

成分名	ウルソデオキシコール酸
英 名	Ursodeoxycholic Acid
CAS No.	128-13-2
収載公定書	日局 EP USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/128-13-2

投与経路	用途
静脈内注射	溶解剤

1. 単回投与毒性

該当文献なし

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

- ① 高橋英彦らの論文「Wistar 系ラットに対する Ursodeoxychol 酸腹腔内投与による亜急性毒性について」を参照。1) (Takahashi et al., 1975)
- ② 高橋英彦らの論文「Wistar 系ラットに対する Ursodeoxychol 酸経口投与による亜急性毒性について」を参照。2) (Takahashi et al., 1975)
- ③ 高橋英彦らの論文「Wistar 系雄ラットに対する Ursodeoxychol 酸 3 ヶ月間経口投与による毒性について」を参照。3) (Takahashi et al., 1975)
- ④ 高橋英彦らの論文「Wistar 系雄ラットに対する Ursodeoxychol 酸 6 ヶ月間経口投与による慢性毒性について」を参照。4) (Takahashi et al., 1975)

3. 遺伝毒性

(Toxinet 資料)

試験	試験系	濃度	結果	文献
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA98	20-50 μ g/mL in ETOH fluctuation test	陽性	Watabe & Bernstein, 1985 ⁵⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	20-50 μ g/mL in ETOH fluctuation test	陰性	Watabe & Bernstein, 1985 ⁵⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100	20-500 μ g/plate in	陰性	Watabe & Bernstein, 1985 ⁵⁾
復帰突然変異	サルモネラ菌 TA100 代謝活性化 (ラット肝、S-9、Aroclor 1254)	20-500 μ g/plate in ETOH standard plate	陰性	Watabe & Bernstein, 1985 ⁵⁾

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 及びそのタウリン抱合体 (TUDCA) のヒトリンパ球培養に及ぼす影響について、遺伝毒性としての小核形成、細胞分裂サイクルの変化及びアポトーシスを指標に

検討した。UDCA では $10\mu\text{g/mL}$ 以上で用量に依存した小核形成の増加が認められたが、TUDCA では $1000\mu\text{g/mL}$ でも有意な増加は見られなかった。細胞分裂サイクルの進展は、UDCA では $100\mu\text{g/mL}$ で、TUDCA では $300\text{--}1000\mu\text{g/mL}$ で抑制された。アポトーシス誘導に関しては両者共に影響は認められなかった。結論的には UDCA には強い遺伝毒性があると考えられるが、その生理学的な代謝抱合体を考慮すると UDCA の長期投与は安全であるかもしれない。⁶⁾ (Fimognari et al., 2001)

4. 癌原性

該当文献なし

5. 生殖発生毒性

5-1 ラット

- ① Wistar 系ラットに、雄には交配前 63 日間、雌には交配前 14 日間と交配後妊娠 7 日までウルソデオキシコール酸(UDCA)の 250、1000 又は 2000mg/kg を経口投与した。最高用量の 2000mg/kg で交配率と妊娠率に低下傾向が見られたが、3 回の交配実験で交配しなかった雌雄を繰り返し交配させると殆ど全て交配した。黄体数、着床数には異常はなかったが、2000mg/kg 群では吸収胚数の増加と生仔数の有意な減少がみられた。しかし、胎仔の外形、骨格所見では全ての群で異常は観察されなかった。⁷⁾ (Toyoshima et al., 1978)
- ② Wistar 系妊娠ラットに、妊娠 7 日から 17 日までの器官形成期にウルソデオキシコール酸(UDCA)の 250、1000 又は 2000mg/kg を経口投与し、母獣、F1 及び F2 に対する影響を検討した。母獣の体重増加、摂餌・摂水量に変化は見られなかったが、最高用量の 2000 mg/kg で吸収胚を主とする死亡胎仔の有意な増加が見られた。新生仔(F1)には外形、骨格及び内臓の異常はなく、また、その後の発育、一般分化、機能的所見、自発運動、学習能力、生殖能及びその胎仔(F2)所見には 2000mg/kg 群においても特記すべき異常は認められなかった。⁸⁾ (Toyoshima et al., 1978)
- ③ Wistar 系妊娠ラットに、妊娠 17 日から分娩後 21 日までの周産期及び授乳期にウルソデオキシコール酸(UDCA)の 250、1000 又は 2000mg/kg を経口投与し、母獣、F1 及び F2 に対する影響を検討した。最高用量の 2000mg/kg で母獣の体重増加の有意な抑制が見られたが新生仔(F1)には外形及び骨格異常は見られず、また、その後の発育、分化、一般行動、生殖能及びその胎仔(F2)所見には特記すべき異常は認められなかった。⁹⁾ (Toyoshima et al., 1978)
- ④ 妊娠ラットに、ケノデオキシコール酸(CDCA)又はウルソデオキシコール酸(UDCA)の 3 用量を投与した結果、胚毒性及び母獣の肝臓における脂肪浸潤は CDCA の方が頻度が高かったが形態学的な異常は認められなかった。母獣の肝臓の光顕レベルでの観察では変化は CDCA、UDCA 共に最高用量群でのみ見られた。¹⁰⁾ (Celle et al., 1980)
- ⑤ 妊娠ラットに、ウルソデオキシコール酸(UDCA)の 1000mg/kg を妊娠及び授乳期間中 投与し、その後 F1 世代の雌雄ラットの数群にも 1、2 又は 3 ヶ月間投与した。残りの F1 世代には溶媒(ポリエチレングリコール 400)のみを投与した。対照群の母獣及び F1 世代には溶媒を投与した。その結果、繁殖性、妊娠、母獣への毒性、生仔数には UDCA 投与による影響は見られなかった。また、胚致死作用及び催奇形作用も認められなかった。UDCA を投与した F1 世代では授乳期間

中の体重増加は有意に低下し、摂水量は最初の4週間は増加した。血液及び尿検査には異常はなかった。生化学検査ではクレアチニンの軽度上昇、数匹のラットではALT(GOT)、AST(GPT)の上昇が見られた。臓器の重量及び肉眼所見には異常なかった。組織形態学的には肝細胞の単細胞壊死の頻度がわずかに高かった。¹¹⁾(Stitinova et al., 2003)

5-2 ウサギ

1群11匹のNew Zealand(白色)系の妊娠ウサギに、妊娠6日から18日までの器官形成期にウルソデオキシコール酸(UDCA)の5、10又は20mg/kgを経口投与した。いずれの群においても母獣及び胎仔に対する影響は見られず、外形、骨格及び内臓の奇形は認められなかった。¹²⁾(Toyoshima et al., 1978)

6. 局所刺激性

該当文献なし

7. その他の毒性

7-1 肝に対する作用

- ① 30匹の雄性ハムスターを用い、15匹にはウルソデオキシコール酸(UDCA)を投与し、残り15匹を対照としてUDCAの肝組織に対する影響を検討した。30日後に全動物を屠殺し、肝組織を光顕及び電顕レベルで観察した。UDCA投与群では小葉中心部の肝細胞の核に空胞が見られた。空胞は一樣であり、青白い塩基性物質を含んでいた。炎症性の変化及び壊死は認められなかった。電顕では空胞に一致して核膜の折りたたみ(folding)が観察された。¹³⁾(Mamianetti et al., 1981)
- ② 胆石溶解剤であるケノデオキシコール酸(CDCA)及びウルソデオキシコール酸(UDCA)の肝毒性をウサギで検討し、リトコール酸(LCA)と比較した。New Zealand white ウサギにCDCA、UDCA又はLCAの0.5%混餌食を14日間与えた後、剖検した。死亡率はLCA群で最も高く(12匹中6匹死亡)、次いでCDCA群で(8匹中2匹死亡)、UDCA群では6匹中1匹の死亡も認められなかった。光顕での観察では、3群共に肝には線維化、炎症及び門脈域に胆管増生が見られた。LCA、CDCA両群では傷害はより強く現れ、肝実質の繊維化や巣状壊死は門脈周囲にまで及んでいた。電顕では細胆管の歪曲、中間サイズの顕著なフィラメント束、マイクロフィラメントの蓄積及びリソゾームの隆起による胆管周囲の細胞質マトリックスの拡張、粗面小胞体の槽の断片化が観察された。これらの超微細構造の変化はUDCA群では弱いか又は見られなかった。血清中のGOTは、LCA、CDCA両群では対照群の5~6倍に増加していたがUDCA群では2倍以下に留まっていた。血清中のLCA濃度は全群で増加を示したのに対し、UDCA濃度はUDCA群では著増していたが他の2群では検出されなかった。以上の結果、①3種の胆汁酸の経口投与はウサギに肝障害を惹起するが、UDCAはLCA、CDCAに比し弱い。②UDCAのCDCAに対する優位性は絶対的というよりは相対的である。③UDCAから代謝変換されて生じるLCAが肝毒性の本体であろう。④UDCAとの共存がLCAの毒性を軽減している可能性がある。¹⁴⁾(Miyai et al., 1982)
- ③ ウルソデオキシコール酸(UDCA)の胆汁酸組成及び肝の組織形態に及ぼす影響を、Syrian golden ハムスターを用いて検討した。雄60匹を分け以下の群を設けた。I群;対照群、II群;0.5%UDCA食、30日間、III群;同60日間、IV群;1%UDCA食、30日間、V群;同60日間。UDCA

投与群では全群で、胆汁中のケノデオキシコール酸(CDCA)及びリトコール酸(LCA)は有意に増加し、抱合型の比(glyco/tauro)は対照群に比し有意に上昇し、個々の胆汁酸の抱合比はLCAを除き1.0以上になった。顕微鏡レベルでの観察ではUDCAの用量及び投与期間に応じた肝の障害、即ち、門脈への炎症性細胞浸潤、胆管増生、胆汁鬱滞、脂肪浸潤、壊死等が見られた。電顕では微絨毛の浮腫、細胆管膜の破壊、壊死等が認められた。LAの抱合比(glyco/tauro)の変化は肝毒性を回避するための防御機構のためと思われる。UDCA投与による肝毒性は主としてLCA又はその代謝物によるものと推定される。¹⁵⁾(Mamianetti et al., 1994)

8. ヒトにおける知見

① ウルソデオキシコール酸(UDCAの400又は800mg/day)、ケノデオキシコール酸(CDCAの375又は750mg/day)及びプラセボを用い、二重盲検法により有効性、安全性を検討した。治療12ヵ月後には胆石溶解作用はUDCAの方がCDCAに比し有意に優れていた。24ヵ月後においても胆石溶解作用はUDCA(完全溶解30%、部分溶解30%)の方がCDCA(完全溶解7%、部分溶解40%)より優れていたが、両者間に有意差は見られなかった。浮遊胆石であるにもかかわらず溶解しなかった3例はいずれもCDCA群であった(750mg/day 2例、375mg/day 1例)。UDCAによる胆石溶解は胆汁中のコレステロール飽和度に拘らず見られたことから非ミセル機序によると思われる。安全性の面で、血清GOTの3倍以上の上昇はCDCA群の2例にのみ認められた(375及び750mg/day群各1例)が投与中止により回復し、UDCA投与後それぞれ13週間及び8週間正常域に留まった。肝機能テストと胆汁中LCA濃度との相関性は見られなかった。全症状の中で改善が見られたのは便秘だけであり、CDCAの方がUDCAに比し有意に優れていた。総胆汁酸プールは、CDCA群では両用量群共に、UDCA群では800mg/dayで有意な拡大が見られた。胆汁中のCDCA又はUDCAの増加は、夫々の投与群で顕著であった。血中の中性脂肪、コレステロールには変化は見られなかった。以上、UDCAはCDCAに比べ胆石溶解作用が早期に見られ且つ副作用も少ない。また低用量から有効である。¹⁶⁾(Fromm et al., 1983)

② 胆汁性肝硬変の治療におけるウルソデオキシコール酸(UDCA)の安全性を検討した。ステージI～III段階の患者7名及びステージIVの患者2名にUDCA1g/dayを1年間投与した。その結果、臨床症状及び血清中のALP、 γ -GTP、GOT、GPTは3ヶ月以内に有意に改善し、観察期間を通じて低値を維持した。ガラクトース除去能($4.7 \pm 1.4 \text{ mg/min/kg}$)及びアミノピリン呼吸試験($0.60 \pm 0.33 \text{ dose/kg/mmolCO}_2$)は1年間変化しなかった。全ての患者において血清総胆汁酸は増加し、UDCAがメインの胆汁酸になった。ステージI～IIIの患者では血清胆汁酸の増加は緩徐であったが、ステージIVでは血清胆汁酸の総量は140及び157 $\mu\text{mol/L}$ に達し、その内UDCAは夫々90、103 $\mu\text{mol/L}$ であった。結論としてUDCA治療はステージI～IIIにおいてのみ安全と思われる。胆汁酸レベルあるいは病態の組織学的レベルに基づく診断の階層化は臨床知見の観点から非常に重要である。¹⁷⁾(Lotterer et al., 1990)

③ 妊娠性の肝内胆汁鬱滞患者(ICP)にウルソデオキシコール酸(UDCA)を投与した際の効果と安全性について検討した。ICP患者にUDCAを投与した全てのケースについて、1991年1月1日から1997年3月31日までのデータを解析した。ICP患者43名のうち19名がUDCAを投与され

ていた。胆汁鬱滞の最初の徴候は平均妊娠 29.7 週で見られ、治療は平均 32 週で開始し平均 28.5 日間投与した。14 名の患者は UDCA 治療により臨床的な改善効果が現れ、11 名では検査成績にも改善が見られた。2 名は血清中の肝酵素上昇を伴って検査成績が悪化した。結論として、UDCA は ICP に対し有効な治療ではあるが、妊娠中の安全性を確保するには更なる検討が必要である。¹⁸⁾(Berkane et al., 2000)

引用文献

- 1) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武美、薄井啓子、宮本甲生
Wistar 系ラットに対する Ursodeoxychol 酸腹腔内投与による亜急性毒性について基礎と臨床 1975; 9: 3183
- 2) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武美、薄井啓子、宮本甲生
Wistar 系ラットに対する Ursodeoxychol 酸経口投与による亜急性毒性について基礎と臨床 1975; 9: 3167
- 3) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武美、宮本甲生
Wistar 系雄ラットに対する Ursodeoxychol 酸 3 ヶ月間経口投与による亜急性毒性について基礎と臨床 1975; 9: 3203
- 4) 高橋日出彦、戸塚和男、宮下武美、宮本甲生
Wistar 系雄ラットに対する Ursodeoxychol 酸 6 ヶ月間経口投与による慢性毒性について 基礎と臨床 1975; 9: 3209
- 5) Watabe J, Bernstein H. The mutagenicity of bile acids using a fluctuation test. *Mutat. Res.* 1985; 158(1-2): 45-51
- 6) Fimognari C, Nusse M, Cesari R, Cantelli-Forti G, Hrelia P. Micronuclei induction, cell cycle delay and apoptosis as markers of cellular stress caused by ursodeoxycholic acid in human lymphocytes. *Mutat. Res.* 2001; 495(1-2): 1-9
- 7) 豊島 滋、藤田晴久、佐藤隆一、加島正明、佐藤七平 Ursodeoxycholic Acid の生殖に及ぼす影響に関する動物試験(第1報) 特にラットの妊娠前並びに妊娠初期に経口投与された時の母体並びに胎仔に及ぼす影響 応用薬理 1978; 15(5): 923-30
- 8) 豊島 滋、藤田晴久、桜井敏晴、佐藤隆一、加島正明 Ursodeoxycholic Acid の生殖に及ぼす影響に関する動物試験(第2報) 特にラットの器官形成期に投与された時の胎仔の発生並びに生後発育及び次世代に及ぼす影響 応用薬理 1978; 15(5): 931-45
- 9) 豊島 滋、藤田晴久、佐藤隆一、加島正明 Ursodeoxycholic Acid の生殖に及ぼす影響に関する動物試験(第4報) 特にラットの周産期・授乳期に投与した際の胎仔の発生並びに生後発育に与える影響について 応用薬理 1978; 15(7): 1141-55
- 10) Celle G, Cavanna M, Bocchini R, Robbiano L, Dodero M, Volpi C, Dellepiane F, Cuneo-Crovati P, Scarvaglieri-Giuliano R, Sigari-Canu G. Chenodeoxycholic acid (CDCA) versus ursodeoxycholic acid (UDCA) : a comparison of their effects in pregnant rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1980;

246(1): 149-58

- 11) Stitinova V, Herout v, Kvitina J. Modified One-Generation Reproduction Study of Ursodeoxycholic Acid in Rats and its Subchronic Toxicity in the F1 Offspring. *Toxicol. Lett.* 2003; 144(Suppl 1): S109
- 12) 豊島 滋、藤田晴久、佐藤隆一、加島正明、佐藤七平 Ursodeoxycholic Acid の生殖に及ぼす影響に関する動物試験(第3報) 特に妊娠家兔の器官形成期に経口投与された時の胎仔に与える影響について *応用薬理* 1978; 15(7): 1133-40
- 13) Mamianetti A, Laguens RP, Labonia NA, Lopez Giavanelli JJ, Lentino D, Fiordalisi HH. Hepatotoxicity of the ursodeoxycholic acid in hamsters. Evaluation by electronic micro- scopy. *Acta Gastroenterol. Latinoam.* 1981; 11(1): 195-201
- 14) Miyai K, Javitt NB, Gochman N, Jones HM, Baker D. Hepatotoxicity of bile acids in rabbits: ursodeoxycholic acid is less toxic than chenodeoxycholic acid. *Lab. Invest.* 1982; 46(4): 428-37
- 15) Mamianetti A, Konopka HF, Lago N, Vescina C, Scariato E, Carducci CN. Morphologic changes in livers of hamsters treated with high doses of ursodeoxycholic acid: correlation with bile acids in bile. *Pharmacol.Res.* 1994; 29(2): 187-95
- 16) Fromm H, Roat JW, Gonzalez V, Sarva RP, Farivar S. Comparative efficacy and side effects of ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids in dissolving gallstones. A double- blind controlled study. *Gastroenterology*, 1983; 85(6): 1257-64
- 17) Lotterer E, Stiehl A, Raedsch R, Foesch UR, Bircher J. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: no evidence for toxicity in the stages I to III. *J. Hepatol.* 1990; 10(3): 284-90
- 18) Berkane N, Cocheton JJ, Brehier D, Merviel P, Wolf C, Lefevre G, Uzan S. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. A retrospective study of 19 cases. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000; 79(11): 941-6