フジケノン粒状錠 125

医薬品製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.4　非臨床試験の概括評価

藤本製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 緒言 4
2.4.2 非臨床試験計画概略 4
2.4.3 薬理試験 5
2.4.3.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.3.2 副次的薬理試験 5
2.4.3.3 安全性薬理試験 6
2.4.4 薬物動態試験 6
2.4.4.1 吸収 6
2.4.4.2 分布 6
2.4.4.3 代謝 6
2.4.4.4 排泄 8
2.4.4.5 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.4.5 毒性試験 9
2.4.6 結論 10
2.4.7 参考文献一覧 10

略語・略号一覧

略語・略号	説明
ASBT	Apical sodium-dependent bile acid transporter（頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体）
BSEP	Bile salt export pump（胆汁酸塩排出ポンプ）
CA	Cholic acid（コール酸）
Caco-2	Carcinoma colon-2（ヒト結腸癌由来）
CDCA	Chenodeoxycholic acid（ケノデオキシコール酸）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血中濃度）
CTX	Cerebrotendinous xanthomatosis（脳腱黄色腫症）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4（シトクロム P450 3A4）
CYP7A1	Cholesterol 7α-monooxygenase（コレステロール 7α-水酸化酵素）
CYP27A1	Sterol 27-hydroxylase（ステロール 27-水酸化酵素）
EC_{50}	Concentration required for 50% effect（50%有効濃度）
FGF-19	Fibroblast growth factor-19（線維芽細胞増殖因子 19）
FXR	Farnesoid X receptor（ファルネソイド X 受容体）
GCDCA	Glycochenodeoxycholic acid（グリコケノデオキシコール酸）
HDCA	Hyodeoxycholic acid（ヒオデオキシコール酸）
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A（3-ヒドロキシ 3-メチルグルタリル補酵素 A）
I-BABP	Ileal bile acid binding protein（回腸胆汁酸結合タンパク質）
LCA	Lithocholic acid（リトコール酸）
LRH-1	Liver receptor homologue-1（肝受容体相同体-1）
MCA	Muricholic acid（ムリコール酸）
mRNA	Messenger ribonucleic acid（メッセンジャーリボ核酸）
MRP	Multidrug resistance-associated protein（多剤耐性関連タンパク質）
NTCP	Na+-taurocholate cotransporting polypeptide（ナトリウム-タウロコール酸共輸送ポリペプチド）
OAT	Organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	Organic anion transporting polypeptides（有機アニオントランスポーターポリペプチド）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
RXR	Retinoid X receptor（レチノイド X 受容体）
SHP	Small heterodimer partner（低分子ヘテロ二量体パートナー）
SULT	Sulfotransferase（硫酸転移酵素）
UDCA	Ursodeoxycholic acid（ウルソデオキシコール酸）

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　緒言

フジケノン粒状錠 125（以下、本剤）の有効成分である CDCA は、ヒト胆汁中に含まれる代表的な一次胆汁酸の一つであり、主に肝臓で生合成されたコレステロールが肝臓の一連の CYP 酵素によってステロイド核と側鎖に修飾を受けて生じる生体分子である。

肝臓で生合成された CDCA はタウリンやグリシンで抱合を受けてから胆管へと分泌され、食物が十二指腸を通過する際に胆汁組成物として十二指腸へ分泌される。腸管内に移行した CDCA は腸管上皮から効率よく吸収され門脈を経て肝臓へ移行し、再び胆管へと分泌される（腸肝循環）。このような腸肝循環の過程を経て肝臓における CDCA プールは一定に保たれており、この恒常性を維持するメカニズムの一つが CDCA による FXR を介した胆汁酸生合成経路のネガティブフィードバック機構、つまり CYP7A1 の発現量低下であると考えられている [1)]。また、肝細胞から胆管内への胆汁酸分泌は、主に BSEP を介して駆動されているが、BSEP 発現量もまた FXR 活性化によって増加することが知られている [2)]。

CTX 患者では *CYP27A1* 遺伝子変異に伴う CYP27A1 の活性低下により肝臓における CDCA プールが著しく低下し、FXR を介したコレステロール代謝恒常性を維持できない状態に陥ることで様々な症状が現れる [1)]。CDCA は FXR の生体内リガンドであり [3)]、FXR 活性化を介して血清コレスタノール濃度上昇や胆汁うっ滞といった CTX 患者の諸症状を改善すると考えられる。

2.4.2　非臨床試験計画概略

CDCA を有効成分とする製剤については、申請者のチノカプセル 125（販売名）が「外殻石灰化を認めないコレステロール系胆石の溶解」を適応として既に製造販売承認されており、平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号「医薬品の承認申請について」に従うと、本剤の申請区分は新効能医薬品、新用量医薬品、剤形追加に係る医薬品に該当する。したがって、申請の際に必要な薬理作用に関する資料は、効力を裏付ける試験資料のみであり、薬物動態に関する資料は、チノカプセル 125 の申請時添付資料及び公表文献の試験成績を追加した資料で構成する。毒性に関する資料は、チノカプセル 125 の申請時添付資料にがん原性試験及び小児への適応時に求められる幼若動物毒性試験が含まれていないことから、チノカプセル 125 の申請時添付資料及び公表文献に基づいたがん原性試験及び幼若動物毒性試験に関する考察で構成する。

非臨床試験に関する承認申請資料のデータパッケージの充足性について、申請者は PMDA と対面助言「[redacted]相談（受付番号：[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）」を実施し、上記の内容にて承認申請資料を構成することは受け入れ可能との回答を得ている。

2.4.3　薬理試験

2.4.3.1　効力を裏付ける試験

CDCA による FXR 活性化や FXR 下流シグナル因子の発現変動を調べた試験成績を公表文献から抽出集約することで、CTX に対する CDCA の効力を裏付ける試験に関する説明が可能であり、その概略を以下に記載する。

核内受容体 *FXR* 及び *RXR* 遺伝子とルシフェラーゼレポーター遺伝子を一過性に発現させたサル腎由来 CV-1 細胞に各種胆汁酸を添加したところ、FXR 活性化強度は CDCA が最も強く、その EC_{50} は約 50 μM であった [3)]。

ヒト初代培養肝細胞における核内オーファン受容体 SHP や FXR 下流シグナル因子である FGF-19 の mRNA 発現量は CDCA 処置により顕著に増加し、一次胆汁酸生合成経路の律速酵素である CYP7A1 mRNA 発現量は有意に低下した [4)]。ヒト初代培養肝細胞における上記作用や肝細胞における胆汁酸排出に関わる BSEP mRNA 発現量増加作用は CDCA 濃度依存的であった [2)]。

また、ハムスターHMG-CoA 還元酵素レポーター遺伝子及びヒト核内受容体遺伝子 *LRH-1* を一過性発現させたヒト胎児腎由来 293T 細胞に核内オーファン受容体遺伝子 *SHP* を共発現させたところ、*LRH-1* 遺伝子一過性発現によって増加したレポーター活性がほぼ完全に消失した [5)]。

C57BL/6 マウスに CDCA を混餌投与することにより、肝臓における SHP mRNA 発現量が増加し、CYP7A1 mRNA 発現量は著減した [6)]。ハムスターに CDCA を反復経口投与することにより肝臓における HMG-CoA 還元酵素及び CYP7A1 の活性がそれぞれ 61%及び 49%低下した [7)]。

C57BL/6 マウスに CA、あるいは合成 FXR アゴニスト GW4064 を混餌投与することにより、肝臓における HMG-CoA 還元酵素 mRNA 発現量が低下したが、SHP 欠損マウスへの投与では発現量低下作用が減弱した [5) , 8)]。このことから、CDCA は SHP 発現量増加を介して HMG-CoA 還元酵素活性も低下させることが間接的に示された。

以上の試験成績から、CDCA は FXR 活性化を介してコレステロール生合成や胆汁酸生合成のネガティブフィードバック機構を回復させ、CTX 患者で高値を示す血清コレスタノール濃度を低下させると同時に、BSEP 発現量を増加させ胆汁うっ滞症状を改善することが示唆される。その詳細を 2.6.2 に示す。

2.4.3.2　副次的薬理試験

該当なし

2.4.3.3　安全性薬理試験

該当なし

2.4.4　薬物動態試験

2.4.4.1　吸収

ラット腸管における CDCA の吸収速度を比較したとき、空腸、回腸及び結腸で大きな差はなく[9]、CDCA の投与量に応じて吸収速度が増加した[10]。ラットに CDCA を単回又は反復経口投与したとき、血中濃度は雌雄ともに投与 1 時間以内に C_{max} へ達した後、投与 6～8 時間後に再び上昇する二峰性の推移を示した[10),11]。これは CDCA が腸管から速やかに吸収及び代謝された後、胆汁中排泄された CDCA を含む胆汁酸が腸管から再吸収される腸肝循環が関与していると考えられた。

ラット[10]及びサル[12]に CDCA をそれぞれ 21 日間及び 8 日間反復経口投与したとき、最終投与後の血中濃度推移は単回経口投与時と類似していたことから、反復投与時でも生体内の胆汁酸代謝の恒常性は維持され、CDCA が体内へ蓄積する可能性は低いと考えられた。

2.4.4.2　分布

ラット及びハムスターに CDCA を単回又は反復経口投与したとき、大部分が肝胆道系及び消化管に分布し、消化管を除けば肝臓への分布が観察期間を通じて最大であった。投与 15 分後における肝臓の CDCA 濃度は血中濃度の 30 倍以上であり、消化管から吸収後の肝臓への移行は速やかであった。投与 24 時間後には肝胆道系及び消化管以外での分布はほぼ認められず、投与 168 時間後にはそれら部位からも消失していた[10]。

妊娠ラットに CDCA を単回経口投与したとき、母体及び胎仔ともに大部分が消化管及び肝臓に分布し、母体の子宮及び胎盤にもわずかに分布した[10]。

CDCA のタンパク結合率はイヌ血漿で 98.0%[13]、ヒト血清アルブミンでは 98.5%であり[14]、いずれも高い結合率を示した。また、イヌ血液における CDCA の血球移行率は 9.0%であり[13]、血球への移行はごく一部であった。

2.4.4.3　代謝

ラットに CDCA を単回経口投与したとき、投与 1 時間後には投与した CDCA の 90%以上が肝臓及び小腸で抱合体として存在し、その大部分がタウリン抱合体であった[15]。一方、ハムスターの胆汁及び小腸ではタウリン抱合体及びグリシン抱合体の存在比がおよそ 2:1 であり[15]、ラット及びハムスター間の代謝には種差が認められた。

ラットに CDCA を単回又は反復経口投与したとき、小腸の主代謝物として MCA、HDCA 及び CDCA の抱合体が認められた[15]。代謝物の分布と経時的変化から、CDCA が腸肝循環を

繰り返しながら肝臓で MCA に代謝され、さらに MCA は腸内で HDCA に代謝されると考えられた。また、大腸及び糞中では LCA が認められたものの、胆汁及び小腸では LCA が検出されていない[15] こと、ラット糞と CDCA をインキュベーションすると LCA が生成された[16] ことから、ラットでは大腸内で腸内細菌により生成された LCA は腸管からほぼ吸収されることなく糞中排泄されると考えられた。

ハムスターに CDCA を単回経口投与したとき、胆汁及び小腸では主に CDCA が認められ、ラットと異なり MCA 及び HDCA は検出されなかった[15]。一方、大腸及び糞中では CDCA がごく微量であり、大部分は LCA であった[15]。また、[7β-^{3}H, 24-^{14}C]標識 CDCA を単回経口投与したハムスターの小腸から回収した放射性 CDCA の ^{3}H/^{14}C 比に基づき算出した ^{3}H 残存率が経時的に低下した[15] ことから、大腸内で生成された LCA が再吸収された後、肝臓で LCA から CDCA に再合成されていることが示唆された。

ウサギに CDCA を単回大腸内投与したとき、CDCA に加え LCA が胆汁中排泄された[15] ことから、ウサギも大腸から LCA が再吸収されていることが示唆された。同様に LCA を単回大腸内投与したとき、全てが LCA として胆汁中排泄された[15] ことから、ウサギの肝臓には LCA から CDCA を再合成する酵素系が存在しないことが示唆された。

サルに CDCA を単回経口投与したとき、糞中に CDCA、3α-hydroxy-7-keto-5β-cholanic acid、LCA、iso-LCA 及び 3-keto-5β-cholanic acid が検出された[17]。

ヒト検体を用いた試験において、CDCA の主代謝経路であるアミノ酸（タウリン及びグリシン）抱合に関与するアミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性は、ヒト肝臓ペルオキシソーム画分に豊富であることが示された[18]。CDCA は CYP3A4 により 7α-hydroxy-3-oxo-5β-cholan-24-oic acid 及び MCA に代謝された[19]。ヒト糞便と CDCA をインキュベーションすると UDCA、LCA 及び 7-keto-LCA が生成された[20]。CDCA、GCDCA 及び LCA は SULT2A1 により硫酸抱合され、LCA の硫酸抱合活性は CDCA 及び GCDCA の約 40 倍と非常に高かった[21]。ヒトにおいて、CDCA は肝臓で CYP3A4 による代謝、アミノ酸抱合及び硫酸抱合により代謝され、大腸内の腸内細菌により生成される LCA は、硫酸抱合体として速やかに体外へ排泄されることが示唆された。

ラットでは CDCA の主代謝物が MCA であり、大腸で生成された LCA はほぼ再吸収されないため、肝臓における LCA の曝露量は極めて小さい。一方、ハムスター、ウサギ及びヒトでは LCA が再吸収され、肝臓へ曝露される。ハムスターでは LCA から CDCA を再合成する酵素系が存在し、ヒトでは LCA を硫酸抱合化することで速やかな排泄を促す機構が存在するが、ウサギではハムスターやヒトのような代謝及び排泄機構を有していない[22]。LCA は疎水性が高く、肝細胞障害性を有することが知られており[23]、低用量の CDCA 投与でも認められるウサギの肝障害は生体内の LCA 除去能力が低いことに起因していると推察され、LCA の代謝及び排泄機構の違いが肝毒性発現に対する種差を生じさせる要因のひとつであると考えられた。

CDCA 処置による代謝酵素の誘導試験において、ヒト肝細胞を用いた試験では CYP3A4 の mRNA 発現レベルは 70%低下した[24]が、ヒト肝スライス[25]及び HepG2 細胞[26]を用いた試験では CYP3A4 の mRNA 発現レベルは上昇した。このようにヒト CYP3A4 に及ぼす CDCA の影響は一定の見解が得られておらず、処置濃度との相関も確認されなかった。

既に国内外の実臨床において CDCA の投与経験が豊富にある中で、CYP 阻害に起因した薬物相互作用の報告が確認できなかったこと、国内外の添付文書に CYP 阻害に関連する相互作用や併用注意の記載がないことから、CDCA 投与による CYP を介した薬物相互作用の懸念は低いと推察された。

2.4.4.4　排泄

ラット[10),11)]、ハムスター[10),27)]及びサル[17)]に CDCA を単回経口投与したとき、投与後 7 日間までに投与量の 90%以上が糞中排泄された。ラット[10),11)]及びハムスター[27)]に CDCA を単回経口投与したとき、投与後 24 時間以内に投与量の 75%以上が胆汁中排泄され、イヌに CDCA を単回静脈内投与又は単回門脈内投与したとき、投与後 150 分以内に投与量の 53.5%又は 72.4%が胆汁中排泄された[13)]。ラットに CDCA を単回経口投与したとき、腸肝循環による CDCA の再吸収率は投与 24 時間後で 87.2%であった[10)]。

これらの結果から、CDCA は主に胆汁中排泄され、腸肝循環を受けながら糞中排泄されると考えられた。一方、ウサギに CDCA を単回大腸内投与したときの胆汁中排泄率は、投与 24 時間後で投与量の約 30%であった[15)]。投与経路が異なるため単純比較はできないが、ラット、ハムスター及びイヌよりもウサギの胆汁中 CDCA 排泄率は低い可能性が考えられた。

CDCA を単回経口投与したときのラット糞中には LCA のほか、CDCA、HDCA、MCA 及び抱合型胆汁酸が認められたのに対して、ウサギ糞中には単回大腸内投与した CDCA の約 99%が LCA として存在し[15)]、両動物種の糞中への排泄形態には明確な種差が認められた。これは、ラット及びウサギにおける CDCA の代謝及び腸肝循環される代謝物が異なることに起因すると考えられた。

授乳中ラットに CDCA を単回経口投与したとき、わずかに乳汁中排泄が認められた[10)]。

2.4.4.5　薬物動態学的薬物相互作用

ラット肝細胞を CDCA 等の胆汁酸及びシクロスポリン A 存在下でインキュベーションしたとき、肝細胞中の胆汁酸量はシクロスポリン A の濃度依存的に増加した[28)]。この結果は、シクロスポリン A が肝細胞から胆汁酸を排出するトランスポーターを阻害したことに起因すると考えられた。

ウサギにトルブタミドと CDCA を併用投与したとき、CDCA 高用量時に血漿中の非結合型トルブタミド濃度は変化しないが、総トルブタミド濃度は低下した[29]。この結果は、高用量 CDCA の投与によりタンパク結合の置換が生じたものの、非結合型トルブタミドは速やかに血管外へと分布することによりその濃度に変化がみられず、総トルブタミド濃度のみが低下したと考えられた。

CDCA は受動輸送の寄与が大きい[30]ものの、肝臓の取り込みトランスポーターである NTCP の基質[31]及び OATP1B1/3 の基質[32]であり、肝臓の排出トランスポーターである BSEP[31]及び MRP2[33]の基質であった。また、CDCA は小腸の取り込みトランスポーターである ASBT 及び I-BABP の基質[34]ではあるが、その寄与率は低かった。

CDCA は、排出トランスポーターである P-gp[35]及び取り込みトランスポーターである OAT1 を阻害しなかったが、OAT3 は阻害した[36]。CDCA 抱合体は、OATP1B1/3 の基質であり[32]、また OAT1 を阻害しない[36]が、P-gp[35]及び OAT3 を阻害した[36]。

反復経口投与後のサル肝臓では CDCA 濃度の上昇に伴い、コレステロールから CDCA の生合成過程を担う CYP7A1 の mRNA 発現レベルの低下、肝臓への取り込みトランスポーターである OATP1B1/3 のタンパク質発現量の減少、肝臓からの排出トランスポーターである BSEP のタンパク質発現量の増加が認められた[12]。また、Caco-2 細胞を用いた試験では小腸の取り込みトランスポーターである ASBT の mRNA 発現レベルの CDCA 濃度依存的な低下が認められた[37]。このように CDCA の反復投与により生体内の CDCA 濃度が上昇した場合、CDCA の生合成経路の阻害又は腸肝循環による消化管からの再吸収の阻害及び排泄を促進することにより、生体内の CDCA 量を一定に維持する機構が働いている可能性が考えられた。

2.4.5　毒性試験

チノカプセル 125 の申請時添付資料として提出した 6 ヵ月間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験成績から CDCA のがん原性を評価したところ、発がん性を有する可能性は低いと考えられた。

また、CDCA のヒトでの主な代謝物である LCA 及び UDCA についても発がん性のリスクを評価した。LCA は長期がん原性試験が実施されており、がん原性は陰性であった[38]。UDCA のがん原性も CDCA と同様に 6 ヵ月間反復投与毒性試験[39]及び遺伝毒性試験成績[40),41]から評価し、発がん性を有する可能性は低いと考えられた。

したがって、CDCA とその代謝物は発がん性を示す可能性は低いと考えられ、長期がん原性試験の実施は不要と判断した。

一方で、CDCA は発がんプロモーター作用を有する可能性があるとの報告[42)-48]もあるが、CDCA よりもその代謝物に起因する可能性が高いことが示唆されている。また、LCA では発がんプロモーター作用を示したもの[49),50]、UDCA では示さないことが報告されている[51),52]。

以上のことから、CDCA の発がんプロモーター作用は代謝物である LCA に起因すると考えられた。本剤は著減した内因性 CDCA の補充を目的として使用されることから、そのプールサイズ及び代謝物である LCA 濃度は健康人に比べて大きく超えないと考えられるため、発がんプロモーター作用のリスクは低いと考えられる。

幼若動物毒性試験実施の必要性については、チノカプセル 125 の申請時添付資料の成獣に対する試験成績を基に判断した。CDCA はラット、ハムスター、アカゲザル、リスザル及びヒヒにて主に腸管と肝臓で毒性所見が認められた。腸管への影響は、高濃度の胆汁酸による大腸管腔内の水分量の増加が原因と考えられた。また、胆汁中 LCA 比率の増加と肝毒性とで関連性があることから、CDCA 投与による肝毒性は LCA の産生が原因と考えられた。ウサギへの LCA 投与でも主に肝臓で毒性所見がみられたが[53]、マウス及びラットでは LCA は代謝を受けて排泄されることで肝毒性に耐性を示すと考えられる[54),55]。また、霊長類では LCA は硫酸抱合を受けるが、種によりその抱合能に差を有することが報告されている[17),56)-60]。したがって、LCA 投与による肝毒性の発現には種差が存在すると考えられる。UDCA 投与では CDCA と同様に胆汁中 LCA の増加と肝毒性の関連が示されているが、CDCA 投与時よりも肝臓への影響は減弱していた[61]。また、ラットへの反復投与でも肝毒性がみられたが、1000 mg/kg/day 以上と高用量であった[39]。

これらのことから、肝毒性の発現には LCA の産生が起因しており、LCA の代謝及び排泄機構が動物種により異なるため、肝毒性の発現に種差が生じると考えられた。ヒトでは他の霊長類と比較して LCA の硫酸抱合能が高く[17),56)-60]、新生児も成人と同様に LCA の硫酸抱合能を有することを示唆する報告がある[21),62),63]。さらに、本剤は補充療法として使用され、発がんプロモーター作用と同様の理由から、小児においても安全性は担保されると考えられる。したがって、幼若動物毒性試験は不要と判断した。

2.4.6　結論

薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的試験成績の評価結果から、胆汁酸生合成ネガティブフィードバック制御不全や胆汁分泌機能不全が CDCA 投与により改善され、また CDCA 投与時のがん原性リスクや小児への毒性懸念もともに低いことから、本剤の用法・用量における CTX 患者への有効性が示唆されると共に、危惧すべき重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

2.4.7　参考文献一覧

1）　関島　良樹. 脳腱黄色腫症の疾患概念と臨床像の多様性. 神経内科. 2017;86(3):346-51.
2）　Zhang Y, Jackson JP, St Claire RL 3rd, Freeman K, Brouwer KR, Edwards JE. Obeticholic acid, a selective farnesoid X receptor agonist, regulates bile acid homeostasis in sandwich-cultured human hepatocytes. Pharmacol Res Perspect. 2017;5(4):e00329.

3） Wang H, Chen J, Hollister K, Sowers LC, Forman BM. Endogenous Bile Acids Are Ligands for the Nuclear Receptor FXR/BAR. Mol Cell. 1999;3(5):543-53.

4） Song KH, Li T, Owsley E, Strom S, Chiang JY. Bile acids activate fibroblast growth factor 19 signaling in human hepatocytes to inhibit cholesterol 7alpha-hydroxylase gene expression. Hepatology. 2009;49(1):297-305.

5） Datta S, Wang L, Moore DD, Osborne TF. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase promoter by nuclear receptors liver receptor homologue-1 and small heterodimer partner: a mechanism for differential regulation of cholesterol synthesis and uptake. J Biol Chem. 2006;281(2):807-12.

6） Song P, Rockwell CE, Cui JY, Klaassen CD. Individual bile acids have differential effects on bile acid signaling in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;283(1):57-64.

7） Schoenfield LJ, Bonorris GG, Ganz P. Induced alterations in the rate-limiting enzymes of hepatic cholesterol and bile acid synthesis in the hamster. J Lab Clin Med. 1973;82(6):858-68.

8） Wang L, Lee YK, Bundman D, Han Y, Thevananther S, Kim CS, et al., Redundant pathways for negative feedback regulation of bile acid production. Dev Cell 2002;2(6):721-31.

9） Rachmilewitz D, Saunders DR. Metabolism of chenodeoxycholate by intestinal mucosa. Gastroenterology. 1976;71(1):82-6.

10） 太田 正道, 穂下 剛彦. 胆汁酸の代謝（第 2 報）Chenodeoxycholic acid の吸収、分布および排泄. 応用薬理. 1978;15(4):583-95.

11） Ota M, Tsuji Y, Hoshita T. Metabolism of bile acids. VI. Metabolism of chenodeoxycholic acid in female rats. Hiroshima J Med Sci. 1978;27(2):131-8.

12） Zhang Y, Chen SJ, Chen C, Chen XQ, Chatterjee S, Shuster DJ, et al. Repression of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B Expression and Increase of Plasma Coproporphyrin Level as Evidence for OATP1B Downregulation in Cynomolgus Monkeys Treated with Chenodeoxycholic Acid. Drug Metab Dispos. 2022;50(8):1077-86.

13） Kawasaki S, Umekita N, Beppu T, Wada T, Sugiyama Y, Iga T, et al. Hepatic extraction of chenodeoxycholic acid in dogs chronically intoxicated with dimethylnitrosamine. Biochem Pharmacol. 1984;33(20):3219-24.

14） Roda A, Cappelleri G, Aldini R, Roda E, Barbara L. Quantitative aspects of the interaction of bile acids with human serum albumin. J Lipid Res. 1982;23(3):490-5.

15） 太田 正道, 角田 創, 穂下 剛彦. 胆汁酸の代謝（第 3 報）ケノデオキシコール酸の代謝. 薬学雑誌. 1978;98(1):108-18.

16） Gustafsson BE, Midtvedt T, Norman A. Isolated fecal microorganisms capable of 7-alpha-dehydroxylating bile acids. J Exp Med. 1966;123(2):413-32.

17） Suzuki H, Hamada M, Kato F. Metabolism of lithocholic and chenodeoxycholic acids in the squirrel monkey. Gastroenterology. 1985;89(3):631-6.

18） Solaas K, Ulvestad A, Söreide O, Kase BF. Subcellular organization of bile acid amidation in human liver: a key issue in regulating the biosynthesis of bile salts. J Lipid Res. 2000;41(7):1154-62.

19） Deo AK, Bandiera SM. Identification of human hepatic cytochrome p450 enzymes involved in the biotransformation of cholic and chenodeoxycholic acid. Drug Metab Dispos. 2008;36(10):1983-91.

20） Hirano S, Masuda N, Oda H. In vitro transformation of chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid by human intestinal flora, with particular reference to the mutual conversion between the two bile acids. J Lipid Res. 1981;22(5):735-43.

21） Kurogi K, Krasowski MD, Injeti E, Liu MY, Williams FE, Sakakibara Y, et al. A comparative study of the sulfation of bile acids and a bile alcohol by the Zebra danio (Danio rerio) and human cytosolic sulfotransferases (SULTs). J Steroid Biochem Mol Biol. 2011;127(3-5):307-14.

22） Fischer CD, Cooper NS, Rothschild MA, Mosbach EH. Effect of dietary chenodeoxycholic acid and lithocholic acid in the rabbit. Am J Dig Dis. 1974;19(10):877-86.

23） Alkhedaide AQ. Preventive effect of Juniperus procera extract on liver injury induced by lithocholic acid. Cell Mol Biol. 2018;64(13):63-8.

24） Krattinger R, Boström A, Lee SML, Thasler WE, Schiöth HB, Kullak-Ublick GA, et al. Chenodeoxycholic acid significantly impacts the expression of miRNAs and genes involved in lipid, bile acid and drug metabolism in human hepatocytes. Life Sci. 2016;156:47-56.

25） Khan AA, Chow ECY, Loenen-Weemaes AMA, Porte RJ, Pang KS, Groothuis GMM. Comparison of effects of VDR versus PXR, FXR and GR ligands on the regulation of CYP3A isozymes in rat and human intestine and liver. Eur J Pharm Sci. 2009;37(2):115-25.

26） Gnerre C, Blättler S, Kaufmann MR, Looser R, Meyer UA. Regulation of CYP3A4 by the bile acid receptor FXR: evidence for functional binding sites in the CYP3A4 gene. Pharmacogenetics. 2004;14(10):635-45.

27） Tateyama T, Katayama K. Metabolism of chenodeoxycholic acid in hamsters. Lipids. 1976;11(12):845-7.

28） Oizumi K, Sekine S, Fukagai M, Susukida T, Ito K. Identification of Bile Acids Responsible for Inhibiting the Bile Salt Export Pump, Leading to Bile Acid Accumulation and Cell Toxicity in Rat Hepatocytes. J Pharm Sci. 2017;106(9):2412-9.

29） Goto S, Watanabe S, Maehara S, Nakata Y, Tateyama T. Displacing effects of chenodeoxycholic acid, ursodeoxycholic acid and sulfadimethoxine on plasma protein binding of tolbutamide. J Pharmacobiodyn. 1985;8(6):440-7.

30） Dong Z, Ekins S, Polli JE. A substrate pharmacophore for the human sodium taurocholate co-transporting polypeptide. Int J Pharm. 2015;478(1):88-95.

31） Mita S, Suzuki H, Akita H, Stieger B, Meier PJ, Hofmann AF, et al. Vectorial transport of bile salts across MDCK cells expressing both rat Na+-taurocholate cotransporting polypeptide and rat bile salt export pump. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2005;288(1):G159-67.

32） Suga T, Yamaguchi H, Sato T, Maekawa M, Goto J, Mano N. Preference of Conjugated Bile Acids over Unconjugated Bile Acids as Substrates for OATP1B1 and OATP1B3. PLoS One. 2017;12(1):e0169719.

33） Marion TL, Perry CH, St Claire 3rd RL, Yue W, Brouwer KLR. Differential disposition of chenodeoxycholic acid versus taurocholic acid in response to acute troglitazone exposure in rat hepatocytes. Toxicol Sci. 2011;120(2):371-80.

34） Nakahara M, Furuya N, Takagaki K, Sugaya T, Hirota K, Fukamizu A, et al. Ileal bile acid-binding protein, functionally associated with the farnesoid X receptor or the ileal bile acid transporter, regulates bile acid activity in the small intestine. J Biol Chem. 2005;280(51):42283-9.

35） Mazzanti R, Fantappié O, Kamimoto Y, Gatmaitan Z, Gentilini P, Arias IM. Bile acid inhibition of P-glycoprotein-mediated transport in multidrug-resistant cells and rat liver canalicular membrane vesicles. Hepatology. 1994;20(1 Pt 1):170-6.

36） Chen J, Terada T, Ogasawara K, Katsura T, Inui K. Adaptive responses of renal organic anion transporter 3 (OAT3) during cholestasis. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;295(1):F247-52.

37） Neimark E, Chen F, Li X, Shneider BL. Bile acid-induced negative feedback regulation of the human ileal bile acid transporter. Hepatology. 2004;40(1):149-56.

38） National Toxicology Program. Bioassay of lithocholic acid for possible carcinogenicity. Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser. 1979;175:1-99.

39） 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 ヵ月間経口投与による慢性毒性について. 基礎と臨床. 1975;9(13):3209-22.

40） Watabe J, Bernstein H. The mutagenicity of bile acids using a fluctuation test. Mutat Res. 1985;158(1-2):45-51.

41） Fimognari C, Nüsse 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.

42） Mahmoud NN, Dannenberg AJ, Bilinski RT, Mestre JR, Chadburn A, Churchill M, et al. Administration of an unconjugated bile acid increases duodenal tumors in a murine model of familial adenomatous polyposis. Carcinogenesis. 1999;20(2):299-303.

43） Ghia M, Mattioli F, Mereto E. A possible medium-term assay for detecting the effects of liver and colon carcinogens in rats. Cancer Lett. 1996;105(1):71-5.

44） Yoshida Y, Tatematsu M, Takaba K, Shichino Y, Ito N. Effects of various bile acids and their sodium salts on development of pepsinogen-altered pyloric glands in rats. Teratog Carcinog Mutagen. 1992;12(4):179-86.

45） 高島 茂樹, 片山 外一, 小森 和俊, 宮崎 逸夫. 大腸癌発生に対する便流および胆汁酸の意義に関する実験的研究. 大腸肛門誌. 1982;35:532-40.

46） Reddy BS, Watanabe K, Weisburger JH, Wynder EL. Promoting effect of bile acids in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats. Cancer Res. 1977;37(9):3238-42.

47） Tsuda H, Masui T, Imaida K, Fukushima S, Ito N. Promotive effect of primary and secondary bile acids on the induction of gamma-glutamyl transpeptidase-positive liver cell foci as a possible endogenous factor for hepatocarcinogenesis in rats. Gan. 1984;75(10):871-5.

48） Seraj MJ, Umemoto A, Kajikawa A , Mimura S, Kinouchi T, Ohnishi Y, et al. Effects of dietary bile acids on formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in F344 rats. Cancer Lett. 1997;115(1):97-103.

49） Reddy BS, Watanabe K. Effect of cholesterol metabolites and promoting effect of lithocholic acid in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats. Cancer Res. 1979;39(5):1521-4.

50） Narisawa T, Magadia NE, Weisburger JH, Wynder EL. Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. J Natl Cancer Inst. 1974;53(4):1093-7.

51） Earnest DL, Holubec H, Wali RK, Jolley CS, Bissonette M, Bhattacharyya AK, et al. Chemoprevention of azoxymethane-induced colonic carcinogenesis by supplemental dietary ursodeoxycholic acid. Cancer Res. 1994;54(19):5071-4.

52） Narisawa T, Fukaura Y, Terada K, Sekiguchi H. Prevention of N-methylnitrosourea-induced colon tumorigenesis by ursodeoxycholic acid in F344 rats. Jpn J Cancer Res. 1998;89(10):1009-13.

53） Holsti P. Cirrhosis of the Liver induced in Rabbits by Gastric Instillation of 3-Monohydroxycholanic Acid. Nature. 1960;186:250.

54） Ishii M, Toda T, Ikarashi N, Ochiai W, Sugiyama K. Effects of intestinal flora on the expression of cytochrome P450 3A in the liver. Yakugaku Zasshi. 2012;132(3):301-10.

55） Thomas PJ, Hsia SL, Matschiner JT, Doisy EA Jr, Elliott WH, Thayer SA, et al. Bile acids. XIX. Metabolism of lithocholic acid-24-14C in the rat. J Biol Chem. 1964;239:102-5.

56） Cowen AE, Korman MG, Hofmann AF, Cass OW. Metabolism of lithocholate in healthy man. I. Biotransformation and biliary excretion of intravenously administered lithocholate, lithocholylglycine, and their sulfates. Gastroenterology. 1975;69(1):59-66.

57） Allan RN, Thistle JL, Hofmann AF. Lithocholate metabolism during chemotherapy for gallstone dissolution. 2. Absorption and sulphation. Gut. 1976;17(6):413-9.

58） Schwenk M, Hofmann AF, Carlson GL, Carter JA, Coulston F, Greim H. Bile acid conjugation in the chimpanzee: effective sulfation of lithocholic acid. Arch Toxicol. 1978;40(2):109-18.

59） Palmer RH, McSherry CK. Lithocholate metabolism in baboons fed chenodeoxycholate. J Lab Clin Med. 1982;99(4):533-8.

60） Gadacz TR, Allan RN, Mack E, Hofmann AF. Impaired lithocholate sulfation in the rhesus monkey: a possible mechanism for chenodeoxycholate toxicity. Gastroenterology. 1976;70(6):1125-9.

61） Sarva RP, Fromm H, Farivar S, Sembrat RF, Mendelow H, Shinozuka H, et al. Comparison of the effects between ursodeoxycholic and chenodeoxycholic acids on liver function and structure and on bile acid composition in the Rhesus Monkey. Gastroenterology. 1980;79(4):629-36.

62） Niessen KH, Teufel M, Brügmann G. Sulphated bile acids in duodenal juice of healthy infants and children compared with sulphated bile acids in paediatric patients with various gastroenterological diseases. Gut. 1984;25(1):26-31.

63） Ekström L, Rane A. Genetic variation, expression and ontogeny of sulfotransferase SULT2A1 in humans. Pharmacogenomics J. 2015;15(4):293-7.