

## 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

経口胆石溶解剤  
ケノデオキシコール酸カプセル  
チノカプセル<sup>®</sup>125  
CHINO<sup>®</sup> CAPSULES

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1カプセル中 ケノデオキシコール酸125mg
一般名	和名：ケノデオキシコール酸（JAN） 洋名：Chenodeoxycholic Acid（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年3月3日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年6月9日（販売名変更による） 販売開始年月日：1984年4月16日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：藤本製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	藤本製薬株式会社 学術部 TEL：0120-225-591 FAX：0120-116-026 受付時間：月～金 9時～17時（土日・祝日及び弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fujimoto-pharm.co.jp/">https://www.fujimoto-pharm.co.jp/</a>

本 IF は、2024 年 1 月改訂の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。

## 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（<http://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、「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、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、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、IF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「**X II. 参考資料**」、「**X III. 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

IF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。

IF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IF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、IFを活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	1	(4) 容器の材質	5
1. 開発の経緯	1	11. 別途提供される資材類	5
2. 製品の治療学的特性	1	12. その他	5
3. 製品の製剤学的特性	1	V. 治療に関する項目	6
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 効能又は効果	6
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	2. 効能又は効果に関連する注意	6
(1) 承認条件	1	3. 用法及び用量	6
(2) 流通・使用上の制限事項	1	(1) 用法及び用量の解説	6
6. RMP の概要	1	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	6
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意	6
1. 販売名	2	5. 臨床成績	6
(1) 和名	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(2) 洋名	2	(2) 臨床薬理試験	6
(3) 名称の由来	2	(3) 用量反応探索試験	6
2. 一般名	2	(4) 検証的試験 <sup>1)</sup>	6
(1) 和名 (命名法)	2	(5) 患者・病態別試験	6
(2) 洋名 (命名法)	2	(6) 治療的使用	6
(3) ステム	2	(7) その他	6
3. 構造式又は示性式	2	VI. 薬効薬理に関する項目	7
4. 分子式及び分子量	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	7
5. 化学名 (命名法) 又は本質	2	2. 薬理作用	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(1) 作用部位・作用機序	7
III. 有効成分に関する項目	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	7
1. 物理化学的性質	3	(3) 作用発現時間・持続時間	7
(1) 外観・性状	3	VII. 薬物動態に関する項目	8
(2) 溶解性	3	1. 血度の推移	8
(3) 吸湿性	3	(1) 治療上有効な血中濃度	8
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	8
(5) 酸塩基解離定数	3	(3) 中毒域	8
(6) 分配係数	3	(4) 食事・併用薬の影響	8
(7) その他の主な示性値	3	2. 薬物速度論的パラメータ	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(1) 解析方法	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	(2) 吸収速度定数	8
IV. 製剤に関する項目	4	(3) 消失速度定数	8
1. 剤形	4	(4) クリアランス	8
(1) 剤形の区別	4	(5) 分布容積	8
(2) 製剤の外観及び性状	4	(6) その他	8
(3) 識別コード	4	3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	8
(4) 製剤の物性	4	(1) 解析方法	8
(5) その他	4	(2) パラメータ変動要因	8
2. 製剤の組成	4	4. 吸収	8
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	4	5. 分布	8
(2) 電解質等の濃度	4	(1) 血液-脳関門通過性	8
(3) 熱量	4	(2) 血液-胎盤関門通過性	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	4	(3) 乳汁への移行性	8
4. 力価	4	(4) 髄液への移行性	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	4	(5) その他の組織への移行性	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	4	(6) 血漿蛋白結合率	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	4	6. 代謝	9
8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	4	(1) 代謝部位及び代謝経路	9
9. 溶出性	5	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率	9
10. 容器・包装	5	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	9
(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	5	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	9
(2) 包装	5		
(3) 予備容量	5		

7. 排泄	9	(1) 単回投与毒性試験 <sup>4)</sup>	13
8. トランスポーターに関する情報	9	(2) 反復投与毒性試験 <sup>4), 8), 14)</sup>	13
9. 透析等による除去率	9	(3) 遺伝毒性試験	14
10. 特定の背景を有する患者	9	(4) がん原性試験	14
11. その他	9	(5) 生殖発生毒性試験 <sup>15), 16)</sup>	14
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	10	(6) 局所刺激性試験	14
1. 警告内容とその理由	10	(7) その他の特殊毒性	14
2. 禁忌内容とその理由	10	X. 管理的事項に関する項目	15
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	10	1. 規制区分	15
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	10	2. 有効期間	15
5. 重要な基本的注意とその理由	10	3. 包装状態での貯法	15
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	10	4. 取扱い上の注意	15
(1) 合併症・既往歴等のある患者	10	5. 患者向け資材	15
(2) 腎機能障害患者	10	6. 同一成分・同効薬	15
(3) 肝機能障害患者	10	7. 国際誕生年月日	15
(4) 生殖能を有する者	10	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	15
(5) 妊婦	10	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	15
(6) 授乳婦	11	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	15
(7) 小児等	11	11. 再審査期間	15
(8) 高齢者	11	12. 投薬期間制限に関する情報	15
7. 相互作用	11	13. 各種コード	15
(1) 併用禁忌とその理由	11	14. 保険給付上の注意	15
(2) 併用注意とその理由	11	XI. 文献	16
8. 副作用	11	1. 引用文献	16
(1) 重大な副作用と初期症状	11	2. その他の参考文献	16
(2) その他の副作用	11	XII. 参考資料	17
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	11	1. 主な外国での発売状況	17
10. 過量投与	12	2. 海外における臨床支援情報	17
11. 適用上の注意	12	XIII. 備考	18
12. その他の注意	12	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	18
(1) 臨床使用に基づく情報	12	(1) 粉碎	18
(2) 非臨床試験に基づく情報	12	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	18
IX. 非臨床試験に関する項目	13	2. その他の関連資料	18
1. 薬理試験	13		
(1) 薬効薬理試験	13		
(2) 安全性薬理試験	13		
(3) その他の薬理試験	13		
2. 毒性試験	13		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ケノデオキシコール酸は、1922年にガチョウの胆汁から分離された胆汁酸で、ガチョウの学名(Gr. Chen)にちなんでchenodeoxycholic acidと命名された。ケノデオキシコール酸はヒトの一次胆汁酸として生体内に存在しており、1972年にDanzingerらによって、ケノデオキシコール酸継続投与による胆石溶解効果が報告された。このケノデオキシコール酸には融点が約119℃、140℃及び170℃付近の3種類の結晶体が存在しており、その中でも最も高融点(170℃)の結晶体が溶解性に優れている。そのため、本剤はウシの胆汁から抽出したケノデオキシコール酸から最も高融点(170℃)のものを製剤化し、コレステロール胆石の溶解剤とした。当社では、1973年5月にカナダパッカーズ社との共同研究により日本での製剤化を行い、1983年5月にチノカプセル「フジモト」の販売名で承認を取得した。1988年9月に再審査申請を行い、1990年9月に結果通知が出され、申請通り(現、承認内容)の有効性が認められた。その後、2006年3月に現行の販売名「チノカプセル125」で承認を得た。

### 2. 製品の治療学的特性

- 1) 国内臨床試験において、胆石に対する溶解効果は効果判定可能な症例28例中、「消失」3例、「明らかな減少又は縮小」5例、「やや減少又は縮小」2例であり、「やや減少又は縮小」までを含めた有効率は10例/28例(35.7%)であった。(6ページ参照)
- 2) 副作用として、ALT・ASTの上昇、下痢、軟便、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、胸やけ、A1-P・ビリルビンの上昇等、腹部不快感、腹部膨満感、発疹、瘙痒、倦怠感、めまい、顔のむくみが報告されている。詳しくは電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。(11ページ参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

特記事項なし

### 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
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

### 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

チノ®カプセル 125

(2) 洋名

CHINO®CAPSULES 125

(3) 名称の由来

ガチョウの学名(Gr. Cheno)にちなんで『チノ』と名付けた。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ケノデオキシコール酸(JAN)

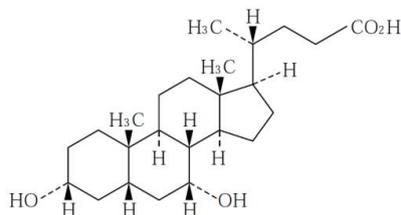
(2) 洋名(命名法)

Chenodeoxycholic Acid(JAN)

(3) ステム

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

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 CDCA

治験番号 FPF1010

### 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、結晶性の粉末又は粉末である。

##### (2) 溶解性

溶媒	1g を溶かすのに要する 溶媒量 (mL)	日局による表現
アセトン	16~17	やや溶けやすい
メタノール	6~7	溶けやすい
エタノール (99.5)	9	溶けやすい
水	>10,000	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

ほとんど吸湿性を有しない。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 164~169℃ (日局)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa = 4.7

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

飽和水溶液のpHは4.7~5.3である。

旋光度  $[\alpha]_D^{20} = +11.0^\circ \sim +13.0^\circ$  [乾燥後, 0.4g, エタノール (99.5), 20mL, 100mm]

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
室温	ビニール袋	25 ヶ月	規格内
40℃	瓶詰	6 ヶ月	
60℃	瓶詰	1 ヶ月	
25℃/60%RH	開放	6 ヶ月	
40℃/90%RH	開放	6 ヶ月	
直射日光	無色瓶詰	20 ヶ月	

測定項目：性状、定量、純度試験、乾燥減量\*

\* 直射日光では実施していない

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「ケノデオキシコール酸」の確認試験による。

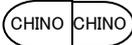
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

硬カプセル剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

外観・性状	上部下部とも緑色不透明の3号硬カプセル (内容物は白色の粉末)	
外形等		長径：約 15.8mm 短径：約 5.8mm

#### (3) 識別コード

CHINO (カプセルに表示)

FPF441 (PTPシートに表示)

#### (4) 製剤の物性

製剤均一性：日局・一般試験法「製剤均一性試験法 2. 質量偏差試験」により試験を行うとき、これに適合する。

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分	1カプセル中 ケノデオキシコール酸 125mg
添加剤	結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルメロースカルシウム、ショ糖脂肪酸エステル カプセル本体には、ラウリル硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、黄色4号(タートラジン)、赤色3号、青色1号、酸化チタン、ゼラチンを含む

#### (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

その他の胆汁酸(リトコール酸、ウルソデオキシコール酸、コール酸)

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	PTP包装 紙箱入り	36ヵ月	規格内
苛酷試験	40℃ /90%RH		6ヵ月	

測定項目：性状、定量、確認試験、崩壊試験

### 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(物理化学的変化)

該当しない

## 9. 溶出性

条件：回転数 50rpm

試験液：溶出試験第二液

規格：15分 75%以上

上記条件で試験を行うとき規格に適合する。

## 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

該当しない

(2) 包装

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはケノデオキシコール酸として、300～400mg を1日2～3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が、1日最高投与量は600mgとする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 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

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験<sup>1)</sup>

##### 1) 有効性検証試験

目的：本剤の胆石溶解効果をウルソデオキシコール酸(UDCA)と比較する。

試験デザイン：多施設共同二重盲検試験

対象：コレステロール胆石症の患者(本剤群34例、UDCA群31例)

試験方法：本剤375mg及びUDCA600mg又はプラセボを1日3回に分けて経口投与した。投与期間は6ヵ月とし、投薬期間中に胆石が消失した場合は再度胆嚢造影を行い圧迫撮影で確認したのち投薬を終了した。

結果：本剤の投与群では胆石に対する溶解効果は効果判定可能な症例28例中、「消失」3例、「明らかな減少又は縮小」5例、「やや減少又は縮小」2例であり、「やや減少又は縮小」までを含めた有効率は10例/28例(35.7%)であった。この結果をUDCA群の有効率8例/25例(32.0%)と比較すると両群に有意な差は認めなかった。

安全性においては、本剤投与群では解析対象34例中4例に5件の副作用(下痢2件、嘔吐・嘔気1件、食欲不振1件、腹痛1件)が発現した。

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (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

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調査・試験の概要

該当しない

#### (7) その他

該当資料なし

## 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

ウルソデオキシコール酸

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

HMG-CoA 還元酵素及びコレステロール7 $\alpha$ -ヒドロキシラーゼを抑制し、コール酸合成、デオキシコール酸生成の減少、ケノデオキシコール酸の腸肝循環増加により、胆汁中胆汁酸の大部分がケノデオキシコール酸に置換される。胆汁酸プールの増大、外因性のコレステロールの吸収の阻害により、コレステロール過飽和の胆汁組成を変化させ、コレステロール溶存能の増加により胆石を溶解するものと推定されている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) *In vitro*においてケノデオキシコール酸は、ヒトコレステロール胆石溶解作用が認められ、その効果は他の胆汁酸（ウルソデオキシコール酸等）に比し溶解作用が強い。また、タウリン及びグリシン抱合体にも胆石溶解作用が認められる<sup>2)</sup>。
- 2) *In vivo*における胆石溶解作用については、ハムスターでの実験的コレステロール胆石に対し、胆石溶解効果が認められ、その用量は5~10mg/kgが良好であった<sup>3)</sup>。また、ウサギの胆のう内に植込んだヒトコレステロール胆石に対し、ケノデオキシコール酸投与（1mg/kg、10mg/kg）で軽度の溶解作用を認める。
- 3) ハムスターの胆汁組成に対しケノデオキシコール酸投与は、総胆汁酸の増加、レシチンは増加傾向を示し、コレステロール溶存能を高める<sup>3)</sup>。また、ラットの胆汁中胆汁酸の組成はコール酸、デオキシコール酸が減少し、ケノデオキシコール酸がこれにおきかわる<sup>4)</sup>。

#### (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  
健康成人男性 5 例に本剤 2 カプセル（ケノデオキシコール酸として 250mg）を単回経口投与した時、未変化体の血清中濃度は投与後 1 時間目に約 20 $\mu$ g/mL であり、投与後 4 時間目の血清中濃度は投与前の血清中濃度とほぼ同じであった<sup>5)</sup>。
- (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

腸管から速やかに吸収され、ほとんどが肝臓に取り込まれるものと考えられる<sup>6)</sup>。

### 5. 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  
<参考>  
授乳中の雌ラットに<sup>14</sup>Cで標識したケノデオキシコール酸を投与した場合、乳汁中にごく微量の放射性物質があらわれた<sup>7)</sup>。
- (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  
<参考>  
ラットに<sup>14</sup>Cで標識したケノデオキシコール酸を投与した後、全身オートラジオグラフィで調べたところ、全測定時間を通じ放射能の大部分は消化管内容物中に分布し、消化管以外の組織への放射能分布は肝臓を除いてはきわめて低かった。また、単回経口投与後の消化管からの吸収と肝臓への移行はきわめて速やかであり、反復投与しても単回投与の場合と本質的な差異はなく、蓄積残留性は全く認められなかった<sup>7)</sup>。

(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

肝臓でグリシン及びタウリン抱合を受け、その後脱抱合され、腸内細菌によりリトコール酸となるが、肝臓で硫酸抱合を受け胆汁中へ排泄される<sup>6)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素（GYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

ヒトにおいてケノデオキシコール酸あるいはリトコール酸として糞中へ排泄される。また、硫酸抱合されたリトコール酸は非抱合体よりも速やかに糞中及び尿中へ排泄される。これはリトコール酸に対する防御機構と考えられる<sup>8)-10)</sup>。

<参考<sup>7)</sup>>

ラットに<sup>14</sup>Cで標識したケノデオキシコール酸を投与した。

胆汁中排泄：投与後4時間以内に投与放射能の56.0%が排泄、24時間までに93.7%の放射能が総胆管から排泄された。

尿・糞中排泄：放射能のほとんどは糞中から回収され、尿中には痕跡程度の放射能がみられた。7日間で放射能の排泄はほぼ終了した。

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 重篤な胆道・膵障害のある患者 [利胆作用があるため、原疾患を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.3 肝・胆道系に閉塞性病変のある患者 [9.3.2 参照]
- 2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 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

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 動物実験において、本剤の投与により肝障害が認められているので、定期的に肝機能検査を実施して観察を十分に行うこと<sup>11)</sup>。
- 8.2 1年間以上の投与によっても、胆石の縮小あるいは減少が認められない場合には、他の治療法を検討すること。

(解説)

- 8.1 動物実験において肝毒性が認められているが、ヒトでは肝毒性代謝物(リトコール酸)に対して硫酸抱合能を有しており、実験動物とヒトとの種差があるため、一般的な注意として定期的な肝機能検査を行うことでチェックできると考えられる。
- 8.2 チノカプセル 125 の適応胆石は「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石」であるが、胆石の種類診断に通常実施される X 線造影法において必ずしも的確に判定することは困難であることから、長期間(1年)以上投与した後に変化の認められない場合は、手術等の他の療法を検討する必要がある。

### 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 消化管に潰瘍性病変のある患者

粘膜刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。

##### 9.1.2 胆管に胆石のある患者

利胆作用により胆汁うっ滞を惹起するおそれがある。

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝での代謝物により、肝障害を悪化させるおそれがある。[2.2 参照]

##### 9.3.2 肝・胆道系に閉塞性病変のある患者

投与しないこと。利胆作用により、胆汁うっ滞を惹起するおそれがある。[2.3 参照]

##### 9.3.3 肝障害の既往歴のある患者

肝での代謝物により、肝障害を惹起するおそれがある。

#### (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投与しないこと。動物実験で、胎仔肝の組

織学的変化等が報告されている。[2.4 参照]

(解説)

アカゲザル、ヒヒにおいて、胎仔の肝毒性が報告されている<sup>12), 13)</sup>。

## (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。  
ラットにおいて、乳汁移行が認められている。

(解説)

ラットにおいて、乳汁中への移行が報告されている<sup>7)</sup>。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

一般的に、生理機能が低下していることが多い。

## 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
スルフォニル尿素系経口糖尿病薬 トルブタミド等	血糖降下作用を増強するおそれがある。	本剤によりトルブタミドが血漿蛋白から遊離することが考えられる。
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、本剤の吸収が阻害されるおそれがある。
コレスチラミン		コレスチラミンは陰イオン交換樹脂であるため、本剤と結合し吸収が阻害されるおそれがある。
脂質低下剤 クロフィブラート等		脂質低下剤は胆汁中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、本剤の作用を減弱するおそれがある。

## 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

設定されていない

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
肝臓	ALT、ASTの上昇等		A1-P、ビリルビンの上昇等
消化器	下痢	軟便、悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、胸やけ	腹部不快感、腹部膨満感
過敏症			発疹、瘙痒
その他			倦怠感、めまい、顔のむくみ

## 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

### 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。

## 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. 2. (2) 薬効を裏付ける試験」参照

#### (2) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

300mg/kg の大量経口投与により、ペントバルビタール睡眠時間の短縮がみられたが、体温に及ぼす影響や鎮痛作用、抗痙攣作用は認められなかった(ラット)。

##### 2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

麻酔下のイヌに静脈内注射したとき、5mg/kg 以上で一過性の血圧降下、血流増加、10mg/kg 以上で一過性の心拍数の増加、30mg/kg 以上で呼吸の振幅の一過性の抑制がみられ、50mg/kg で心電図上 R-R の短縮、R 波高の低下が認められた。ラットに 10~300mg/kg を経口投与しても血圧に対する影響は認められなかった。

##### 3) 摘出臓器に対する作用

摘出心房(モルモット)の心拍数、心収縮力の抑制、摘出回腸(モルモット、ウサギ)、摘出子宮(ラット)の自動運動の停止、抑制が認められた。

##### 4) 腎機能に及ぼす影響

300mg/kg の大量経口投与により、尿量の低下が認められた。

##### 5) 血液に対する作用

血液凝固時間、出血時間には影響を及ぼさないが、ウサギ、ヒトの洗浄赤血球に対して 20  $\mu$ g/mL 以上で溶血作用が認められた。

##### 6) 局所麻酔作用

モルモットに対して 0.3% 溶液を点眼すると充血、流涙がみられたが、角膜反射の消失はみられなかった。

#### (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>4)</sup>

動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
Wistar 系 ラット	経口投与	雄	>6000
		雌	>6000
	腹腔内投与	雄	102
		雌	114

経口投与での死亡は 24 時間以内におこり、投与 20 分後より約 12 時間持続する軟便・下痢状態を示した。腹腔内投与では、ダメージが比較的長時間に及び、衰弱死亡する例が 6 日目まで続き、腹部膨満、眼瞼下垂、下痢、肛門周囲の汚れ、立毛、体重減少等が用量依存的に観察された。

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>4), 11), 14)</sup>

- 1) Wistar 系ラット(雌雄)に 100、300、600mg/kg を 1 ヶ月間強制経口投与したところ、300mg/kg 以上の投与群で軟便・下痢症状と体重増加抑制が認められた。血清生化学的検査において、投与全群で肝機能関連項目の変化、また、病理組織学的所見では、300mg/kg 以上の投与群で肝に用量依存的な変化(胆管増生、グリソン鞘の細胞浸潤、肝実質の壊死)が認められ、その程度及び頻度は雌の方が強かった。
- 2) Wistar 系ラット(雌雄)に 9.0、21.7、52.1、125、300mg/kg を 3 ヶ月間強制経口投与したところ、投与全群で軟便・下痢が散発的にみられ、300mg/kg 群の雄で体重増加抑制が認められた。血清生化学的検査において、投与全群で肝機能への影響が示唆された。病理組織学的所見では、胆管増生、肝細胞壊死、限局性細胞浸潤が 125mg/kg 以上の群で認められた。最大無作用量は雄で 52.1mg/kg、雌で 21.7mg/kg と推定された。
- 3) Wistar 系ラット(雌雄)に 9.0、21.7、52.1、125、300mg/kg の 6 ヶ月の強制経口投与試験及び 3 ヶ月の回復試験を行った。投与期間中、投与全群で一般症状として下痢・軟便が散発的にみられた。雄では 300mg/kg 投与群で、体重増加抑制の傾向が観察された。回復試験で対照群と同様の体重増加がみられ、特異的な体重増加抑制作用は認められなかった。また、血清生化学的検査では 300mg/kg 投与群で雌雄ともに ALP、GPT、 $\gamma$ -

GTP、LAP（ロイシンアミノペプチノーゼ）、ZTT（硫酸亜鉛混濁試験）が高値を示したが、回復試験でいずれも正常に回復した。300mg/kg 投与群の雌雄において肝の病理学的所見でみられた胆管増生、実質細胞壊死、うっ血、細胞浸潤等の変化は、回復期後、縮小されたが完全に回復するまでには至らなかった。雌雄の 52.1mg/kg 投与群、125mg/kg 投与群で少数例ながらも病理学的所見で異常がみられた。

(3) **遺伝毒性試験**

マウスの小核試験及び微生物を用いた変異原性試験 (AMES試験) においてケノデオキシコール酸はいずれも陰性であり、変異原性を認めなかった。

(4) **がん原性試験**

該当資料なし

(5) **生殖発生毒性試験<sup>15), 16)</sup>**

SD系ラットの胎仔器官形成期(妊娠7~17日)、周産期及び授乳期(妊娠17日目から分娩後21日目まで)に40、120、360mg/kgを経口投与した。胎仔器官形成期の360mg/kg投与群で体重増加抑制が認められた。また、120mg/kg投与群、360mg/kg投与群の肝臓の相対重量の増加がみられた。胎仔観察において、360mg/kg投与群で椎弓の欠損・不全がやや高率であったが、発症頻度に対照群との差はなかった。その他、胎仔の外形、内臓異常、骨格奇形はみられなかった。仔の成長、発達(体重・分化状態・行動)に異常はなく、次世代動物の生殖能力(交尾率、妊娠成立、妊娠中の体重増加)に異常はなく、分娩、胎仔への影響もみられなかった。周産期及び授乳期投与試験においては、360mg/kg投与群で母体の体重増加抑制がわずかにみられた。母体の分娩・哺育、次世代の成長・発達・行動・生殖能力、次々世代への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**

ウサギ及びモルモットを用いて検討したが抗原性は認められず、ケノデオキシコール酸の抗原性はきわめて低いものと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

該当しない

### 2. 有効期間

3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

同一成分薬：該当しない  
同効薬：ウルソデオキシコール酸

### 7. 国際誕生年月日

不明

### 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
旧販売名 チノカプセル 「フジモト」	1983年5月27日	(58AM輸)第61号 (58AM)第452号	1984年3月27日	1984年4月
販売名変更 チノカプセル 125	2006年3月3日	21800AMX10382000	2006年6月9日	2006年7月

### 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

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1990年9月5日

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬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	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	調剤包装単位 GS1コード	販売包装単位 GS1コード
チノカプセル 125	1049602010103	2362003M2031	620003576	 (01)04987196156352	 (01)14987196236228

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 中山 文夫 他：肝胆膵. 1983；6, 163-175
- 2) 茂在 俊光 他：薬理と治療. 1978；6, 1359-1364
- 3) 大出 博功 他：薬理と治療. 1982；10, 3879-3886
- 4) 大出 博功 他：薬理と治療. 1978；6, 1338-1358
- 5) 社内資料：チノカプセル 125 の健康成人における血清中濃度の測定
- 6) G. P. Van B. Henegouwen et al. : Gastroenterology, 73, 300-309, 1977
- 7) 太田 正道 他：応用薬理. 1978；15, 583-595
- 8) R. G. Danzinger et al. : J. Clin. Invest. 1973；52 2809-2821 (PMID: 4583981)
- 9) A. Stiehl et al. : Digestion. 1975；12, 105-110 (PMID: 1158064)
- 10) L. Pedersen et al. : J. Gastroent. 1976；11, 385-389 (PMID: 935799)
- 11) 大出 博功 他：薬理と治療. 1982；10, 4529-4569
- 12) A. K. Palmer et al. 1974: Toxicology, 2, 239-246 (PMID: 4853553)
- 13) C. K. McSherry et al. 1976: Ann. Surg., 184(4), 490-498 (PMID: 827990)
- 14) 北尾 勉 他：薬理と治療. 1982；10(8) 4507-4527
- 15) 北尾 勉 他：薬理と治療, 1982；10(7), 3887-3892
- 16) 北尾 勉 他：薬理と治療, 1982；10(7), 3893-3901

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

---

## **XII. 参考資料**

---

### **1. 主な外国での発売状況**

該当資料なし

### **2. 海外における臨床支援情報**

該当資料なし

---

## **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**

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### **2. その他の関連資料**

該当資料なし

