オファコルカプセル 50 mg
に関する資料

第 2 部：CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3　薬理試験概要表

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、株式会社レクメドに帰属するものであります。当該情報を適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

株式会社レクメド

目次

2.6.3 薬理試験概要表 5
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 5
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 14
2.6.3.3 副次的薬理試験 15
2.6.3.4 安全性薬理試験 16
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 18
2.6.3.6 参照文献 19

略語一覧

3β-HSD	3β-hydroxy -Δ^5-steroid oxidoreductase
Δ^4-3-oxoR	Δ^4-3-oxosteroid-5β-reductase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	アデノシン三リン酸
BA	胆汁酸
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ
CA	コール酸
CDCA	ケノデオキシコール酸
CH	コレステロール
CSI	コレステロール飽和度
DCA	デオキシコール酸
EE	心内膜内皮
FAB-MS	高速原子衝撃質量分析
FXR	ファルネソイド X 受容体
GC-MS	ガスクロマトグラフィー質量分析
GLP	医薬品の非臨床試験の実施の基準
HMG	ヒドロキシメチルグルタリル
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
i.d.	十二指腸内
i.m.	筋肉内
i.p.	腹腔内
i.v.	静脈内
LRH	肝臓受容体ホモログ
LXR	肝臓 X 受容体
MDR	多剤耐性トランスポーター
MF	実験動物用固形飼料
NAD	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
n.d.	未測定
NTCP	ナトリウム・タウロコール酸塩共トランスポーター
OAT	有機アニオントランスポーター
PL	リン脂質
PPP	乏血小板血漿
PRP	多血小板血漿
RNA	リボ核酸
RT-PCR	リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応
s.c.	皮下
SHP	短いヘテロダイマーパートナー
SD	標準偏差
T-β-MCA	タウロ-β-ムリコール酸
TCA	タウロコール酸
TUDCA	タウロウルソデオキシコール酸
UDCA	ウルソデオキシコール酸

審査官への留意事項

以下の薬理試験の概要表は、極めて多様な文献情報から得たデータを集約したものである。このため、各情報源では ICH の基準及び GLP に完全には準拠していない。入手したデータの表現を適宜修正した。

コール酸を動物に摂取させた研究間でのデータの比較を容易にするため、可能な限りコール酸の用量を 1 日当たりの mg（コール酸）/kg（動物の体重）の推定値に換算した。文献にデータが記載されていない場合、各動物が摂取したコール酸の濃度又は量の推定値を算出する際には、以下の仮定を用いた。

動物種	齢	性別	体重（推定）	1 日摂餌量（推定）
マウス [1][2]	成熟	雄	25～40 g	15 g/100 g 体重
		雌	20～30 g	15 g/100 g 体重
	若齢	雄	10 g（3 週齢）	15 g/100 g 体重
		雌	10 g（3 週齢）	15 g/100 g 体重
ラット [3]	成熟	雄	300～500 g	5 g/100 g 体重
		雌	200～400 g	5 g/100 g 体重
	若齢	雄	50 g（3 週齢以下）	5 g/100 g 体重
		雌	50 g（3 週齢以下）	5 g/100 g 体重
ウサギ [4]	成熟	雄	4.5 kg	200 g

1 http://www.uwm.edu/Dept/EHSRM/ACP/MANUAL/mouse.pdf
2 http://www.criver.com/SiteCollectionDocuments/rm_rm_c_C57BL6_mouse_weight_chart.pdf
3 http://www.uwm.edu/Dept/EHSRM/ACP/MANUAL/rat.pdf
4 http://www.ag.ndsu.edu/pubs/alt-ag/rabbit.htm; www.harlan.com/download.axd/727676722ade434ba25eeceec35f3b73.pdf?d=RMS1008-US-EN-01-PS-21_NZWRabbit; http://books.google.com/books?id=Jv8jIGZ2HGsC&pg=PA38&lpg=PA38&dq=male+new+zealand+white+rabbit+weight+sexually+mature+age&source=bl&ots=qf13jZoIeJ&sig=6uDH0ELABQrm49nnaeOFvdx3kvs&hl=en&ei=maw2SoL_O5e5jAe1rPmBCg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1#PPA13,M2

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：コール酸

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	コール酸の用量	著者/出版年	文献の標題	特記すべき所見	CTD 記載場所
効力を裏付ける試験								
動物種：マウス 投与経路：経口								
負のフィードバック制御及び栄養吸収における胆汁酸とそのヒドロキシル修飾の役割の検討	HSD3β7 ノックアウトマウス（推定体重 20～40 g）	経口	妊娠 12 日目～出生後 4 週	0.1%又は 0.5%コール酸（1 日 150 又は 750 mg/kg）	(Shea, et al., 2007)	Analysis of HSD3β7 knockout mice reveals that a 3α-hydroxyl stereochemistry is required for bile acid function	HSD3β7 の欠損により 3β-ヒドロキシル化胆汁酸が合成された。変異マウスでは FXR を介する胆汁酸合成の負のフィードバック制御が阻害されていた。欠損により新生仔期及び離乳期のマウスの 90%が死亡し、生存した成体マウスでは食餌性コレステロール吸収が低下した。コール酸及びビタミンサプリメントの添加によってこれらの影響が改善した。コール酸投与は、疾患モデルでヒトにおける病態と同様の効果を示した。	4.2.1.1-20
Cyp7 遺伝子のヌル変異を伝達するマウス系統を作製するための胚性幹細胞の相同組換え	野生型マウス又は Cyp7a1$^{-/-}$マウス（25～40 g）	経口	妊娠 12 日目～出生後 4 週	1%コール酸（1 日 1500 mg/kg）	(Ishibashi, et al., 1996)	Disruption of Cholesterol 7 α - Hydroxylase Gene in Mice I. Postnatal lethality reversed by bile acid and vitamin supplementation	コール酸の経口投与はマウスにおいて胆汁酸合成の負のフィードバック制御を媒介し、固形飼料へのコール酸の添加は cholesterol 7α- hydroxylase 遺伝子を破壊されたマウスにおいて出生後後期の死亡を防いだ。	4.2.1.1-9
Cyp8b1$^{-/-}$マウスにおける胆汁酸生合成のフィードバック制御	Sterol 12α - hydroxylase（CYP8B1）ノックアウト（-/-）マウス及び野生型対照（+/+）マウス（25～40 g）	経口	4 日間	0.1%又は 0.25%コール酸（1 日 150 又は 375 mg/kg）	(Li-Hawkins, et al., 2002)	Cholic acid mediates negative feedback regulation of bile acid synthesis in mice	コール酸はマウスにおける胆汁酸生合成の負のフィードバック制御の in vivo メディエーターであり、研究から核内受容体によるリガンド特異的遺伝子活性化に関する予備的な根拠が得られた。	4.2.1.1-13

2.6.3.1　薬理試験：概要（続き）

被験物質：コール酸

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	コール酸の用量	著者/出版年	文献の標題	特記すべき所見	CTD 記載場所
効力を裏付ける試験（続き）								
動物種：マウス 投与経路：経口								
肝コレステロール代謝に対するコール酸摂取の影響	雄 sterol 12α - hydroxylase（CYP8B1）ノックアウト（-/-）マウス及び野生型対照（+/+）マウス（25～40 g）	経口	6～7 日間	0.1%又は 0.5%コール酸（1 日 150 又は 750 mg/kg）	(Murphy, et al., 2005)	Cholic acid as key regulator of cholesterol synthesis, intestinal absorption and hepatic storage in mice	コール酸は腸内コレステロール吸収の重要な決定因子であり、肝臓における転写因子 SREBP-2 のレベルは腸内コレステロール吸収及び CYP7A1 に対するコール酸の複合的な作用に依存していた。	4.2.1.1-15
胆汁酸産生の負のフィードバック制御	野生型マウス及び $SHP^{-/-}$マウス（推定体重 20～40 g）	経口	7 日間	1%コール酸（1 日 1500 mg/kg）	(Wang, et al., 2002)	Redundant Pathways for Negative Feedback Regulation of Bile Acid Production	この研究では、CYP7A 産生を抑制するオーファン核内受容体 SHP に依存する核内受容体カスケード及びコレステロール恒常性を制御する他の経路に関して、マウスにおける胆汁酸産生の負のフィードバック制御が検討され、SHP が消失すると胆汁酸ホメオスタシスの異常をもたらすことがわかった。	4.2.1.1-22
マウス肝臓における肝細胞トランスポーター[NTCP、BSEP、有機アニオン、有機カチオン(MDR1a/b)、リン脂質(MDR2)]の発現に対するコール酸及びウルソデオキシコール酸の作用	雄 Swiss Albino マウス（Him OF1 SPF 系統、体重 25～30 g）	経口	7 日間	0.5%コール酸、1%コール酸、0.5%ウルソデオキシコール酸又は 1%ウルソデオキシコール酸（1 日 750～1500 mg/kg）	(Fickert, et al., 2001)	Effects of Ursodeoxycholic and Cholic Acid Feeding on Hepatocellular Transporter Expression in Mouse Liver	コール酸は基底外側のトランスポーターNTCP 及び有機アニオン OATP1 をダウンレギュレートし、毛細胆管側のトランスポーターBSEP、有機アニオン MRP2、有機カチオン MDR1a/b をアップレギュレートした。コール酸はリン脂質 MRD2 の発現に影響しなかった。コール酸は胆汁酸、グルタチオン、リン脂質、コレステロールの胆汁排泄を刺激した。	4.2.1.1-6

2.6.3.1 薬理試験：概要（続き）

被験物質：コール酸

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	コール酸の用量	著者/出版年	文献の標題	特記すべき所見	CTD 記載場所
効力を裏付ける試験（続き）								
動物種：マウス 投与経路：経口								
胆汁酸生合成のフィードバック制御（少なくとも 5 つの核内受容体が関与する自己制御カスケード）	雄野生型マウス又は Cyp7a1$^{-/-}$マウス（25～40 g）	経口	10 日間	0.1%又は 0.25%コール酸（1 日 150 又は 375 mg/kg）	(Lu, et al., 2000)	Molecular Basis for Feedback Regulation of Bile Acid Synthesis by Nuclear Receptors	少なくとも 5 つの核内受容体が関与する自己制御カスケードが胆汁酸の代謝を司っている。胆汁酸が FXR に結合することによって SHP の転写が誘導され、CYP7A1 のフィードバック抑制が起こる。SHP タンパク質が増加すると、ヘテロダイマー複合体が形成されて LRH-1 を不活化し、CYP7A1 及び SHP がいずれもプロモーター特異的に抑制される。	4.2.1.1-14
動物種：ラット 投与経路：In vitro								
3βHSD 欠損における異常な胆汁酸存在下での胆汁酸の輸送	体重 200～280 g の雄 Sprague-Dawley ラットから単離した基底外側及び毛細管腔側の原形質膜小胞	In vitro	該当なし	該当なし	(Stieger, et al., 1997)	Differential interaction of bile acids from patients with inborn errors of bile acid synthesis with hepatocellular bile acid transporters	3β,7α-dihydroxy-5-cholenoyltaurine 及び 7α-hydroxy-3-oxo-4- cholenoyltaurine は、毛細胆管側の ATP 依存性胆汁酸トランスポーター（肝細胞における全経細胞性胆汁酸輸送における律速段階）の強力な阻害因子である。先天性胆汁酸生合成及び代謝異常を有する患者でみられる胆汁うっ滞は、毛細胆管側の ATP 依存性胆汁酸トランスポーターの阻害によるものである。合成胆汁酸は胆汁酸の基底外側及び毛細胆管側の輸送系と異なる相互作用を示した。	4.2.1.1-21
FXR が肝細胞での SHP-1 の発現（胆汁酸生合成）を制御することを実証するため、強力な非ステロイド性 FXR リガンドを検討	雄 Fisher ラット	コール酸を使用していない	該当なし	該当なし	(Goodwin, et al., 2000)	A Regulatory Cascade of the Nuclear Receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 Represses Bile Acid Biosynthesis	FXR が small heterodimer partner 1（SHP-1）の発現を誘導し、SHP-1 が肝臓受容体ホモログ-1（LHR-1）の活性を抑制することで CYP7A1 の発現を抑制する。胆汁酸によって活性化されるこの制御カスケードは、胆汁酸生合成に関与する CYP7A1 などの遺伝子の調和的抑制の分子基盤となる。	4.2.1.1-7

2.6.3.1 薬理試験：概要（続き）

被験物質：コール酸

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	コール酸の用量	著者/出版年	文献の標題	特記すべき所見	CTD 記載場所
効力を裏付ける試験（続き）								
動物種：ラット 投与経路：経口								
腸肝循環が正常なラットにおける cholesterol 7α-hydroxylase の制御の分子基盤に対する胆汁酸の影響	雄 Sprague-Dawley ラット（体重 300～500 g）	経口	2 週間	1%コール酸添加飼料（1 日 500 mg/kg）	(Pandak, et al., 1994)	Effects of different bile salts on steady-state mRNA levels and transcriptional activity of cholesterol 7 α -hydroxylase.	コール酸の摂取により cholesterol 7α-hydroxylase 活性（62%）、定常状態の mRNA レベル（72%）、転写活性（44%）が顕著に低下した。	4.2.1.1-16
動物種：ラット、ウサギ、イヌ 投与経路：静脈内								
ラット、ウサギ、イヌにおけるコール酸、タウロコール酸、デヒドロコール酸による胆汁流量の増加率及び流出持続時間の比較	雄 Sprague- Dawley ラット（260～360 g）、雄 New Zealand ホワイトウサギ（1～2 kg）、雄雑種イヌ（7～13 kg）	静脈内	2 時間で 2 回静脈内投与	用量-反応：3.12、6.25、12.5、25、50、100 mg/kg	(Klaassen, 1972)	Species differences in the choleretic response to bile salts	すべての動物種で、胆汁酸の静脈内投与後に排泄された胆汁中胆汁酸濃度に上昇が認められた。ラット（50 µL/ min/kg）及びウサギ（70 µL/ min/kg）の対照胆汁流量は、イヌ（5 µL/min/kg）よりはるかに高値であった。	4.2.1.1-10
動物種：ラット 投与経路：十二指腸内								
3 種類のエピマートリヒドロキシコール酸の胆汁流、脂質分泌、胆汁合成、胆汁ミセル特性に対する影響	胆汁瘻を作製した体重 260～300 g の雄 Sprague-Dawley ラット	十二指腸内	注入時間 12 時間	15 及び 30 mmol/L 、45 及び 60 mmol/L	(Borgström, et al., 1986)	Effects of cholic acid, 7β- hydroxy- and 12β-hydroxy-isocholic acid on bile flow, lipid secretion and bile acid synthesis in the rat	コール酸の注入により胆汁流が注入前のレベルを超えて増加した。胆汁酸塩の分泌との関係を考えた場合、コール酸は胆汁流中で増加を示さなかった。	4.2.1.1-2

2.6.3.1 薬理試験：概要（続き）

被験物質：コール酸

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	コール酸の用量	著者/出版年	文献の標題	特記すべき所見	CTD 記載場所
効力を裏付ける試験（続き）								
動物種：ウサギ 投与経路：経口								
ウサギ肝臓における胆汁酸の負のフィードバックに関する研究	雄 New Zealand ホワイトウサギ（性成熟、9 カ月齢時の推定体重 4.5 kg）	経口	7 日間	1%（wt/wt）コール酸添加飼料（1 日 444 mg/kg）	(Araya, et al., 1995)	Different effects on the expression of CYP7 and CYP27 in rabbit liver by cholic acid and cholestyramine	コール酸の投与は cholesterol 7α-hydroxylase（Cyp7）mRNA を顕著に抑制し、コレスチラミンの投与は Cyp7 mRNA を誘導した。 ウサギでは、sterol 27-hydroxylase（CYP27）は胆汁酸による負のフィードバック制御を受けなかった。	4.2.1.1-1
動物種：ウサギ 投与経路：静脈内								
総胆管尿管吻合による腸肝循環の遮断後の胆汁酸合成の制御	体重 2～3.5 kg の New Zealand ホワイトウサギ	静脈内	24 時間	コール酸 600～800 µmol/24 h	(Hall, et al., 1988)	Bile acid synthesis: down- regulation by monohydroxy bile acids	肝臓又は腸由来のモノヒドロキシ胆汁酸が胆汁酸合成のダウンレギュレーションに関与している。	4.2.1.1-8

2.6.3.1 薬理試験：概要（続き）

被験物質：コール酸

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	コール酸の用量	著者/出版年	文献の標題	特記すべき所見	CTD 記載場所
動物種：霊長類 投与経路：十二指腸内								
胆汁酸合成の短期フィードバック制御を評価するための胆汁酸プール中の同位体希釈分析及びコレステロールの胆汁酸への酸化の放射化学的評価	成体雌ヒヒ（Papio anubis）	十二指腸内注入	内因性試験：2、6 又は 12 時間 外因性試験：6 時間	内因性試験：600、200 又は 100 µmol/hr（2、6 又は 12 時間かけて注入） 外因性試験：200 µmol/hr	(Redinger, et al., 1984)	The economy of the enterohepatic circulation of bile acids in the baboon.2.Regulation of bile acid synthesis by enterohepatic circulation of bile acids	ヒヒにおける胆汁酸合成のフィードバック抑制に要する時間は抑制解除に要する時間の半分未満で、胆汁酸の戻る速度と比例していた。さらに、胆汁酸合成のフィードバック抑制には特異性があり、腸肝循環における胆汁酸組成に依存していた。ジヒドロキシ胆汁酸のケノデオキシコール酸及びデオキシコール酸を単独で又はコール酸とともに注入したとき、トリヒドロキシ胆汁酸のコール酸注入時に比べて胆汁酸合成抑制作用が強かった。グリシンと抱合したコール酸は、非抱合コール酸よりも胆汁酸合成抑制作用が強かった。	4.2.1.1-17
動物種：その他の非げっ歯類哺乳動物 投与経路：In vitro								
単層培養ブタ肝細胞における胆汁酸合成のフィードバック制御	雌ブタ（7～8 週齢）から単離した肝細胞	In vitro	48 時間インキュベーション	100 µmol/L	(Kwekkeboom, et al., 1990)	Bile acids exert negative feedback control on bile acid synthesis in cultured pig hepatocytes by suppression of cholesterol 7 α - hydroxylase activity.	コール酸は cholesterol 7α-hydroxylase 活性を明らかに抑制した。胆汁酸は肝細胞に直接作用して cholesterol 7α-hydroxylase 活性を抑制し、門脈血中で観察された濃度で胆汁酸合成を抑制した。	4.2.1.1-11
副次的薬理試験 注：動物を用いたコール酸の副次的薬理作用に関する研究は確認されなかった。								

2.6.3.1 薬理試験：概要（続き）

被験物質：コール酸

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	コール酸の用量	著者/出版年	文献の標題	特記すべき所見	CTD 記載場所
安全性薬理試験								
動物種：ラット 系：心血管系								
心血管系：心拍数及び心筋収縮力に対するコール酸の影響	Wistar ラットの摘出心房	In vitro	実験 1、2：5 分間隔でコール酸を累積的に添加、3：様々な量のコール酸。	40 mg/mL コール酸蒸留水溶液用量-反応に基づく様々な量のコール酸。	(Joubert, 1978a)	Cholic acid and the heart: in vitro studies of the effect on heart rate and myocardial contractility in the rat	コール酸は用量依存性の陰性変時作用を示し、7 mmol/L で心拍数を 30%減少させ、14 mmol/L で心停止に至った。コール酸の陽性変力作用は陰性変時作用の結果であり、電気ペーシングによって除去することができた。コール酸はその陰性変時作用を、アセチルコリン受容体を介して発揮せず、槽のカルシウム及びカリウム濃度の変化はこの作用に有意な影響を示さなかった。コール酸はイソプレナリンの機能的アンタゴニストである。	4.2.1.3-2
心血管系：コール酸の陰性変時作用のメカニズム	雄 Wistar ラット	静脈内	該当なし	第 2 段階：40 mg/mL コール酸溶液 – 5 mg/kg 刻みで 5～60 mg/kg、第 3 段階：15、30、35、40 mg/kg	(Joubert, 1978b)	An in vivo investigation of the negative chronotropic effect of cholic acid in the rat	In vivo で静脈内投与したコール酸は用量依存性の陰性変時作用を示した。アトロピン投与又は迷走神経切断術は、コール酸の陰性変時作用を有意に低下させ、神経節遮断及び除脳はコール酸の陰性変時作用を低下させた。レセルピンによる交感神経抑制は、コール酸に対する反応を軽度に増強した。コール酸による溶血は、陰性変時作用には関与していないと思われた。コール酸は Wistar ラットにおいて直接的な陰性変時作用及び迷走神経性の陰性変時作用を示した。	4.2.1.3-3
心血管系：胆汁酸の影響下での特定の薬物の心拍数及び血管に対する作用	雄 Wistar ラット心臓及び摘出ラット血管	in vivo：静脈内、in vitro	In vivo 心臓試験：該当なし、血管試験：2 分間	In vivo 心臓試験：3 x 10^{-2} g/kg（30 mg/kg）、血管試験：8 x 10^{-4} g/mL 溶液	(Kadłubowski, et al., 1984)	Further studies on the properties of bile acids: I. Bile acid- induced changes of the action of drugs acting on the autonomic nervous system on the heart and blood vessels	胆汁酸はイソプレナリンの血管拡張作用を抑制し、心臓刺激作用を低減し、アドレナリン及びノルアドレナリンの血管収縮作用の逆転を引き起こし、心臓及び血管に対するアセチルコリン作用の逆転を引き起こした。	4.2.1.3-4

2.6.3.1 薬理試験：概要（続き）

被験物質：コール酸

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	コール酸の用量	著者/出版年	文献の標題	特記すべき所見	CTD 記載場所
安全性薬理試験（続き）								
動物種：ラット 系：自律神経系								
胆汁酸による自律神経系作用薬の作用の変化	体重 300 g の雄 Wistar ラットから摘出した腸	In vitro	10 分間	8 x 10^{-5} g/mL	(Szkudlinski, 1984)	Further studies on the properties of bile acids: II.Effect of bile acids on the reactivity of adrenergic and cholinergic receptors in rat intestine	胆汁酸は腸に対するイソプレナリンの弛緩作用を減少させ、腸に対するアドレナリン及びノルアドレナリンの作用を逆転させ、腸におけるアセチルコリン及びピロカルピンの収縮誘導作用の増加を引き起こした。	4.2.1.3-7
動物種：ラット 系：その他の器官系								
血小板凝集試験	Sprague-Dawley ラット	経口	1 日 1 回、4 日間	1%コール酸添加飼料（1 日 500 mg/kg）	(Pereira, et al., 1995)	In vivo effect of bile salts on platelet aggregation in rats	コール酸摂取ラットの ADP／エピネフリン混合物に対する血小板の最大凝集率が対照に比べて有意に低下した。同様に凝集曲線の初期の傾きもコール酸摂取後に減少した。In vivo での血中胆汁酸増加に伴う状態は、明らかな血小板凝集異常、すなわち初期の凝集速度の低下及び最大凝集率の低下をもたらした。コール酸摂取下のラットで観察された影響は、血清胆汁酸塩レベルは低かったものの、胆管閉鎖ラットと同様であった。	4.2.1.3-5

2.6.3.1 薬理試験：概要（続き）

被験物質：コール酸

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与期間	コール酸の用量	著者/出版年	文献の標題	特記すべき所見	CTD 記載場所
安全性薬理試験（続き）								
動物種：非げっ歯類哺乳動物 系：心血管系								
心血管系：胆汁酸塩が摘出心室乳頭筋の心内膜表面の損傷前後で機械的特性に及ぼす影響	ネコから摘出した右室乳頭筋	In vitro	各濃度で心筋を 20 分間安定化させた。3 条件目：1 用量に 90 分間曝露	コール酸の累積濃度（M）：3×10^{-9}、3×10^{-8}、3×10^{-7}、3×10^{-6}、3×10^{-5}、3×10^{-4}（0.003～300 µmol/L）、3 条件目：3×10^{-9}（0.003 µmol/L）の 1 用量	(Colpaert, et al., 1992)	Role of endocardial endothelium in the positive inotropic effect of cholic acid in isolated myocardium	摘出ネコ心筋において、コール酸の低濃度範囲、3×10^{-9}～3×10^{-7} M で軽度の陽性変力作用がみられた。コール酸は心内膜内皮（EE）依存性及びβ受容体介在の陽性変力作用を誘導した。 コール酸は 3×10^{-7} M を超える高濃度又は 3×10^{-8} M の低濃度でも長時間曝露した場合には、下位心筋の検出可能な形態学的又は機能的障害を引き起こさず、EE の広範な形態学的損傷を引き起こした。	4.2.1.3-1

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験に関して、各概要表と前掲の 2.6.3.1 項の中で示し、各文章と図表を 2.6.2 項薬理試験の概要文に記載した。

2.6.3.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験について、該当する文献は見当たらなかった。

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：コール酸

評価した器官系	動物種／系統	投与方法	用量	性別及び各群の例数	特記すべき所見	著者/出版年	CTD 記載場所
心血管系	Wistar ラットの摘出心房	In vitro	コール酸の 40 mg/mL 蒸留水溶液、7 mmol/L 及び 14 mmol/L＋種々の濃度	該当なし（該当なし）	コール酸は Wistar ラットの摘出心房に用量依存性の陰性変時作用を示した。コール酸の陽性変力作用は陰性変時作用の結果であり、電気ペーシングにより除去できた。コール酸はその陰性変時作用を、アセチルコリン受容体を介して発揮せず、槽のカルシウム及びカリウム濃度の変化はこの作用に有意な影響を示さなかった。コール酸はイソプレナリンの機能的アンタゴニストである。コール酸は細胞膜の表面に単層を形成することにより、その陰性変時作用を発揮し、その結果、膜機能を機械的に阻害する可能性があることが示唆された。	(Joubert, 1978a)	4.2.1.3-2
心血管系	Wistar ラット	静脈内	第 2 段階：コール酸の 40 mg/mL 蒸留水溶液－5 mg/kg 刻みで 5～60 mg/kg、第 3 段階：15、30、35、40 mg/kg	雄（4）	Wistar ラットの実験的閉塞性黄疸によって心拍数の有意な減少が生じた。In vivo で静脈内投与したコール酸は用量依存性の陰性変時作用を示した。アトロピン投与又は迷走神経切断術は、コール酸の陰性変時作用を有意に低下させ、神経節遮断及び除脳はコール酸の陰性変時作用を低下させた。レセルピンによる交感神経抑制は、コール酸に対する反応を軽度に増強した。コール酸による溶血は、陰性変時作用には関与していないと思われた。コール酸は Wistar ラットにおいて直接的な陰性変時作用と迷走神経性の陰性変時作用の両方を生じた。	(Joubert, 1978b)	4.2.1.3-3
心血管系	Wistar ラット心臓及び摘出ラット血管	In vivo：静脈内、in vitro	In vivo 心臓試験：3 x 10^{-2} g/kg、血管試験：8 x 10^{-4} 溶液	雄（該当なし）	胆汁酸はイソプレナリンの血管拡張作用を抑制し、心臓刺激作用を低減した。胆汁酸はアドレナリン及びノルアドレナリンの血管収縮作用の逆転を引き起こし、これらの薬物の血管収縮作用を亢進した。胆汁酸は心臓及び血管に対するアセチルコリン作用の逆転を引き起こした。	(Kadłubowski, et al., 1984)	4.2.1.3-4

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：コール酸

評価した器官系	動物種／系統	投与方法	用量	性別及び各群の例数	特記すべき所見	著者/出版年	CTD 記載場所
自律神経系	体重 300 g の Wistar ラットから摘出した腸	In vitro	8 x 10^{-5} g/mL	雄（該当なし）	胆汁酸は腸に対するイソプレナリンの弛緩作用を減少させた。胆汁酸は腸に対するアドレナリン及びノルアドレナリンの作用を逆転させた。カテコールアミンの作用の変化は α-アドレナリン受容体の反応性の亢進と同時に起こる β-アドレナリン受容体の部分的遮断によるものであった。胆汁酸は腸におけるアセチルコリン及びピロカルピンの収縮誘導作用を増強した。胆汁酸はパパベリン及び塩化バリウムによる筋肉への作用に有意な変化を生じなかった。	(Szkudlinski, 1984)	4.2.1.3-7
血液（凝固）	Sprague-Dawley ラット	経口	50 mg/kg	雄（19）	コール酸は血中血小板機能に影響を及ぼす可能性がある。コール酸摂取ラットの ADP／エピネフリン混合物に対する血小板の最大凝集率が対照に比べて有意に低下した。同様に凝集曲線の初期の傾きもコール酸摂取後に減少した。In vivo での血中胆汁酸増加に伴う状態は、明らかな血小板凝集異常、すなわち初期の凝集速度の低下及び最大凝集率の低下をもたらした。コール酸摂取によって選択的に胆汁酸塩を上昇させたラットで認められた影響は、血清胆汁酸塩レベルは低かったものの胆管閉鎖ラットと同様であった。	(Pereira, et al., 1995)	4.2.1.3-5
心血管系	ネコから摘出した右室乳頭筋	筋肉内	コール酸の累積濃度：3 x 10^{-9}、3 x 10^{-8}、3 x 10^{-7}、3 x 10^{-6}、3 x 10^{-5}、3 x 10^{-4}3 条件目では 3 x 10^{-9} の 1 用量	該当なし（33）	コール酸は摘出ネコ心筋において低濃度範囲、3 x 10^{-9}～3 x 10^{-7} M で軽度の陽性変力作用を示した。この変力作用は心内膜内皮（EE）を損傷した心筋では認められず、EE に損傷のない心筋へのプロプラノロールの添加によって消失した。結果から、コール酸が EE 依存性及び β 受容体介在の陽性変力作用を誘導することが示唆された。 コール酸は 3 x 10^{-7} M を超える高濃度又は 3 x 10^{-8} M の低濃度でも長時間曝露した場合には、下位心筋の検出可能な形態学的又は機能的障害を引き起こさず、EE の広範な形態学的損傷を引き起こした。	(Colpaert, et al., 1992)	4.2.1.3-1

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

コール酸との薬力学的薬物相互作用に関して具体的に報告した文献は確認されなかった。2.6.5 項に、ラットの in vitro 及び in vivo モデルにおいてコール酸との薬物動態学的薬物相互作用について考察した論文の概要表を示した。

2.6.3.6 参照文献

Araya, Z., Sjöberg, H. & Wikvall, K., 1995. *Different effects on the expression of CYP7 and CYP27 in rabbit liver by cholic acid and cholestyramine.,* : Biochem Biophys Res Commun 216(3): 868-73.

Borgström, B. et al., 1986 . *Effects of cholic acid, 7 beta-hydroxy- and 12 beta-hydroxy isocholic acid on bile flow, lipid secretion and bile acid synthesis in the rat.,* : Scand J Clin Lab Invest 46(2): 167-75.

Colpaert, C. G. et al., 1992. *Role of endocardial endothelium in the positive inotropic effect of cholic acid in isolated myocardium.,* : J Cardiovasc Pharmacol 20 Suppl 12: S179-82.

Fickert, P. et al., 2001. *Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver.,* : Gastroenterology 121(1): 170-83.

Goodwin, B. et al., 2000. *A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis.,* : Mol Cell 6(3): 517-26.

Hall, R., Kok, E. & Javitt, N. B., 1988. *Bile acid synthesis: down-regulation by monohydroxy bile acids.,* : Faseb J 2(2): 152-6.

Ishibashi, S. et al., 1996. *Disruption of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene in mice. I. Postnatal lethality reversed by bile acid and vitamin supplementation,* : J Biol Chem 26;271(30):18017-23.

Joubert, P., 1978a. *Cholic acid and the heart: in vitro studies of the effect on heart rate and myocardial contractility in the rat.,* : Clin Exp Pharmacol Physiol 5(1): 9-16.

Joubert, P., 1978b. *An in vivo investigation of the negative chronotropic effect of cholic acid in the rat.,* : Clin Exp Pharmacol Physiol 5(1): 1-8.

Kadłubowski, R., Szkudliński, J. & Grzywacz, M., 1984. *Further studies on the properties of bile acids. I. Bile acid-induced changes of the action of drugs acting on the autonomic nervous system on the heart and blood vessels.,* : Acta Physiol Pol 35(5-6): 491-9.

Klaassen, C. D., 1972. *Species differences in the choleretic response to bile salts.,* : J Physiol 224(2): 259-69.

Kwekkeboom, J., Princen, H. M., Voorthuizen, E. M. & Kempen, H. J., 1990. *Bile acids exert negative feedback control on bile acid synthesis in cultured pig hepatocytes by suppression of cholesterol 7 alpha-hydroxylase activity.,* : Hepatology 12(5): 1209-15.

Li-Hawkins, J. et al., 2002. *Cholic acid mediates negative feedback regulation of bile acid synthesis in mice.,* : J Clin Invest 110(8): 1191-200.

Lu, T. T. et al., 2000. *Molecular basis for feedback regulation of bile acid synthesis by nuclear receptors.,* : Mol Cell 6(3): 507-15.

Murphy, C. et al., 2005. *Cholic acid as key regulator of cholesterol synthesis, intestinal absorption and hepatic storage in mice.,* : Biochim Biophys Acta 1735(3): 167-75.

Pandak, W. M. et al., 1994. *Effects of different bile salts on steady-state mRNA levels and transcriptional activity of cholesterol 7 alpha-hydroxylase.,* : Hepatology 19(4): 941-7.

Pereira, J. et al., 1995. *In vivo effect of bile salts on platelet aggregation in rats.,* : Thromb Res 80(4): 357-62.

Redinger, R. N., Hawkins, J. W. & Grace, D. M., 1984. *The economy of the enterohepatic circulation of bile acids in the baboon. 1. Studies of controlled enterohepatic circulation of bile acids.,* : J Lipid Res 25(5): 428-36.

Shea, H. C., Head, D. D., Setchell, K. D. R. & Russell, D. W., 2007. *Analysis of HSD3B7 knockout mice reveals that a 3alpha-hydroxyl stereochemistry is required for bile acid function.,* : Proc Natl Acad Sci U S A 104(28): 11526-33.

Stieger, B. et al., 1997. *Differential interaction of bile acids from patients with inborn errors of bile acid synthesis with hepatocellular bile acid transporters.,* : Eur J Biochem 244(1): 39-44.

Szkudlinski, J., 1984. *Further studies on the properties of bile acids. II. Effect of bile acids on the reactivity of adrenergic and cholinergic receptors in rat intestine.,* : Acta Physiol Pol 35(5-6): 500-8.

Wang, L. et al., 2002. *Redundant pathways for negative feedback regulation of bile acid production.,* : Dev Cell 2(6): 721-31.