、ポリプロピレンキャップ、紙箱

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ウルソ錠 100mg（田辺三菱）など

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

国内開発

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

| | 承認年月日 | 承認番号 |
|---------------------------|-------------|------------------|
| ウルソデオキシコール酸錠 100mg「ZE」 | 2008年10月14日 | 22000AMX02352000 |
| シキコール錠（旧販売名） | 1990年6月13日 | 20200AMZ00780000 |

11. 薬価基準収載年月日

| 薬価基準収載年月日 | 旧販売名 |
|-------------|-----------------------|
| 2008年12月19日 | シキコール錠※ 1992年7月10日 |

※ 2009年8月31日 経過措置期間満了

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

2009年11月24日付

「【効能・効果】

- ・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

【用法・用量】

- ・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。」が承認された。

X. 管理的事項に関する項目

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：1996年3月7日

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」に対しては2001年3月に自主的に削除。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

| 包装 | HOT (13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 |
|--------------|-----------------|-----------------------|---------------|
| 100錠 (PTP) | 1049480010204 | 2362001F2173 | 620008591 |
| 1,000錠 (PTP) | 1049480010205 | | |
| 1,000錠 (バラ) | 1049480010102 | | |

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 医療用医薬品品質情報集 No.21, (財)日本公定書協会編, p.155, 薬事日報社
- 2) 全星薬品工業株式会社: 安定性試験(加速)に関する資料 1 (社内資料)
- 3) 全星薬品工業株式会社: 安定性試験(加速)に関する資料 2 (社内資料)
- 4) 全星薬品工業株式会社: 安定性試験(長期保存)に関する資料 (社内資料)
- 5) 全星薬品工業株式会社: 無包装状態の安定性試験に関する資料 (社内資料)
- 6) 全星薬品工業株式会社: 溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 7) 薬理学, 久保田和彦・森本史郎著, p.207, 日本工業技術連盟 (1987)
- 8) 日本薬局方医薬品情報 2011 (公財)日本薬剤師研修センター編 p.302 じほう
- 9) 全星薬品工業株式会社: 生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料)
- 10) 平田純生 他編著: 改訂 2 版 透析患者への投薬ガイドブック, じほう, 407 (2009)
- 11) 常用医薬品の副作用 改訂第 2 版, 梅田悦生著, p.766, 南江堂 (1999)
- 12) 医薬品要覧第 5 版, 大阪府病院薬剤師会編, p.915, 薬業時報社 (1992)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では販売していない）

<参考>

ウルソデオキシコール酸製剤は、ドイツ、スイス、フランス、イギリス、アメリカ等、世界 30 数カ国で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

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、オーストラリア分類とは異なる。

【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。〕

| | 分類 |
|--|----------------|
| オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) | B3 (2019年6月) ※ |

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.

※ Prescribing medicines in pregnancy database (2019/10/22アクセス)
<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし