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）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

藤本製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 9
2.6.4 薬物動態試験の概要文 11
2.6.4.1 まとめ 11
2.6.4.2 分析法 16
2.6.4.2.1 標識 CDCA 16
2.6.4.2.2 非標識 CDCA 17
2.6.4.3 吸収 17
2.6.4.3.1 ラット摘出腸管における腸管吸収 17
2.6.4.3.2 ラット *in situ* 小腸灌流法による CDCA 及び TCDCA の腸管吸収 18
2.6.4.3.3 ラットに単回又は反復経口投与したときの血中放射能濃度推移 19
2.6.4.3.4 ラットに単回経口投与したときの血中放射能濃度推移 20
2.6.4.3.5 イヌに単回静脈内投与及び単回門脈内投与したときの薬物動態パラメータ 21
2.6.4.3.6 サルに反復経口投与したときの血漿中 CDCA 濃度推移 21
2.6.4.4 分布 22
2.6.4.4.1 ラットに単回静脈内投与、単回又は反復経口投与したときの全身オートラジオグラフィー 22
2.6.4.4.2 ラットに単回又は反復経口投与したときの組織分布 25
2.6.4.4.3 ハムスターに単回経口投与したときの組織分布 27
2.6.4.4.4 *In vitro* イヌ血漿におけるタンパク結合 28
2.6.4.4.5 *In vitro* ヒト血清アルブミンとのタンパク結合 28
2.6.4.4.6 妊娠ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィー 28
2.6.4.4.7 *In vitro* イヌ血球移行 29
2.6.4.5 代謝 29
2.6.4.5.1 ラットに単回又は反復経口投与したときの肝臓及び小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比 29
2.6.4.5.2 ラットに単回又は反復経口投与したときの加水分解後の小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比 31
2.6.4.5.3 ラットに単回又は反復経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物中の胆汁酸構成比 32
2.6.4.5.4 ラットに単回経口投与したときの肝臓、胆汁、小腸内容物、大腸内容物及び糞抽出物中の代謝物 34
2.6.4.5.5 ハムスターに単回経口投与したときの胆汁及び小腸内容物抽出物中の代謝物 36
2.6.4.5.6 ハムスターに単回経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物中の代謝物 37
2.6.4.5.7 ハムスターに単回経口投与したときの小腸内容物抽出物中の標識胆汁酸の比率 37
2.6.4.5.8 ウサギに単回大腸内投与したときの胆汁及び糞抽出物中の胆汁酸の構成比 38

2.6.4.5.9 サルに単回経口投与したときの糞中代謝物 38
2.6.4.5.10 ラット腸内細菌による MCA の代謝 39
2.6.4.5.11 ラット腸内細菌による代謝 39
2.6.4.5.12 ハムスター腸内細菌による TCDCA の代謝 39
2.6.4.5.13 ヒト腸内細菌による代謝 40
2.6.4.5.14 ヒト組換え P450 酵素による代謝 42
2.6.4.5.15 ヒト組換え SULT による代謝 43
2.6.4.5.16 ヒトでのアミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性 44
2.6.4.5.17 各動物種の肝 S9 画分による代謝 44
2.6.4.5.18 推定代謝経路 45
2.6.4.5.19 ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導 47
2.6.4.5.20 ヒト肝スライスを用いた CYP 誘導 47
2.6.4.5.21 HepG2 細胞を用いた CYP 誘導 48
2.6.4.6 排泄 48
2.6.4.6.1 ラットに単回又は反復経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄 48
2.6.4.6.2 ラットに単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄 49
2.6.4.6.3 ハムスターに単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄 50
2.6.4.6.4 ハムスターに単回経口投与したときの糞中排泄 50
2.6.4.6.5 サルに単回経口投与したときの糞中排泄 51
2.6.4.6.6 ウサギに単回大腸内投与したときの胆汁及び糞中排泄 51
2.6.4.6.7 ラットに単回経口投与したときの乳汁中排泄 52
2.6.4.6.8 ラットに単回又は反復経口投与したときの胆汁中排泄 52
2.6.4.6.9 ラットに単回経口投与したときの胆汁中排泄 54
2.6.4.6.10 ハムスターに単回経口投与したときの胆汁中排泄 55
2.6.4.6.11 ハムスターに単回空腸内投与したときの胆汁中排泄 56
2.6.4.6.12 イヌに単回静脈内投与及び単回門脈内投与したときの胆汁中排泄 57
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 57
2.6.4.7.1 シクロスポリン A が及ぼす胆汁酸排泄への影響 57
2.6.4.7.2 トルブタミドが及ぼす血漿タンパク結合への影響 57
2.6.4.7.3 取り込みトランスポーター（NTCP）及び排出トランスポーター（BSEP）の基質検討 58
2.6.4.7.4 排出トランスポーター（MRP2）の基質検討 59
2.6.4.7.5 取り込みトランスポーター（ASBT 及び I-BABP）の基質検討 60
2.6.4.7.6 取り込みトランスポーター（OATP1B1/3）の基質検討 61
2.6.4.7.7 受動輸送に対する取り込みトランスポーター（NTCP）の寄与 62
2.6.4.7.8 取り込みトランスポーター（ASBT）発現への影響 62
2.6.4.7.9 排出トランスポーター（P-gp）の阻害作用 62

2.6.4.7.10 取り込みトランスポーター（OAT1 及び OAT3）の阻害作用.....64
2.6.4.7.11 サル反復経口投与における取り込みトランスポーター（OATP1B1/3）、排出トランスポーター（BSEP）発現への影響.....65
2.6.4.8 その他の薬物動態試験.....66
2.6.4.9 考察及び結論.....66
2.6.4.10 図表.....69
2.6.4.11 引用文献.....69

図目次

図 2.6.4-1　ラット *in situ* 小腸灌流法による CDCA 及び TCDCA の投与量と吸収速度との関係 19
図 2.6.4-2　サルに CDCA を 8 日間反復経口投与したときの血漿中 CDCA 濃度推移 22
図 2.6.4-3　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラム 23
図 2.6.4-4　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 24
図 2.6.4-5　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与したときの全身オートラジオグラム 25
図 2.6.4-6　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの全身オートラジオグラム 29
図 2.6.4-7　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁及び小腸内容物抽出物における胆汁酸のラジオクロマトグラム 36
図 2.6.4-8　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物における胆汁酸のラジオクロマトグラム 37
図 2.6.4-9　ハムスターの腸内細菌による TCDCA 脱抱合化の経時的変化 40
図 2.6.4-10　ヒトの糞便懸濁液と CDCA 又は UDCA（いずれも 200 µmol/L）を嫌気性条件下で 10 日間インキュベーションしたときの代謝物構成比の推移 41
図 2.6.4-11　ヒトの糞便懸濁液と CDCA、UDCA 又は 7-keto-LCA（いずれも 200 µmol/L）を嫌気性条件下で 70 時間インキュベーションしたときの代謝物構成比の推移 42
図 2.6.4-12　12 種のヒト組換え P450 酵素による CDCA 代謝物生成速度の比較 43
図 2.6.4-13　ヒトにおける CDCA の推定代謝経路 46
図 2.6.4-14　ラットにおける CDCA の推定代謝経路 46
図 2.6.4-15　24 時間インキュベーション後のヒト肝スライスにおける CYP3A4 の遺伝子発現に及ぼす CDCA の影響 47
図 2.6.4-16　24 時間インキュベーション後の HepG2 細胞における CYP3A4 の遺伝子発現に及ぼす CDCA の影響 48
図 2.6.4-17　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を経口投与したときの胆汁中累積排泄率 53
図 2.6.4-18　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁中累積排泄率 54
図 2.6.4-19　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁中累積排泄率 55
図 2.6.4-20　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 0.5 mg/body を単回空腸内投与したときの胆汁中累積排泄率 56
図 2.6.4-21　肝細胞中の胆汁酸蓄積に対するシクロスポリン A の影響 57

図 2.6.4-22　血漿中トルブタミド濃度に対する CDCA の影響.....58
図 2.6.4-23　120 分間インキュベーションにおける各 MDCK 細胞での ^{14}C 標識 CDCA の透過量比較.....59
図 2.6.4-24　サンドイッチ培養肝細胞に MRP 阻害剤を処置したときの細胞内及び胆汁中 ^{14}C 標識 CDCA 濃度の比較.....60
図 2.6.4-25　I-BABP 及び IBAT*による CDCA 取り込み量の比較.....61
図 2.6.4-26　OATP1B1 及び OATP1B3 による胆汁酸の取り込み濃度の比較.....61
図 2.6.4-27　CDCA 処置した Caco-2 細胞のノーザンブロット分析.....62
図 2.6.4-28　PN1A 細胞におけるローダミン 123 細胞外排出に及ぼす CDCA の影響.....63
図 2.6.4-29　PN1A 細胞におけるローダミン 123 細胞外排出に及ぼす GCDCA 及び TCDCA の影響.....63
図 2.6.4-30　ラット OAT1 発現 HEK293 細胞における ^{14}C 標識 *p*-アミノ馬尿酸の取り込みに及ぼす各種胆汁酸の影響.....64
図 2.6.4-31　ラット OAT3 発現 HEK293 細胞における ^{3}H 標識エストロン硫酸の取り込みに及ぼす各種胆汁酸の影響.....65

表目次

表 2.6.4-1　標識 CDCA の化学構造 17
表 2.6.4-2　ラット空腸、回腸及び結腸に ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mmol/L を注入したときの各部位の腸管吸収速度 18
表 2.6.4-3　ラット *in situ* 小腸灌流法による CDCA 及び TCDCA の腸管吸収率 18
表 2.6.4-4　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は 21 日間反復経口投与したときの血中放射能濃度推移 20
表 2.6.4-5　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの血中放射能濃度推移 20
表 2.6.4-6　イヌに ^{3}H 標識 CDCA を単回静脈内投与及び ^{14}C 標識 CDCA を単回門脈内投与したときの薬物動態パラメータ 21
表 2.6.4-7　サルに CDCA を 8 日間反復経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 22
表 2.6.4-8　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度 26
表 2.6.4-9　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与したときの組織中放射能濃度 27
表 2.6.4-10　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度 28
表 2.6.4-11　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの肝臓及び小腸内容物抽出物における胆汁酸の構成比 30
表 2.6.4-12　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与又は CDCA 30 mg/kg を 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの肝臓抽出物における胆汁酸の構成比 31
表 2.6.4-13　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの加水分解後の小腸内容物抽出物における胆汁酸の構成比 32
表 2.6.4-14　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与又は CDCA 30 mg/kg を 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの加水分解後の小腸内容物抽出物における胆汁酸の構成比 32
表 2.6.4-15　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物における胆汁酸の構成比 33
表 2.6.4-16　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与又は CDCA 30 mg/kg を 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物における胆汁酸の構成比 34
表 2.6.4-17　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの肝臓、胆汁、小腸内容物、大腸内容物及び糞抽出物における胆汁酸の構成比 35
表 2.6.4-18　ハムスターに ^{3}H , ^{14}C 標識（[7β-^{3}H, 24-^{14}C]）CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの小腸内容物を加水分解後の標識 CDCA の $^{3}H/^{14}C$ 比及び ^{3}H 残存率 38

表 2.6.4-19　ウサギに ^{14}C 標識 CDCA 10 又は 30 mg/kg、又は ^{14}C 標識 LCA 10 mg/kg を単回大腸内投与したときの投与後 24 時間以内の胆汁・糞抽出物における胆汁酸の構成比38
表 2.6.4-20　サルに ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mol/body を単回経口投与したときの投与後 3 日間の糞中胆汁酸の構成比 39
表 2.6.4-21　ヒト組換え SULT2A1 による CDCA、GCDCA 及び LCA の代謝速度の比較 44
表 2.6.4-22　ヒト肝ホモジネートサイトゾル及びペルオキシソーム画分による CDCA のアミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性の比較 44
表 2.6.4-23　各動物種の肝 S9 画分による CDCA 代謝 45
表 2.6.4-24　48 時間インキュベーション後のヒト初代培養肝細胞における薬物代謝酵素の遺伝子発現に及ぼす CDCA の影響 47
表 2.6.4-25　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は 21 日間反復経口投与したときの尿、糞及び呼気中累積排泄率 49
表 2.6.4-26　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中累積排泄率 49
表 2.6.4-27　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中累積排泄率 50
表 2.6.4-28　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 7 日間の未変化体又は代謝物の糞中排泄率 50
表 2.6.4-29　サルに ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mol/body を単回経口投与したときの糞中排泄率 51
表 2.6.4-30　ウサギに ^{14}C 標識 CDCA 10 又は 30 mg/kg を単回大腸内投与したときの投与後 24 時間までの胆汁及び糞中累積排泄率 51
表 2.6.4-31　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度 52
表 2.6.4-32　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の胆汁中累積排泄率 55
表 2.6.4-33　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後の胆汁における胆汁酸の構成比 56
表 2.6.4-34　サルに CDCA 50 又は 100 mg/kg を 8 日間反復経口投与したときの OATP1B1/3 及び BSEP のタンパク質発現量に及ぼす影響 65

略語・略号一覧

略語・略号	説明
ACA	Allocholic acid（アロコール酸）
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
ASBT	Apical sodium-dependent bile acid transporter （頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体）
AUC	Area under the concentration-time curve （濃度-時間曲線下面積）
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）
CDCA-CoA	Chenodeoxycholic acid coenzyme A （ケノデオキシコール酸補酵素 A）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DCA	Deoxycholic acid（デオキシコール酸）
dpm	Disintegration per minute（壊変毎分）
eq	Equivalent（等量）
GCA	Glycocholic acid（グリココール酸）
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）
HEK293	Human embryonic kidney 293（ヒト胎児腎細胞 293）
HepG2	Hepatoma G2（ヒト肝癌由来細胞）
I-BABP	Ileal bile acid binding protein（回腸胆汁酸結合タンパク質）
K_m	Michaelis constant（ミカエリス定数）
LCA	Lithocholic acid（リトコール酸）
LC-MS	Liquid chromatography – mass spectrometry （液体クロマトグラフィー質量分析法）
LC-MS/MS	Liquid chromatography – tandem mass spectrometry （液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）
MCA	Muricholic acid（ムリコール酸）
MDCA	Murideoxycholic acid（ムリデオキシコール酸）
MDCK	Madin-Darby canine kidney（イヌ腎尿細管上皮細胞）
mdr1	Multidrug Resistance Protein 1（多剤耐性タンパク 1）
mRNA	Messenger ribonucleic acid（メッセンジャーリボ核酸）

略語・略号一覧（続き）

略語・略号	説明
MRP	Multidrug resistance associated protein （多剤耐性関連タンパク質）
NTCP	Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide （ナトリウムイオン胆汁酸共輸送ポリペプチド）
NZW	New Zealand White
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）
P450	Cytochrome P450（シトクロム P450）
PAPS	3'-Phosphoadenosine 5'-phosphosulfate （3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸）
P-gp	P-glycoprotein（P 糖タンパク質）
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction（定量 PCR）
SD	Sprague-Dawley
SULT	Sulfotransferase（硫酸転移酵素）
TCA	Taurocholic acid（タウロコール酸）
TCDCA	Taurochenodeoxycholic acid （タウロケノデオキシコール酸）
TLC	Thin-layer chromatography（薄層クロマトグラフィー）
UDCA	Ursodeoxycholic acid（ウルソデオキシコール酸）
UV-HPLC	Ultraviolet detection - high performance liquid chromatography （紫外検出-高速液体クロマトグラフィー）
V_{max}	Maximum velocity（最大反応速度）

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

CDCA の薬物動態試験では、薬理及び毒性試験で主に使用した動物種であるマウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、ブタ及びサルの文献を採択した。分布、代謝及び薬物相互作用の評価は、目的に応じて動物又はヒト由来の *in vitro* 試験系を用いた文献を採択した。

評価に用いた文献の詳細な選択理由は、2.6.1 の公表論文検索式及び検索結果の項に記載した。これらの試験で得られた重要な所見について、以下に概説する。

1）吸収

雄性ラットから摘出した空腸、回腸及び結腸における ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mmol/L 処置時の吸収速度を比較したとき、各部位で大きな差はなかった [1)]。

ラット（性別不明）小腸灌流法により ^{14}C 標識 CDCA 及び ^{14}C 標識 TCDCA 投与 1 時間後の吸収率を比較したとき、30～600 mg/kg の全ての用量で CDCA の吸収率は TCDCA を上回った。TCDCA の吸収速度は 300 mg/kg 以上の用量で約 50 mg/hr で飽和したが、CDCA の吸収速度は飽和を認めず、ほぼ直線的に増加した [2)]。

雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血中放射能濃度は投与 15 分後に 0.52 μg eq/mL、投与 8 時間後に 0.53 μg eq/mL と二峰性の濃度推移を示した。また、21 日間反復経口投与における最終投与後 1～8 時間の血中放射能濃度は 0.98～1.17 μg eq/mL であり、単回投与時と比較して顕著な違いは認められなかった [2)]。

雌性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血中放射能濃度は投与 1 時間後に 1.01 μg eq/mL、投与 6 時間後に 0.97 μg eq/mL と二峰性の濃度推移を示した [3)]。

イヌ（性別不明）に ^{3}H 標識 CDCA 0.27～0.60 nmol/body を単回静脈内投与及び ^{14}C 標識 CDCA 0.07～0.16 μmol/body を単回門脈内投与したとき、静脈内投与時の分布容積は 98.4 mL/kg、全身クリアランスは 20.8 mL/min/kg であり、門脈内投与時の肝固有クリアランスは 59.3 mL/min/kg、肝抽出率は 0.649 であった [4)]。

雄性サルに CDCA 50 又は 100 mg/kg を 8 日間反復経口投与したとき、投与 1 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、50 mg/kg 投与時で 6.6 μmol/L 及び 82.4 μmol・hr/L であり、100 mg/kg 投与時で 96.2 μmol/L 及び 1132 μmol・hr/L であった。また、投与 8 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、50 mg/kg 投与時で 2.0 μmol/L 及び 21.9 μmol・hr/L であり、100 mg/kg 投与時で 102 μmol/L 及び 1308 μmol・hr/L であった。各用量における投与 8 日目の血漿中濃度推移は投与 1 日目と比べ、低いもしくは同等の推移を示した [5)]。

2）分布

雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 15 分後における肝臓の放射能濃度は血中の 30 倍以上であり、消化管からの吸収及び肝臓への移行は速

やかであった[2)]。また、同用量の CDCA を雄性ラットに 21 日間反復経口投与したとき又は雄性ハムスターに単回経口投与したとき、放射能の分布部位、濃度及び経時的変化はラットの単回経口投与時と類似していた[2)]。
イヌ血漿又はヒト血清アルブミンを用いて平衡透析法により算出した CDCA のタンパク結合率はそれぞれ 98.0%[4)] 及び 98.5%[6)] であった。
妊娠ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、母体及び胎仔の消化管内容物及び肝臓で放射能が認められた[2)]。
イヌ血液を用いて算出した CDCA の血球移行率は 9.0%であった[4)]。

3）代謝
雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は 21 日間反復経口投与、又は雄性ラットに CDCA 30 mg/kg を 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、単回投与時の肝臓及び小腸内容物抽出物から得られた胆汁酸は 90%以上が抱合型として存在し、大部分がタウリン抱合型であり、また両反復投与時の肝臓抽出物から得られた胆汁酸の構成比も単回投与時と類似していた[7)]。単回及び反復投与時の加水分解後の小腸内容物抽出物から得られた胆汁酸は、MCA、HDCA 及び CDCA であり、LCA 及び MDCA は認められなかった。単回投与時の胆汁酸構成比は、時間経過とともに CDCA 比率が低下し、代わって MCA 及び HDCA 比率が上昇した。反復投与では、最終投与直後から MCA 又は HDCA 比率は高値を示したが、時間経過に伴い単回投与時の比率と類似した[7)]。単回及び反復投与時の大腸内容物及び糞抽出物から得られた胆汁酸は 80%以上が遊離型であり、主に CDCA、MCA、HDCA 及び LCA の 4 種であった。単回投与では両抽出物における投与初日の LCA 比率は約 56%であったが、投与 3 日後には 10%程度まで低下した。標識体を反復投与したとき、最終投与直後から MCA 又は HDCA 比率は高値を、LCA は低値を示したが、時間経過に伴い単回投与時の比率と類似した[7)]。
雌性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、加水分解後の肝臓及び小腸内容物抽出物から得られた胆汁酸は CDCA、MCA 及び HDCA であり、加水分解後の胆汁抽出物から得られた胆汁酸は CDCA 及び MCA であった。また、大腸内容物及び糞抽出物から得られた胆汁酸は CDCA、MCA、HDCA、LCA 及び Keto-bile acid であった[3)]。
雄性ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後に得られた胆汁及び小腸内容物抽出物から代謝物として TCDCA 及び GCDCA が検出され、その存在比は胆汁及び小腸内容物ともにおよそ 2:1 であった。一方、加水分解後は CDCA のみ検出された[7)]。
雄性ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与して 8 時間後に得られた大腸内容物及び投与後 1 日間の糞抽出物を測定したとき、抱合型胆汁酸及び CDCA はほぼ検出されず、LCA が大部分を占めていた[7)]。

雄性ハムスターに ^{3}H , ^{14}C 標識（[7β-^{3}H, 24-^{14}C]）CDCA 30 mg/kg を単回経口投与して 4 及び 24 時間後に得られた小腸内容物の $^{3}H/^{14}C$ 比に基づき ^{3}H 残存率を算出したところ、経時的に低下していた [7)]。

雌性ウサギに ^{14}C 標識 CDCA 10 又は 30 mg/kg を単回大腸内投与したとき、胆汁中には CDCA 及び LCA が検出されたが、糞中では胆汁酸の大部分が LCA であった。一方、^{14}C 標識 LCA 10 mg/kg を単回大腸内投与したとき、胆汁及び糞中に検出された胆汁酸は LCA のみであった [7)]。

雌雄サルに ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mol/body を単回経口投与したとき、糞中には未変化体以外に主に 3α-hydroxy-7-keto-5β-cholanic acid、LCA、iso-LCA 及び 3-keto-5β-cholanic acid が検出された [8)]。

雄性ラットの糞懸濁液に ^{14}C 標識 MCA の Na 塩 1.3 mg/10 mL を処置したとき、主代謝物は HDCA であった [7)]。

ラット（性別不明）の糞に ^{14}C 標識 CDCA 100 μmol/L を嫌気性条件下で処置したとき、代謝物として LCA が生成された [9)]。

雄性ハムスターの糞懸濁液に ^{14}C 標識 TCDCA 50 μg/mL を嫌気性条件下で処置したとき、TCDCA はほとんどが加水分解により脱抱合され、CDCA が生成された [10)]。

健康成人男性の糞便懸濁液に CDCA 又は UDCA（いずれも 200 μmol/L）を嫌気性条件下で 10 日間、また糞便懸濁液に CDCA、UDCA 又は 7-keto-LCA（いずれも 200 μmol/L）を嫌気性条件下で 70 時間処置したとき、CDCA から UDCA、LCA 及び 7-keto-LCA が、UDCA から CDCA、LCA 及び 7-keto-LCA が、7-keto-LCA から LCA、UDCA 及び CDCA が生成された [11)]。

12 種のヒト組換え P450 酵素（CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5 及び 4A11）に CDCA 500 μmol/L を処置したとき、CDCA から 7α-hydroxy-3-oxo-5β-cholan-24-oic acid への変換を最も触媒する酵素は CYP3A4 であり、CYP3A5 及び他のいくつかの P450 酵素による寄与は低かった。また、MCA の生成に寄与する CYP 分子種は CYP3A4 のみであった [12)]。

11 種のヒト組換え SULT（SULT1A1, 1A2, 1A3, 1B2, 1C2, 1C4, 1E1, 2A1, 2B1a, 2B1b 及び 4A1）に ^{35}S 標識 PAPS 及び 11 種の胆汁酸（CA、GCA、TCA、ACA、CDCA、GCDCA、TCDCA、DCA、HDCA、UDCA 及び LCA）50 μmol/L を処置したとき、SULT 分子種のうち、SULT2A1 でのみ硫酸抱合が認められた。また、3 種の胆汁酸（CDCA、GCDCA 及び LCA）で代謝速度を検討したところ、SULT2A1 による LCA の触媒効率は CDCA 及び GCDCA の約 40 倍であった [13)]。

ヒト肝ホモジネートを遠心分離して得た画分に、^{14}C 標識 CDCA-CoA 200～300 μmol/L 及びタウリン又はグリシンを処置したときの CDCA-CoA のタウリン及びグリシン抱合反応の V_{max} 値を算出した結果、アミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性はペルオキシソーム画分で高かった [14)]。

男性又は雄性の各動物種の肝 S9 画分に ^{2}H 標識 CDCA 20 μmol/L を処置したとき、

CDCA の硫酸抱合はヒト、チンパンジー及びウサギで 14～22%、ハムスター、ミニブタ及びアカゲザルで 5～8%、他の動物種では 3%未満であった。アミド化はミニブタ及びカニクイザルで 68～73%と高く、イヌ及びラットでは 22～26%と低かった。水酸化はラットで 70%と最も高く、続いてマウス、イヌで 39～49%、ヒトでは 12%と最も低かった。グルクロン酸抱合はイヌで 27%を示したが、その他の動物種では 3%未満であった。グルタチオン抱合は、全ての動物種で 5%未満であった [15)]。
ヒト（女性）初代培養肝細胞に CDCA（50 μmol/L）を処置したとき、CYP1A2、CYP2C8 及び CYP3A4 の各 mRNA 発現レベルは有意に低下した [16)]。ヒト（男性及び女性）肝スライスに CDCA（100 μmol/L）を処置したとき、CYP3A4 の mRNA 発現レベルは有意に上昇した [17)]。HepG2 細胞に CDCA（100 μmol/L）を処置したとき、CYP3A4 の mRNA 発現レベルは上昇した [18)]。

4）排泄
雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は CDCA 30 mg/kg を 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能はほぼ糞中へ排泄され、尿中へ排泄された放射能はわずかであった。また、呼気 CO_2 中から放射能は検出されなかった [2)]。また、同用量の CDCA を雌性ラットに単回経口投与したとき [3)] 又は雄性ハムスターに単回経口投与したとき [2)] の排泄経路は雄性ラットの経口投与時と類似していた。
雄性ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 7 日間で投与量の 85～90%が糞中へ排泄された [19)]。
0.16% CDCA 含有食を 17 週間与えた雌雄サルに ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mol/body を単回経口投与したとき、投与後 24 時間で投与量の 63.1～76.1%、投与後 7 日間で投与量の 92.8～99.5%が糞中へ排泄された [8)]。
雌性ウサギに ^{14}C 標識 CDCA 10 又は 30 mg/kg を単回大腸内投与したとき、投与後 24 時間までの排泄率は、胆汁中で各投与量の 30.0%又は 32.5%であり、糞中で各投与量の 65.4%又は 62.2%であった。投与された放射能の 95%以上が投与後 24 時間以内に排泄された [7)]。
授乳中雌性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中への排泄はごく微量であった [2)]。
雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は CDCA 30 mg/kg を 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、単回投与時の胆汁中排泄率は、投与後 4 時間で投与量の 56.0%、投与後 24 時間で 93.7%であり、反復投与時の胆汁中排泄率及びその推移は単回投与時とほぼ同様の結果であった [2)]。
総胆管にカニュレーションを施した雄性ラット及び十二指腸上部にカニュレーションを施したラットを用い、前者の胆管カニューレの先を後者の十二指腸上部に挿入固定した。前者に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、後者の胆汁中排泄率は、

投与後 4 時間で投与量の 11.7%、投与後 24 時間で 81.7%であり、この結果から算出した経口投与時の CDCA の再吸収率は、投与後 24 時間で 87.2%であった [2)]。
雌性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間で投与量の 80.3%、投与後 48 時間で 98.9%が胆汁中へ排泄された [3)]。
雄性ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間で投与量の 75.0～82.1%が胆汁中へ排泄された [19)]。
雄性ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 0.5 mg/body を単回空腸内投与したとき、投与後 60 分間で投与量の 95.8%が胆汁中へ排泄された [10)]。
イヌ（性別不明）に ^{3}H 標識 CDCA 0.27～0.60 nmol/body を単回静脈内投与及び ^{14}C 標識 CDCA 0.07～0.16 μmol/body を単回門脈内投与したとき、投与後 150 分間までの胆汁中排泄率は、それぞれ投与量の 53.5%及び 72.4%であった [4)]。

5）薬物動態学的相互作用
ラット（性別不明）由来のサンドイッチ培養肝細胞に、シクロスポリン A（10 又は 50 μmol/L）存在下で胆汁酸（10 μmol/L CDCA、50 μmol/L GCDCA 及び 10 μmol/L TCDCA）を処置したとき、肝細胞中の胆汁酸含量はシクロスポリン A の濃度依存的に増加した [20)]。
血漿中トルブタミド濃度定常状態下の雄性ウサギに、CDCA 20 mg/kg を静脈内持続投与したとき、非結合型トルブタミド濃度は一定であったが、総トルブタミド濃度は減少し、血漿中非結合型分率が上昇した [21)]。
ラット NTCP 発現 MDCK 細胞、ラット BSEP 発現 MDCK 細胞、ラット NTCP/BSEP 共発現 MDCK 細胞及びコントロール MDCK 細胞に、^{14}C 標識 CDCA（1 μmol/L）を添加し、CDCA の透過量を比較したとき、NTCP/BSEP 共発現及び NTCP 発現細胞で基底膜側から頂端膜側への透過が増加した。NTCP/BSEP 共発現細胞の方がより透過量が増加したため、CDCA は NTCP 及び BSEP の両基質であることが示された [22)]。
雄性ラット由来のサンドイッチ培養肝細胞に、1.2 μmol/L CDCA 及び MRP 阻害剤 MK571 を処置したとき、細胞内濃度はコントロールに比べ 2.8 倍に増加した [23)]。
ヒト ASBT 及び/又はヒト I-BABP 発現 HEK293 細胞及びコントロール HEK293 細胞に、^{14}C 標識 CDCA（3 μmol/L）を処置したとき、CDCA の細胞内取り込み量は ASBT 又は I-BABP 発現の有無にかかわらず、コントロールと同程度であった [24)]。
ヒト OATP1B1、OATP1B3 発現 HEK293 細胞及びコントロール細胞に、CDCA（0.1 μmol/L）、GCDCA（1 μmol/L）及び TCDCA（0.5 μmol/L）を添加し、細胞内濃度を比較したとき、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞の細胞内 CDCA 濃度はコントロール細胞の 1.5 倍以内であった。一方、GCDCA 及び TCDCA の細胞内濃度は、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞で顕著に増加した [25)]。
ヒト NTCP 発現 HEK293 細胞に CDCA（0～200 μmol/L（^{3}H 標識体 0.5 μCi/mL を含む））を処置したとき、CDCA の細胞内取り込み速度は NTCP による取り込みの有無に関わら

ず類似しており、受動輸送の寄与が大きかった[26)]。

Caco-2 細胞に CDCA（100 μmol/L）を処置したとき、ASBT の mRNA 発現レベルは 75%有意に低下した[27)]。

マウス mdr1（P-gp）発現細胞にローダミン 123 を添加した後、CDCA（25～100 μmol/L）、GCDCA（50 μmol/L）及び TCDCA（50 μmol/L）を処置したとき、CDCA（50 μmol/L）は P-gp を介したローダミン 123 の細胞外排出に影響を与えず、細胞内残存量はコントロールと同程度であった。一方、GCDCA 及び TCDCA は P-gp を介したローダミン 123 の細胞外排出を有意に阻害した[28)]。

ラット又はヒト OAT1 発現 HEK293 細胞に、CDCA、GCDCA、TCDCA（いずれも 100 μmol/L）及び ^{14}C 標識 *p*-アミノ馬尿酸を処置したとき、ラット及びヒト OAT1 発現細胞において、CDCA、GCDCA 及び TCDCA は、*p*-アミノ馬尿酸の細胞内への取り込み量に影響を与えなかった。一方、ラット又はヒト OAT3 発現 HEK293 細胞に CDCA、GCDCA、TCDCA（いずれも 100 μmol/L）及び ^{3}H 標識エストロン硫酸を処置したとき、ラット及びヒト OAT3 発現細胞において、CDCA、GCDCA 及び TCDCA は、エストロン硫酸の細胞内への取り込みを有意に阻害した[29)]。

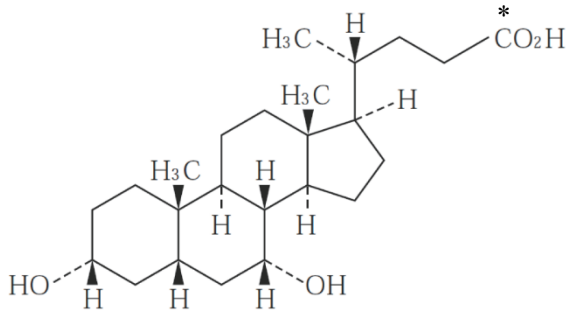
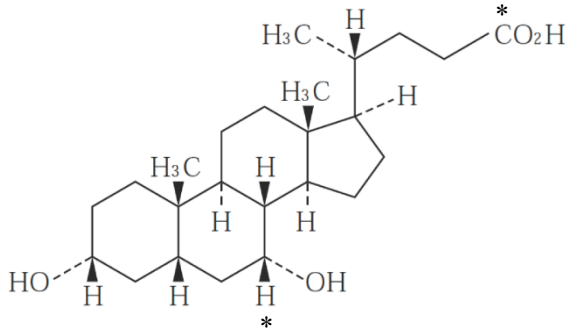
雄性サルに CDCA 50 又は 100 mg/kg を 8 日間反復経口投与したとき、OATP1B1/3 のタンパク質発現量は約 60%の有意な減少を示し、BSEP のタンパク質発現量は 2～4 倍に有意に増加した[5)]。

2.6.4.2　分析法

2.6.4.2.1　標識 CDCA

^{14}C 標識 CDCA、^{3}H 標識 CDCA、^{3}H, ^{14}C 標識 CDCA 又は ^{2}H 標識 CDCA を用いた試験では、液体シンチレーションカウンター又はオートラジオグラフィーにより放射能を測定した［表 2.6.4-1］。

表 2.6.4-1　標識 CDCA の化学構造

24-^{14}C 標識 CDCA	
7β-^{3}H, 24-^{14}C 標識 CDCA	

*：標識部位
^{3}H 標識 CDCA 及び ^{2}H 標識 CDCA は資料に標識位置の記載がないため、［表 2.6.4-1］に示していない。

2.6.4.2.2　非標識 CDCA

1）サル血漿中の CDCA 濃度測定法
サルから得た血漿中 CDCA 濃度を LC-MS/MS を用いて測定した[5)]。

2）*In vitro* 反応溶液中の CDCA 濃度及び代謝物分析法
ヒト腸内細菌による代謝試験ではガスクロマトグラフィーを用いて CDCA 及び代謝物を測定した[11)]。CYP を用いた代謝試験では LC-MS を用いて CDCA 及び代謝物を測定した[12)]。肝 S9 を用いた代謝試験では LC-MS/MS を用いて CDCA 及び代謝物を測定した[15)]。細胞内取り込み量を評価する試験では LC-MS/MS を用いて細胞内の CDCA 濃度を測定した[20),25)]。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　ラット摘出腸管における腸管吸収

SD 系雄性ラットから摘出した空腸、回腸及び結腸に ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mmol/L を 37°C で 1 時間注入して得られた漏出液の放射能濃度を測定したとき、各部位における CDCA の吸収速度に大きな差はなかった［表 2.6.4-2］[1)]。

表 2.6.4-2　ラット空腸、回腸及び結腸に ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mmol/L を注入したときの各部位の腸管吸収速度

腸管部位	吸収速度（nmol/hr/g tissue）
空腸	79 ± 12.1
回腸	91
結腸	50

平均値 ± 標準誤差（空腸：n = 7）、平均値（回腸及び結腸：n = 3）
資料番号［4.2.2.2-1］Table 2 改編

2.6.4.3.2　ラット *in situ* 小腸灌流法による CDCA 及び TCDCA の腸管吸収

Wistar 系ラット（性別不明）を用いた in situ 小腸灌流法により、^{14}C 標識 CDCA 4～600 mg/kg 及び ^{14}C 標識 TCDCA 30～600 mg/kg の投与 1 時間後の放射能の減少量から腸管吸収率を算出した。

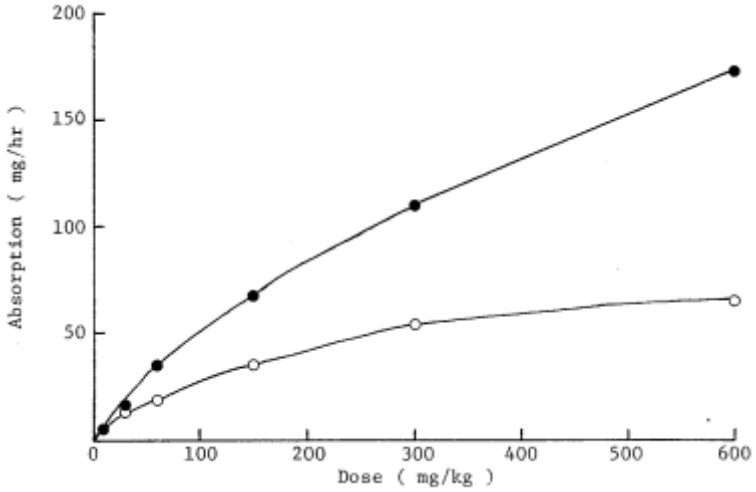
CDCA の吸収率は全ての用量で TCDCA を上回った［表 2.6.4-3］。TCDCA の吸収速度は 300 mg/kg 以上の用量で約 50 mg/hr で飽和したが、CDCA の吸収速度は飽和を認めず、評価した用量範囲でほぼ直線的に増加した［図 2.6.4-1］[2)]。

表 2.6.4-3　ラット *in situ* 小腸灌流法による CDCA 及び TCDCA の腸管吸収率

投与量（mg/kg）	腸管吸収率（% of dose）	
	CDCA	TCDCA
4	65.7 ± 0.65	-
10	47.1 ± 0.40	-
30	54.5 ± 1.29	39.7 ± 3.06
60	58.6 ± 2.77	30.5 ± 3.90
150	45.1 ± 1.64	23.3 ± 1.68
300	36.3 ± 3.13	18.2 ± 1.50
600	28.7 ± 1.03	10.8 ± 2.41

平均値 ± 標準誤差（n = 5）
- : データなし
資料番号［4.2.2.2-2］Table 1 改編

図 2.6.4-1　ラット *in situ* 小腸灌流法による CDCA 及び TCDCA の投与量と吸収速度との関係



●：CDCA、○：TCDCA、平均値（n = 5）
資料番号［4.2.2.2-2］Fig. 2 改編

2.6.4.3.3　ラットに単回又は反復経口投与したときの血中放射能濃度推移

Wistar 系雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、単回投与における血中放射能濃度は投与 15 分後に 0.52 μg eq/mL、投与 8 時間後に 0.53 μg eq/mL と二峰性の濃度推移を示した。また、反復投与における最終投与後 1～8 時間の血中放射能濃度は 0.98～1.17 μg eq/mL であり、単回投与時と比較して顕著な違いは認められなかった［表 2.6.4-4］[2)]。

表 2.6.4-4　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は 21 日間反復経口投与したときの血中放射能濃度推移

投与後時間*（hr）	血中放射能濃度（μg eq/mL）	
	単回投与	反復投与
0.25	0.52 ± 0.05	-
0.5	0.46 ± 0.20	-
1	0.21 ± 0.11	1.00 ± 0.59
2	0.40 ± 0.33	-
4	0.38 ± 0.20	0.98 ± 0.27
8	0.53 ± 0.06	1.17 ± 0.07
24	0.13 ± 0.02	0.24 ± 0.10
48	0.11 ± 0.01	-
72	0.12 ± 0.04	0.11 ± 0.02
168	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.02

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
*：反復投与については、最終投与後時間
-：データなし
資料番号［4.2.2.2-2］Table 2, 4 改編

2.6.4.3.4　ラットに単回経口投与したときの血中放射能濃度推移

Wistar 系雌性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、血中放射能濃度は投与 1 時間後に 1.01 μg eq/mL、投与 6 時間後に 0.97 μg eq/mL と二峰性の濃度推移を示した［表 2.6.4-5］[3)]。

表 2.6.4-5　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの血中放射能濃度推移

投与後時間（hr）	血中放射能濃度（μg eq/mL）
0.5	0.80 ± 0.15
1	1.01 ± 0.34
2	0.45 ± 0.16
4	0.29 ± 0.07
6	0.97 ± 0.36
8	0.66 ± 0.09
24	0.15 ± 0.01
72	0.07 ± 0.02
168	ND

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
ND：Not detected.
資料番号［4.2.2.2-3］Table 1 改編

2.6.4.3.5　イヌに単回静脈内投与及び単回門脈内投与したときの薬物動態パラメータ

イヌ（性別不明）に ^{3}H 標識 CDCA 0.27～0.60 nmol/body を単回静脈内投与及び ^{14}C 標識 CDCA 0.07～0.16 μmol/body を単回門脈内投与したときの血漿中放射能濃度を測定し、分布容積（V_1）、全身クリアランス（CL_p）、肝固有クリアランス（CL_{int}）及び肝抽出率（E_H）を評価した。

静脈内投与時の分布容積は 98.4 mL/kg、全身クリアランスは 20.8 mL/min/kg であった。また、門脈内投与時の肝固有クリアランスは 59.3 mL/min/kg、肝抽出率は 0.649 であった［表 2.6.4-6］[4)]。

表 2.6.4-6　イヌに ^{3}H 標識 CDCA を単回静脈内投与及び ^{14}C 標識 CDCA を単回門脈内投与したときの薬物動態パラメータ

動物 No.	静脈内投与		門脈内投与		
	V_1 (mL/kg)	CL_p (mL/min/kg)	CL_{int} (mL/min/kg)	E_H	Q_H (mL/min/kg)
1	55.2	18.2	63.5	0.713	49.0
2	62.4	22.7	62.8	0.639	68.0
3	169.7	16.7	53.1	0.685	46.8
4	106.2	25.4	57.8	0.560	87.1
平均値	98.4	20.8	59.3	0.649	62.7
標準誤差	26.3	2.0	2.4	0.033	9.4

資料番号［4.2.2.2-4］Table 1 改編

2.6.4.3.6　サルに反復経口投与したときの血漿中 CDCA 濃度推移

雄性カニクイザルに CDCA 50 又は 100 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの血漿中 CDCA 濃度を測定した。

投与 1 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、50 mg/kg 投与時で 6.6 μmol/L 及び 82.4 μmol・hr/L、100 mg/kg 投与時で 96.2 μmol/L 及び 1132 μmol・hr/L であった。また、投与 8 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、50 mg/kg 投与時で 2.0 μmol/L 及び 21.9 μmol・hr/L、100 mg/kg 投与時で 102 μmol/L 及び 1308 μmol・hr/L であった［表 2.6.4-7］。

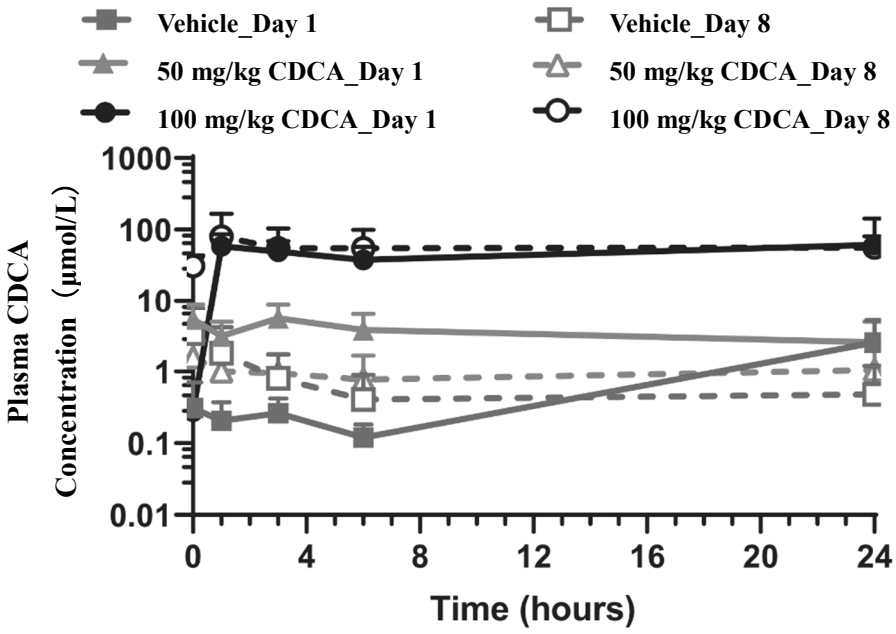
各用量における投与 8 日目の血漿中濃度推移は投与 1 日目と比べ、低いもしくは同等の推移を示した［図 2.6.4-2］[5)]。

表 2.6.4-7　サルに CDCA を 8 日間反復経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$

	Vehicle Control		50 mg/kg CDCA		100 mg/kg CDCA	
	Day 1	Day 8	Day 1	Day 8	Day 1	Day 8
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μmol･hr/L)	25.0 ± 25.5	14.6 ± 19.3	82.4 ± 60.5	21.9 ± 25.3	1132 ± 942	1308 ± 540
C_{max} (μmol/L)	2.5 ± 2.7	3.4 ± 4.4	6.6 ± 2.9	2.0 ± 1.7	96.2 ± 55.5	102 ± 68.0

平均値 ± 標準偏差（n = 3）
資料番号［4.2.2.2-5］Table 5 改編

図 2.6.4-2　サルに CDCA を 8 日間反復経口投与したときの血漿中 CDCA 濃度推移



平均値 ± 標準偏差（n = 3）
資料番号［4.2.2.2-5］Fig. 6 改編

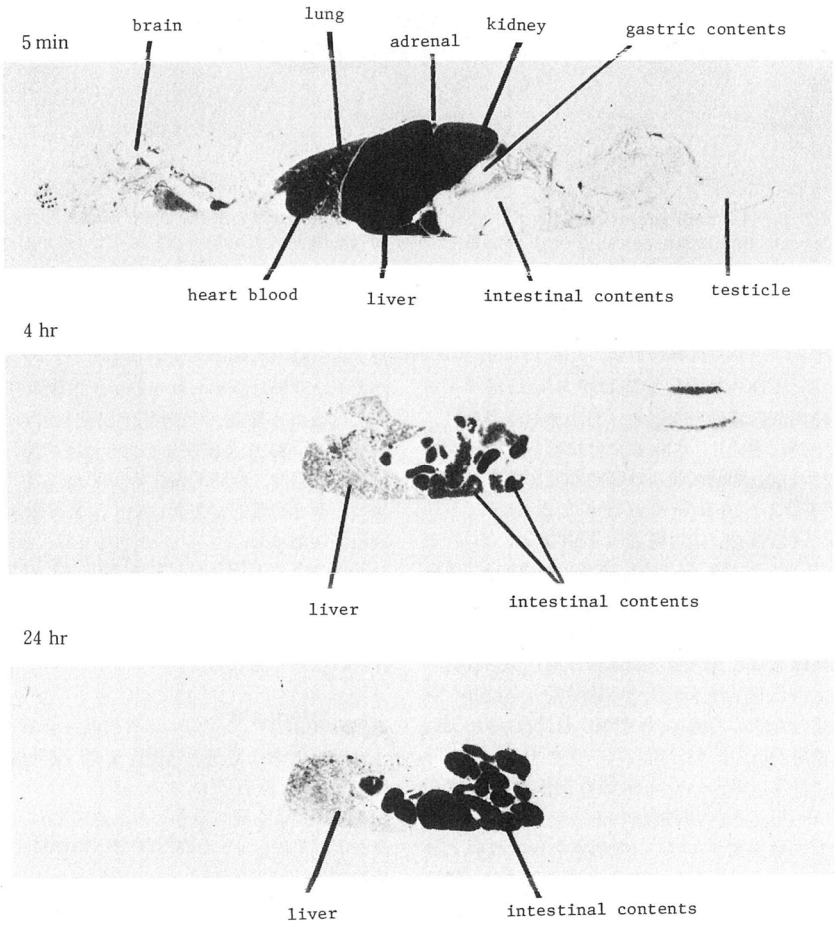
2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　ラットに単回静脈内投与、単回又は反復経口投与したときの全身オートラジオグラフィー

Wistar 系雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回静脈内投与及び単回経口投与したときの投与 5 分、4 及び 24 時間（経口投与のみ 168 時間）後の組織分布を全身オートラジオグラフィーにより評価した。

単回静脈内投与において、投与 5 分後に小腸上部及び肝臓で高い放射能が認められ、腎臓及び肺でわずかな放射能が認められた。投与 4 時間後には肝臓のみで、投与 24 時間後には大部分が腸管内容物中に放射能が認められた［図 2.6.4-3］[2)]。

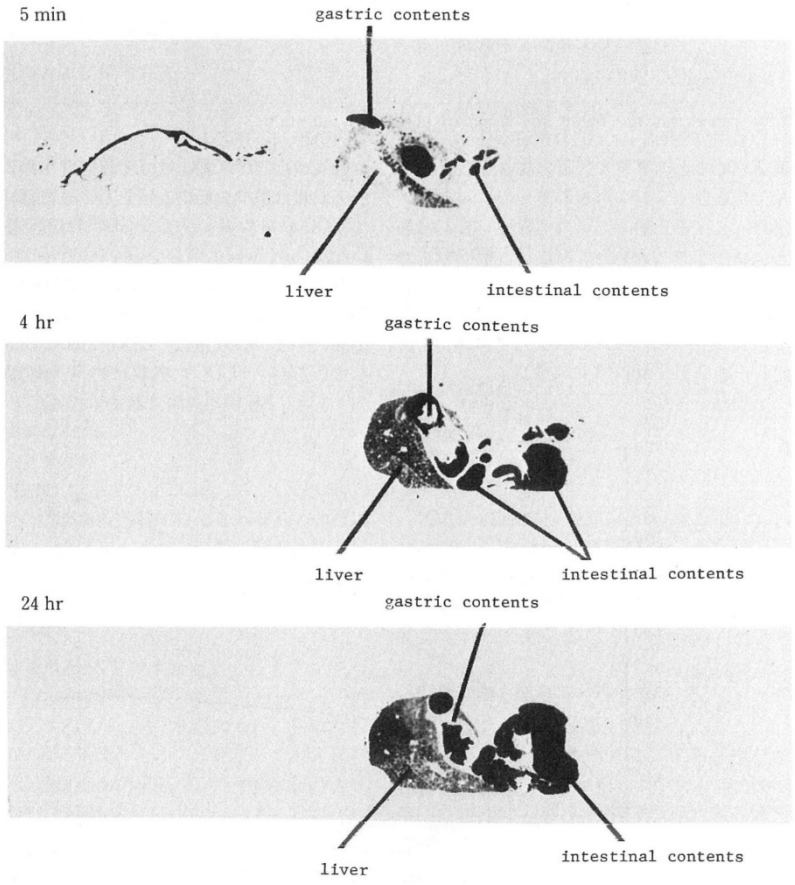
図 2.6.4-3　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回静脈内投与したときの全身オートラジオグラム



（例数不明）
資料番号［4.2.2.3-1］Fig. 4 改編

単回経口投与において、消化管内容物を除くと全測定時間で肝臓の放射能濃度が最も高く、腎臓、血液及び肺でわずかな放射能が認められた。肝臓の放射能分布は点状であり、胆管で高い放射能が認められた。消化管内容物の放射能は、投与 5 分後に胃で、投与 4 時間後に胃腸で、投与 24 時間後に小腸及び大腸で高く、投与 168 時間後にはほぼ検出されなかった［図 2.6.4-4］[2)]。

図 2.6.4-4　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの全身オートラジオグラム

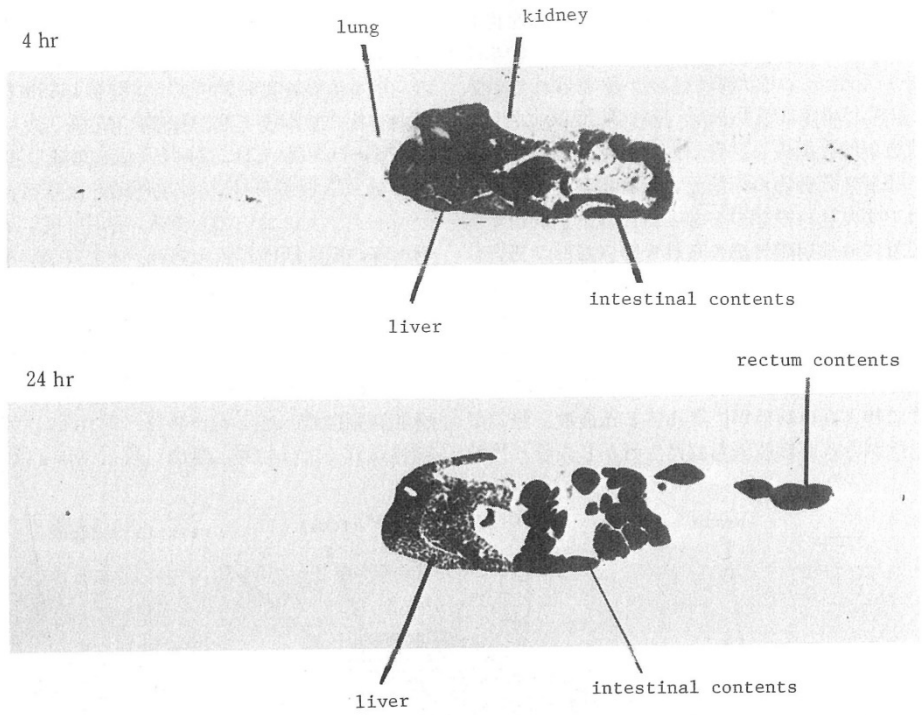


（例数不明）投与 168 時間後の全身オートラジオグラムの記載なし
資料番号［4.2.2.3-1］Fig. 3 改編

Wistar 系雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの投与 4、24 及び 168 時間後の組織分布を全身オートラジオグラフィーにより評価した。

最終投与 4 時間後には胃壁及び腸管内容物中に高い放射能が認められた。肝臓の放射能分布は斑点状であり、胆管で特に高い放射能が認められた。最終投与 24 時間後には胃壁の放射能は消失し、腸管内容物、肝臓及び胆管以外の組織の放射能もほぼ認められなかった［図 2.6.4-5］[2)]。

図 2.6.4-5　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与したときの全身オートラジオグラム



（例数不明）投与 168 時間後の全身オートラジオグラムの記載なし
資料番号［4.2.2.3-1］Fig. 5 改編

2.6.4.4.2　ラットに単回又は反復経口投与したときの組織分布

Wistar 系雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与 15、30 分、1、2、4、8、24、48、72 及び 168 時間後における各組織の放射能濃度、又は ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの最終投与 1、4、8、24、72 及び 168 時間後における各組織の放射能濃度を測定した。

単回投与時の血中放射能濃度は速やかに増加し、投与 15 分及び 8 時間後にピークとなる二峰性の濃度推移を示した。全測定時間で放射能の大部分は消化管内容物中に存在し、一部は肝臓への移行が認められた。投与 15 分後における肝臓の放射能濃度は血中の 30 倍以上であり、腸管からの吸収及び肝臓への移行は極めて速やかであった。また、経口投与後の消化管の放射能濃度は、投与 1 時間後まで胃内容物で高かったが、その後の急速な消失に伴い小腸内容物の放射能濃度が増加し、投与 24 時間後に最大となった。全ての組織において、放射能濃度は投与 24 時間後以降に漸減し、投与 168 時間後にはほぼ検出されなかった［表 2.6.4-8］。

反復投与時の放射能の分布部位、濃度及び経時的変化は単回投与時と類似しており、蓄積性は認められなかった［表 2.6.4-9］[2)]。

表 2.6.4-8 ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度

投与後時間 / 試料	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
血液	0.52 ± 0.05	0.46 ± 0.20	0.21 ± 0.11	0.40 ± 0.33	0.38 ± 0.20
胃	145.3 ± 46.3	66.3 ± 12.3	125.0 ± 20.8	37.1 ± 8.00	31.2 ± 8.30
胃内容物	3675.5 ± 761.8	1047.0 ± 334.7	1360.0 ± 179.0	520.7 ± 128.5	305.7 ± 147.0
小腸	57.0 ± 14.2	91.6 ± 23.8	180.1 ± 49.1	196.5 ± 82.4	264.3 ± 56.7
小腸内容物	188.6 ± 66.0	354.2 ± 78.5	546.4 ± 118.0	928.0 ± 183.5	966.8 ± 145.3
大腸	3.00 ± 1.68	2.04 ± 0.47	3.84 ± 1.17	14.7 ± 5.30	24.8 ± 3.60
大腸内容物	1.83 ± 0.50	0.89 ± 0.59	8.17 ± 3.32	293.6 ± 77.8	435.0 ± 85.8
肝臓	17.0 ± 3.80	32.8 ± 9.70	22.9 ± 5.00	39.3 ± 10.4	42.9 ± 9.20

投与後時間 / 試料	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
血液	0.53 ± 0.06	0.13 ± 0.02	0.11 ± 0.01	0.12 ± 0.04	0.03 ± 0.01
胃	3.83 ± 1.27	5.39 ± 3.09	2.79 ± 1.42	0.52 ± 0.10	ND
胃内容物	12.2 ± 8.00	8.23 ± 8.00	3.39 ± 1.33	2.60 ± 0.93	ND
小腸	211.8 ± 32.5	130.7 ± 20.6	65.8 ± 7.50	25.5 ± 2.60	0.84 ± 0.23
小腸内容物	872.6 ± 69.1	622.0 ± 72.9	405.4 ± 22.9	156.0 ± 24.1	3.79 ± 2.22
大腸	25.0 ± 6.10	14.4 ± 0.50	4.92 ± 0.66	2.70 ± 0.20	ND
大腸内容物	387.4 ± 46.2	285.4 ± 81.5	120.8 ± 15.4	51.2 ± 3.90	3.19 ± 1.14
肝臓	20.2 ± 3.30	15.5 ± 2.60	7.03 ± 2.15	6.61 ± 1.28	0.24 ± 0.13

平均値 ± 標準誤差（n = 3）、単位：μg eq/g wet tissue 又は μg eq/mL blood、ND：未検出
全測定時間において、腎臓、肺、脳、脂肪組織、心臓、脾臓、筋肉及び皮膚で放射能は未検出
資料番号［4.2.2.3-1］Table 2 改編

表 2.6.4-9　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与したときの組織中放射能濃度

試料	最終投与後時間					
	21 日間反復投与					
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血液	1.00 ± 0.59	0.98 ± 0.27	1.17 ± 0.07	0.24 ± 0.10	0.11 ± 0.02	0.04 ± 0.02
胃	30.7 ± 2.05	13.6 ± 3.13	11.1 ± 0.98	3.37 ± 2.18	0.57 ± 0.05	ND
胃内容物	1059.7 ± 22.6	452.0 ± 89.0	112.4 ± 62.8	10.3 ± 9.24	2.47 ± 1.83	ND
小腸	34.5 ± 7.16	58.2 ± 2.69	52.6 ± 8.13	31.4 ± 6.84	7.54 ± 1.44	0.48 ± 0.05
小腸内容物	593.3 ± 7.71	806.8 ± 22.2	886.9 ± 136.0	561.4 ± 58.4	90.2 ± 24.5	6.07 ± 1.58
大腸	10.8 ± 2.75	17.5 ± 4.65	19.9 ± 3.26	8.88 ± 1.43	2.34 ± 0.42	ND
大腸内容物	184.8 ± 32.5	216.8 ± 63.8	318.6 ± 75.4	161.1 ± 2.03	26.1 ± 2.42	2.04 ± 0.48
肝臓	22.9 ± 7.61	22.6 ± 3.97	19.0 ± 1.87	17.5 ± 4.91	2.90 ± 0.43	0.54 ± 0.02
腎臓	2.08 ± 0.44	1.77 ± 0.51	1.00 ± 0.07	0.58 ± 0.32	ND	ND
肺	1.29 ± 0.66	0.75 ± 0.46	ND	ND	ND	ND
脂肪組織	ND	ND	1.18 ± 0.59	ND	ND	ND

平均値 ± 標準誤差（n = 3）、単位：μg eq/g wet tissue 又は μg eq/mL blood、ND：未検出
全測定時間において、脳、心臓、脾臓、筋肉及び皮膚で放射能は未検出
資料番号［4.2.2.3-1］Table 4 改編

2.6.4.4.3　ハムスターに単回経口投与したときの組織分布

雄性ゴールデンハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与 30 分、2、4、8 及び 24 時間後における各組織の放射能濃度を測定した。

単回投与後、放射能の大部分は消化管内容物中に存在し、一部は肝臓及び胆汁への移行が認められた。胆汁中の放射能濃度は投与後速やかに増加し、投与 8 時間後に最大値を示した。また、経口投与後の消化管の放射能濃度は、投与 30 分後までは胃内容物で高いが、その後の急速な消失に伴い小腸内容物及び大腸内容物の放射能濃度が増加した［表 2.6.4-10］[2)]。

表 2.6.4-10　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度

投与後時間 / 試料	30 分	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
血液	0.30 未満	0.30 未満	0.30 未満	0.30 未満	0.30 未満
胆汁	806.0 ± 42.0	4268.0 ± 670.0	5291.0 ± 1305.0	9992.3 ± 1462.7	7566.5 ± 1752.7
胃	127.0 ± 42.8	26.0 ± 5.81	6.41 ± 2.46	3.08 ± 0.52	1.96 ± 0.52
胃内容物	1652.0 ± 339.5	500.8 ± 96.9	50.2 ± 9.68	18.2 ± 9.88	6.54 ± 0.78
小腸	179.3 ± 32.5	733.3 ± 77.7	251.3 ± 78.2	296.0 ± 10.6	323.5 ± 61.7
小腸内容物	608.3 ± 94.2	1887.5 ± 240.5	1395.0 ± 419.7	987.8 ± 52.4	883.3 ± 146.8
大腸	3.45 ± 0.45	37.1 ± 13.4	45.6 ± 20.2	59.0 ± 18.6	36.0 ± 3.41
大腸内容物	5.77 ± 2.72	181.4 ± 82.8	194.7 ± 59.6	455.5 ± 115.2	400.5 ± 64.4
肝臓	19.5 ± 4.43	33.6 ± 6.23	19.9 ± 3.20	36.6 ± 8.76	36.9 ± 6.45

平均値 ± 標準誤差（n = 3）、単位：μg eq/g wet tissue 又は μg eq/mL blood
全測定時間において、腎臓、肺、脳、脂肪組織、心臓、脾臓、筋肉及び皮膚で放射能は未検出
資料番号［4.2.2.3-1］Table 5 改編

2.6.4.4.4　*In vitro* イヌ血漿におけるタンパク結合

雑種イヌ（n = 3）の血漿中に ^{14}C 標識 CDCA を添加し、37°C で 14 時間平衡透析した試料の放射能濃度を測定して算出した血漿タンパク結合率は、98.0%であった [4)]。

資料番号［4.2.2.3-2］

2.6.4.4.5　*In vitro* ヒト血清アルブミンとのタンパク結合

ヒト血清アルブミン 400 μmol/L に CDCA 1 μmol/L 及び標識 CDCA 50000 dpm を添加し、37°C で 36 時間平衡透析した試料の放射能濃度を測定して算出した血清タンパク結合率は、98.5%であった（n = 3）[6)]。

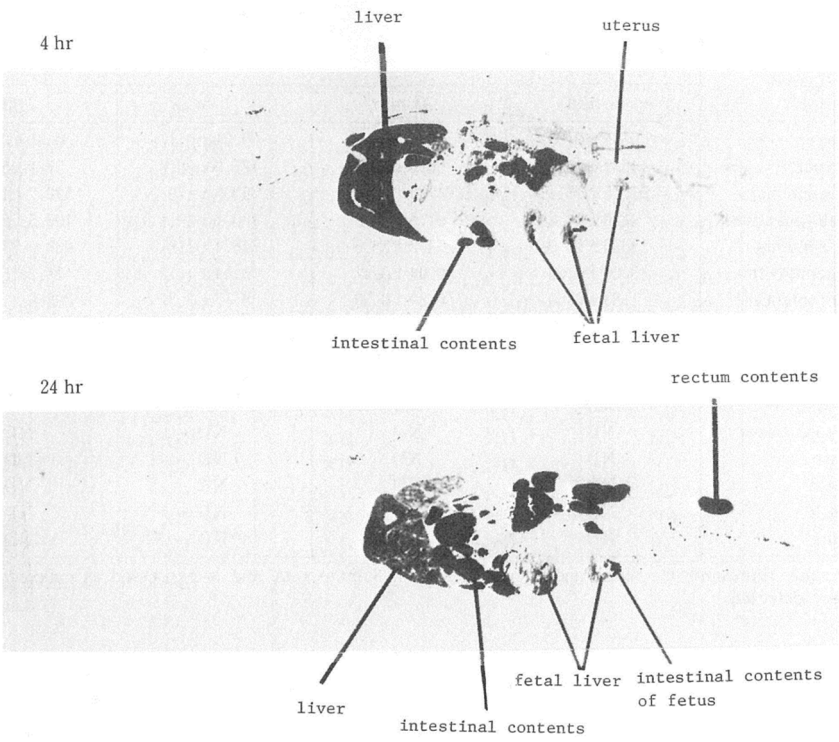
資料番号［4.2.2.3-3］

2.6.4.4.6　妊娠ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィー

Wistar 系妊娠ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与 4、24 及び 168 時間後の組織分布を全身オートラジオグラフィーにより評価した。

投与 4 時間後には、母体及び胎仔ともに消化管内容物及び肝臓に高い放射能が存在し、子宮、腎臓、肺及び胎盤でも放射能が認められた。投与 24 時間後には、母体及び胎仔の消化管内容物及び肝臓で放射能が存在し、子宮でも放射能が認められた。投与 168 時間後には、母体及び胎仔ともに放射能は検出されなかった［図 2.6.4-6］[2)]。

図 2.6.4-6　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの全身オートラジオグラム



（例数不明）投与 168 時間後の全身オートラジオグラムの記載なし
資料番号［4.2.2.3-1］Fig. 6 改編

2.6.4.4.7　*In vitro* イヌ血球移行

雑種イヌ（例数不明）から採取した血液 5 mL に ^{14}C 標識 CDCA（濃度不明）を添加し、37°C で 20 秒、15、30 及び 50 分間インキュベーションしたとき、血液-血漿中放射能濃度比（Rb 値）はほぼ一定であり、平均で 0.521 であった。また、Rb 値及びヘマトクリット値（0.526）から算出した血球移行率は 9.0%であった [4)]。

資料番号［4.2.2.3-2］

2.6.4.5　代謝

2.6.4.5.1　ラットに単回又は反復経口投与したときの肝臓及び小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比

Wistar 系雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与、又は同系ラットに CDCA 30 mg/kg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与して得られた肝臓及び小腸内容物抽出物を TLC で分離し、タウリン抱合体、グリシン抱合体及び遊離酸画分の放射能濃度を測定した。

単回投与時の肝臓及び小腸内容物抽出物から得られた胆汁酸は 90%以上が抱合型として存在し、大部分がタウリン抱合型であった［表 2.6.4-11］。また、反復投与時の肝臓抽出物から得られた胆汁酸の構成比は、いずれの投与方法においても単回投与時と類似していた［表 2.6.4-12］[7)]。

表 2.6.4-11　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの肝臓及び小腸内容物抽出物における胆汁酸の構成比

投与後経過時間（hr）	試料	胆汁酸の構成比（%）		
		タウリン抱合型	グリシン抱合型	遊離型
1	肝臓	87.3 ± 6.81	6.6 ± 3.12	6.1 ± 3.70
	小腸	87.5 ± 1.30	4.9 ± 0.93	7.5 ± 1.59
4	肝臓	95.4 ± 1.28	2.5 ± 1.21	2.2 ± 0.46
	小腸	90.6 ± 1.77	5.3 ± 1.40	4.1 ± 1.56
8	肝臓	95.3 ± 0.53	3.5 ± 0.17	1.2 ± 1.09
	小腸	88.0 ± 2.58	6.0 ± 1.98	5.9 ± 2.03
24	肝臓	93.3 ± 2.80	5.0 ± 1.91	1.7 ± 0.92
	小腸	89.1 ± 1.02	7.8 ± 1.70	3.1 ± 0.84
72	肝臓	92.7 ± 1.50	2.1 ± 0.08	5.2 ± 1.58
	小腸	88.1 ± 2.67	6.8 ± 0.95	5.1 ± 1.72

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
資料番号［4.2.2.4-1］Table 1 改編

表 2.6.4-12　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与又は CDCA 30 mg/kg を 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの肝臓抽出物における胆汁酸の構成比

最終投与後経過時間（hr）	投与方法*	胆汁酸の構成比（%）		
		タウリン抱合型	グリシン抱合型	遊離型
1	方法 1	88.2 ± 1.62	6.3 ± 0.67	5.5 ± 0.96
	方法 2	92.1 ± 0.66	4.1 ± 0.25	3.9 ± 0.43
4	方法 1	88.3 ± 1.93	5.1 ± 1.18	6.5 ± 0.77
	方法 2	89.1 ± 1.55	4.8 ± 0.93	6.0 ± 1.01
8	方法 1	86.3 ± 0.58	8.6 ± 0.23	5.1 ± 0.65
	方法 2	88.3 ± 1.23	6.4 ± 1.12	5.3 ± 0.71
24	方法 1	85.4 ± 0.75	8.4 ± 0.54	6.2 ± 0.23
	方法 2	89.5 ± 0.58	6.8 ± 0.12	3.7 ± 0.75
72	方法 1	85.9 ± 1.37	6.6 ± 0.72	7.4 ± 0.69
	方法 2	88.2 ± 0.67	5.9 ± 0.09	5.9 ± 0.65

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
* 投与方法 1：^{14}C 標識 CDCA 21 日間反復経口投与
　投与方法 2：CDCA 20 日間反復経口投与後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 単回経口投与
資料番号［4.2.2.4-1］Table 5 改編

2.6.4.5.2　ラットに単回又は反復経口投与したときの加水分解後の小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比

Wistar 系雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与、又は同系ラットに CDCA 30 mg/kg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与して得られた小腸内容物抽出物を加水分解し、得られた遊離型胆汁酸を TLC で分離し、各成分の放射能濃度を測定した。

単回投与時の小腸内容物抽出物から得られた胆汁酸は、MCA、HDCA 及び CDCA であり、LCA 及び MDCA は認められなかった。胆汁酸における CDCA 比率は時間経過とともに低下し、代わって MCA 及び HDCA 比率が上昇した［表 2.6.4-13］。また、反復投与時の小腸内容物抽出物から得られた胆汁酸の種類は単回投与時と同様であった。反復投与時では最終投与直後から MCA 又は HDCA 比率は高値を示したが、時間経過に伴い単回投与時の比率と類似した［表 2.6.4-14］[7)]。

表 2.6.4-13 ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの加水分解後の小腸内容物抽出物における胆汁酸の構成比

投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）		
	MCA	HDCA	CDCA
1	3.8 ± 0.36	-	96.2 ± 0.36
4	16.4 ± 3.31	-	83.6 ± 3.31
8	18.5 ± 1.92	1.6 ± 0.23	79.9 ± 1.90
24	35.6 ± 3.88	39.5 ± 2.40	25.4 ± 1.63
72	30.3 ± 4.33	54.7 ± 2.34	15.1 ± 1.99

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
- : データなし
資料番号［4.2.2.4-1］Table 2 改編

表 2.6.4-14 ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与又は CDCA 30 mg/kg を 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの加水分解後の小腸内容物抽出物における胆汁酸の構成比

最終投与後経過時間（hr）	投与方法*	胆汁酸の構成比（%）		
		MCA	HDCA	CDCA
1	方法 1	18.5 ± 2.40	22.1 ± 1.04	59.5 ± 1.43
	方法 2	32.8 ± 1.61	-	67.2 ± 1.61
4	方法 1	35.3 ± 5.93	10.7 ± 1.79	54.0 ± 4.20
	方法 2	35.3 ± 2.49	2.4 ± 0.19	62.2 ± 2.31
8	方法 1	23.0 ± 0.75	25.9 ± 4.20	51.1 ± 4.67
	方法 2	19.7 ± 4.10	14.5 ± 3.31	65.8 ± 1.33
24	方法 1	23.5 ± 3.07	17.2 ± 6.83	59.3 ± 8.41
	方法 2	39.1 ± 5.12	37.6 ± 6.27	23.4 ± 1.17
72	方法 1	37.8 ± 5.93	26.5 ± 14.2	35.7 ± 8.31
	方法 2	25.6 ± 4.33	49.3 ± 1.73	25.1 ± 1.72

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
- : データなし
* 投与方法 1 : ^{14}C 標識 CDCA 21 日間反復経口投与
投与方法 2 : CDCA 20 日間反復経口投与後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 単回経口投与
資料番号［4.2.2.4-1］Table 6 改編

2.6.4.5.3 ラットに単回又は反復経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物中の胆汁酸構成比

Wistar 系雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は 1 日 1 回 21 日間反復経口投与、又は同系ラットに CDCA 30 mg/kg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与して得られた大腸内容物及び糞抽出物を TLC で分離し、各成分の放射能濃度を測定した。

単回投与時の大腸内容物及び糞抽出物から得られた胆汁酸は 80%以上が遊離型であり、主に CDCA、MCA、HDCA 及び LCA の 4 種であった。両抽出物における投与初日の LCA 比率は約 56%であったが、投与 3 日後には 10%程度まで低下した。投与 7 日後までに糞中排泄された胆汁酸における CDCA 比率は約 16%であり、MCA 及び HDCA の合計は約 57%であった［表 2.6.4-15］。また、反復投与時の大腸内容物及び糞抽出物から得られた胆汁酸の種類は単回投与時と同様であった。標識体を反復投与したとき、最終投与直後から MCA 又は HDCA 比率は高値を、LCA は低値を示したが、時間経過に伴い単回投与時の比率と類似した［表 2.6.4-16］[7)]。

表 2.6.4-15　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物における胆汁酸の構成比

1）　大腸内容物抽出物

投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）				
	抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	LCA
4	19.6 ± 3.4	6.4 ± 0.4	-	17.4 ± 6.5	56.6 ± 6.0
8	7.6 ± 1.7	9.9 ± 1.5	5.6 ± 2.2	21.3 ± 9.5	55.6 ± 9.2
24	7.1 ± 2.8	46.1 ± 9.6	9.9 ± 1.0	16.8 ± 5.2	19.8 ± 6.5
72	3.1 ± 0.2	25.2 ± 8.5	41.3 ± 4.8	20.0 ± 4.8	10.5 ± 2.8

2）　糞抽出物

投与後経過時間（day）	胆汁酸の構成比（%）				
	抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	LCA
0 - 1	6.0 ± 0.8	10.2 ± 0.9	11.8 ± 4.1	15.6 ± 1.9	56.3 ± 6.1
1 - 2	9.7 ± 3.0	20.5 ± 5.3	23.4 ± 2.9	28.8 ± 5.2	17.7 ± 3.7
2 - 3	11.2 ± 2.5	26.6 ± 7.1	24.3 ± 3.5	28.9 ± 6.0	9.0 ± 0.8
0 - 7	7.4 ± 1.0	37.0 ± 5.0	20.1 ± 3.4	16.4 ± 5.0	20.1 ± 4.9

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
- : データなし
資料番号［4.2.2.4-1］Table 3, 4 改編

表 2.6.4-16 ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を 21 日間反復経口投与又は CDCA 30 mg/kg を 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物における胆汁酸の構成比

1） 大腸内容物抽出物

最終投与後経過時間（hr）	投与方法*	胆汁酸の構成比（%）				
		抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	LCA
1	方法 1	2.6 ± 1.0	33.4 ± 14.2	39.5 ± 9.2	7.9 ± 0.7	16.5 ± 4.7
	方法 2	-	-	-	-	-
4	方法 1	7.1 ± 1.7	47.1 ± 5.1	22.5 ± 7.8	8.0 ± 2.1	15.3 ± 3.2
	方法 2	3.0 ± 0.1	20.4 ± 4.0	7.5 ± 1.5	23.5 ± 6.9	45.7 ± 9.5
8	方法 1	2.2 ± 0.1	33.3 ± 5.4	29.0 ± 3.5	11.3 ± 1.0	24.1 ± 2.9
	方法 2	2.6 ± 0.3	20.0 ± 1.8	15.6 ± 3.1	13.8 ± 3.9	48.1 ± 2.9
24	方法 1	2.7 ± 0.2	33.8 ± 3.1	26.0 ± 3.1	9.7 ± 1.6	27.8 ± 4.4
	方法 2	2.3 ± 0.9	27.4 ± 1.5	20.1 ± 9.8	34.9 ± 0.7	15.3 ± 6.8
72	方法 1	2.4 ± 0.1	47.4 ± 8.9	30.5 ± 6.0	8.5 ± 1.7	11.1 ± 1.9
	方法 2	1.8 ± 0.1	36.5 ± 0.4	20.1 ± 0.5	25.3 ± 0.2	16.4 ± 0.5

2） 糞抽出物

最終投与後経過時間（day）	投与方法*	胆汁酸の構成比（%）				
		抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	LCA
0 - 1	方法 1	4.9 ± 0.9	37.3 ± 7.5	20.2 ± 3.5	21.1 ± 4.1	16.4 ± 4.6
	方法 2	3.5 ± 0.1	8.1 ± 0.2	28.9 ± 3.0	19.4 ± 1.2	40.1 ± 3.5
1 - 2	方法 1	5.1 ± 0.6	46.8 ± 1.8	21.3 ± 0.8	15.3 ± 1.3	11.5 ± 2.1
	方法 2	3.6 ± 0.4	22.8 ± 8.9	39.0 ± 7.4	20.9 ± 2.6	13.7 ± 0.6
2 - 3	方法 1	4.3 ± 0.2	58.8 ± 5.1	17.8 ± 2.9	12.9 ± 1.8	6.4 ± 0.6
	方法 2	3.1 ± 0.6	26.8 ± 12.1	41.2 ± 12.0	22.3 ± 11.0	6.5 ± 0.3

平均値 ± 標準誤差（n = 3）

- : データなし

* 投与方法 1 : ^{14}C 標識 CDCA 21 日間反復経口投与

投与方法 2 : CDCA 20 日間反復経口投与後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 単回経口投与

資料番号［4.2.2.4-1］Table 7, 8 改編

2.6.4.5.4 ラットに単回経口投与したときの肝臓、胆汁、小腸内容物、大腸内容物及び糞抽出物中の代謝物

Wistar 系雌性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与して得られた肝臓、胆汁及び小腸内容物の加水分解物、又は大腸内容物及び糞抽出物を TLC で分離し、各成分の放射能濃度を測定した。

肝臓及び小腸内容物抽出物から得られた胆汁酸は CDCA、MCA 及び HDCA であり、胆汁抽出物から得られた胆汁酸は CDCA 及び MCA であった。また、大腸内容物及び糞抽出物か

ら得られた胆汁酸は CDCA、MCA、HDCA、LCA 及び Keto-bile acid であった［表 2.6.4-17］[3)]。

表 2.6.4-17　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの肝臓、胆汁、小腸内容物、大腸内容物及び糞抽出物における胆汁酸の構成比

1）肝臓抽出物

投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）		
	MCA	HDCA	CDCA
1	0	0	100
4	0	0	100
8	24.2 ± 2.5	1.20 ± 1.20	74.6 ± 3.1
24	45.7 ± 13.8	6.90 ± 4.60	47.4 ± 9.6
48	72.8 ± 6.9	27.0 ± 7.10	0.24 ± 0.24

2）胆汁抽出物

投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）	
	MCA	CDCA
0-1	8.07 ± 1.18	91.9 ± 1.18
1-4	11.2 ± 3.33	88.8 ± 3.33
4-8	27.1 ± 2.34	72.9 ± 2.34
8-24	37.4 ± 9.40	62.6 ± 9.40
24-48	46.4 ± 10.5	53.6 ± 10.5

3）小腸内容物抽出物

投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）		
	MCA	HDCA	CDCA
0.5	2.1 ± 1.1	0	97.9 ± 1.1
1	5.6 ± 1.9	0	94.4 ± 1.9
4	17.9 ± 0.8	0	82.1 ± 0.8
8	26.4 ± 9.3	0.9 ± 0.5	72.8 ± 9.2
24	45.8 ± 3.0	2.5 ± 1.5	51.7 ± 3.7
72	34.9 ± 18.4	33.2 ± 10.3	32.0 ± 16.9

4）大腸内容物抽出物

投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）					
	抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	Keto-bile acid*	LCA
4	15.7 ± 4.52	10.6 ± 3.27	0.77 ± 0.39	13.6 ± 8.99	0.83 ± 0.41	58.5 ± 15.8
8	5.33 ± 0.67	8.57 ± 2.45	5.97 ± 3.07	3.67 ± 0.58	1.30 ± 0.69	75.1 ± 5.92
24	13.6 ± 5.58	25.6 ± 5.75	18.0 ± 8.82	7.37 ± 4.22	0.90 ± 0.90	34.6 ± 5.59
72	0.43 ± 0.43	42.9 ± 16.1	49.5 ± 13.6	4.50 ± 1.27	2.43 ± 2.04	0.23 ± 0.23

表 2.6.4-17　ラットに 14C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの肝臓、胆汁、小腸内容物、大腸内容物及び糞抽出物における胆汁酸の構成比（続き）

5）糞抽出物

投与後経過時間（day）	胆汁酸の構成比（%）					
	抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	Keto-bile acid*	LCA
0-1	2.73 ± 1.44	15.6 ± 5.67	1.70 ± 0.85	2.90 ± 1.65	3.07 ± 3.07	74.0 ± 2.20
1-2	0	28.0 ± 13.8	13.3 ± 8.15	7.33 ± 4.19	10.5 ± 9.17	40.9 ± 27.5
2-3	0.45 ± 0.43	41.2 ± 4.70	24.2 ± 5.25	7.25 ± 7.25	25.8 ± 16.5	1.20 ± 1.20

平均値 ± 標準誤差（n = 3）

* Keto-bile acid：monohydroxy-monoketo bile acid

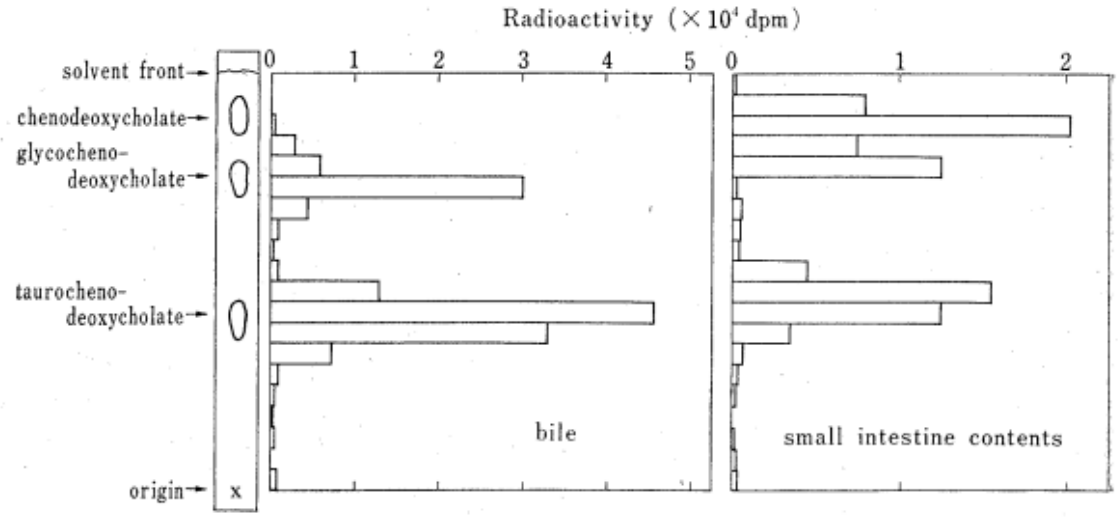
資料番号［4.2.2.4-2］Table 3, 4, 5, 6, 7 改編

2.6.4.5.5　ハムスターに単回経口投与したときの胆汁及び小腸内容物抽出物中の代謝物

雄性ゴールデンハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与して 24 時間後に得られた胆汁及び小腸内容物抽出物を TLC で分離した試料、又は加水分解後に TLC で分離した試料の放射能濃度を測定した。

TLC で分離した試料からは代謝物として TCDCA 及び GCDCA が検出され、その存在比は胆汁及び小腸内容物ともにおよそ 2:1 であった［図 2.6.4-7］。一方、加水分解後に TLC で分離した試料からは、CDCA のみ検出された [7)]。

図 2.6.4-7　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁及び小腸内容物抽出物における胆汁酸のラジオクロマトグラム



（例数不明）

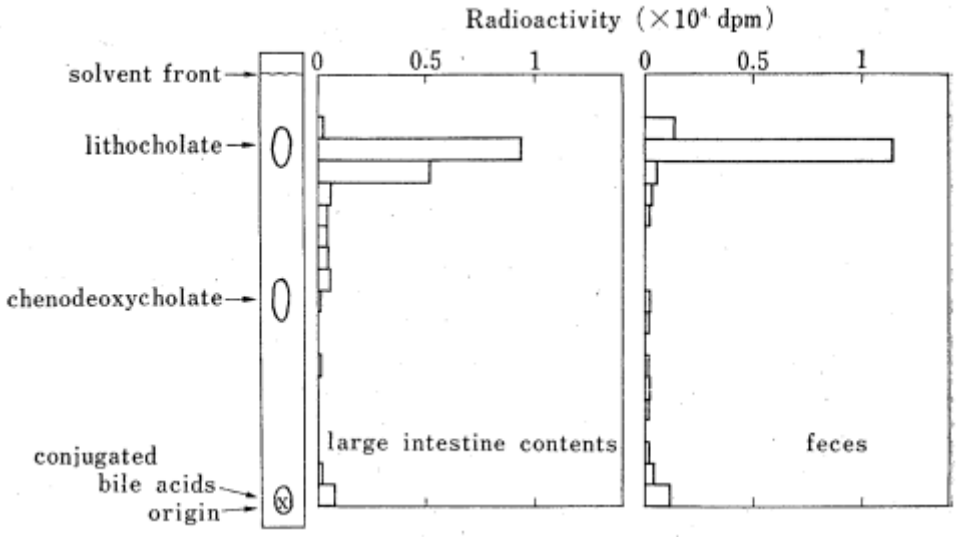
資料番号［4.2.2.4-1］Fig. 2 改編

2.6.4.5.6　ハムスターに単回経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物中の代謝物

雄性ゴールデンハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与して 8 時間後に得られた大腸内容物及び投与後 1 日間の糞抽出物を TLC で分離し、放射能濃度を測定した。

大腸内容物及び糞抽出物に抱合型胆汁酸及び CDCA はほぼ検出されず、LCA が大部分を占めていた［図 2.6.4-8］[7)]。

図 2.6.4-8　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物における胆汁酸のラジオクロマトグラム



（例数不明）
資料番号［4.2.2.4-1］Fig. 3 改編

2.6.4.5.7　ハムスターに単回経口投与したときの小腸内容物抽出物中の標識胆汁酸の比率

雄性ゴールデンハムスターに ^{3}H , ^{14}C 標識（[7β-^{3}H, 24-^{14}C]）CDCA 30 mg/kg を単回経口投与して 4 及び 24 時間後に得られた小腸内容物を加水分解し、TLC で単離した CDCA の放射能濃度を測定した。$^{3}H/^{14}C$ 比に基づき ^{3}H 残存率を算出したところ、経時的に低下していた［表 2.6.4-18］[7)]。

表 2.6.4-18　ハムスターに ^{3}H , ^{14}C 標識（[7β-^{3}H, 24-^{14}C]）CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの小腸内容物を加水分解後の標識 CDCA の $^{3}H/^{14}C$ 比及び ^{3}H 残存率

	投与後経過時間（hr）	$^{3}H/^{14}C$	^{3}H 残存率（%）*
投与液		26.0	100.0
小腸内容物	4	19.5	75.0
	24	6.4	24.6

（例数不明）
*：投与液中の $^{3}H/^{14}C$ に対する割合
資料番号［4.2.2.4-1］Table 10 改編

2.6.4.5.8　ウサギに単回大腸内投与したときの胆汁及び糞抽出物中の胆汁酸の構成比

雌性ウサギの総胆管にシリコンチューブをカニュレーションし、縫合直前に ^{14}C 標識 CDCA 10 又は 30 mg/kg、又は ^{14}C 標識 LCA 10 mg/kg を単回大腸内投与した。投与後 24 時間までに排泄された胆汁及び糞を採取し、糞抽出物及びアルカリ加水分解した胆汁抽出物を TLC で分離した後、放射能濃度を測定した。

LCA 投与後の胆汁及び糞中に検出された胆汁酸は LCA のみであった。CDCA 投与後の胆汁中には CDCA 及び LCA が排泄されたが、糞中では胆汁酸の大部分が LCA であった［表 2.6.4-19］[7)]。

表 2.6.4-19　ウサギに ^{14}C 標識 CDCA 10 又は 30 mg/kg、又は ^{14}C 標識 LCA 10 mg/kg を単回大腸内投与したときの投与後 24 時間以内の胆汁・糞抽出物における胆汁酸の構成比

投与物質	投与量（mg/kg）	試料	胆汁酸の構成比（% of total）	
			CDCA	LCA
LCA	10	胆汁	-	100.0
		糞	-	100.0
CDCA	10	胆汁	56.6	43.4
		糞	0.6	99.4
	30	胆汁	83.4	16.6
		糞	1.1	98.9

（例数不明）
-：データなし
資料番号［4.2.2.4-1］Table 11 改編

2.6.4.5.9　サルに単回経口投与したときの糞中代謝物

0.16% CDCA 含有食を 17 週間与えた雌雄リスザルに ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mol/body を単回経口投与した後、CDCA 含有食を与え続けながら投与後 10 日間にわたり糞を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 3 日間の糞中からは、未変化体以外に主に 3α-hydroxy-7-keto-5β-cholanic acid、LCA、iso-LCA 及び 3-keto-5β-cholanic acid が検出された［表 2.6.4-20］[8)]。

表 2.6.4-20　サルに ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mol/body を単回経口投与したときの投与後 3 日間の糞中胆汁酸の構成比

未変化体又は代謝物	構成比（% of dose）
CDCA	51.8 ± 4.5
3α-7-Keto*	21.0 ± 3.7
LCA	6.8 ± 1.8
Iso-LCA	1.0 ± 0.3
3-Keto**	4.4 ± 1.2
その他	0.6 ± 0.1

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
*3α-7-Keto：3α-hydroxy-7-keto-5β-cholanic acid
**3-Keto：3-keto-5β-cholanic acid
資料番号［4.2.2.4-3］Table 3 改編

2.6.4.5.10　ラット腸内細菌による MCA の代謝

Wistar 系雄性ラットの糞懸濁液と ^{14}C 標識 MCA の Na 塩 1.3 mg を 37°C で 24 時間インキュベーションした後、エーテル抽出により放射能の 98%を回収した。その後、TLC と再結晶法を行い、主代謝物を同定したところ、HDCA であった（例数不明）[7)]。

資料番号［4.2.2.4-1］

2.6.4.5.11　ラット腸内細菌による代謝

ラット（性別不明）の糞と ^{14}C 標識 CDCA 100 μmol/L を 37°C、72 時間嫌気性条件下でインキュベーションした後、TLC-オートラジオグラフィーにより代謝物を同定したところ、LCA が生成された（例数不明）[9)]。

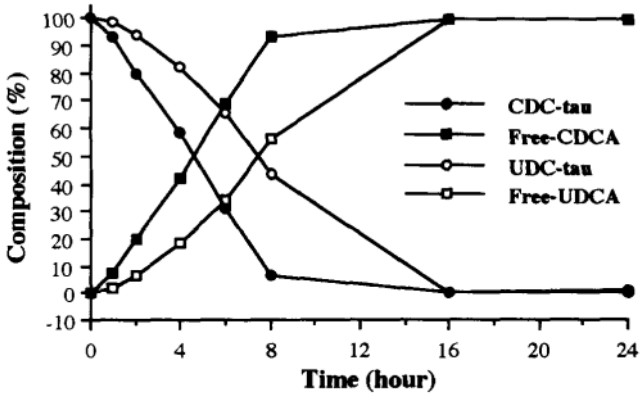
資料番号［4.2.2.4-4］

2.6.4.5.12　ハムスター腸内細菌による TCDCA の代謝

雄性ゴールデンハムスターの糞懸濁液と ^{14}C 標識 TCDCA 50 μg/mL を 37°C、24 時間嫌気性条件下でインキュベーションし、経時的に採取した試料を TLC で分離した後、放射能濃度を測定した。

腸内細菌による TCDCA の加水分解を検討したところ、インキュベーション 8 時間後には TCDCA のほとんどが脱抱合され、CDCA が生成された［図 2.6.4-9］[10)]。

図 2.6.4-9　ハムスターの腸内細菌による TCDCA 脱抱合化の経時的変化



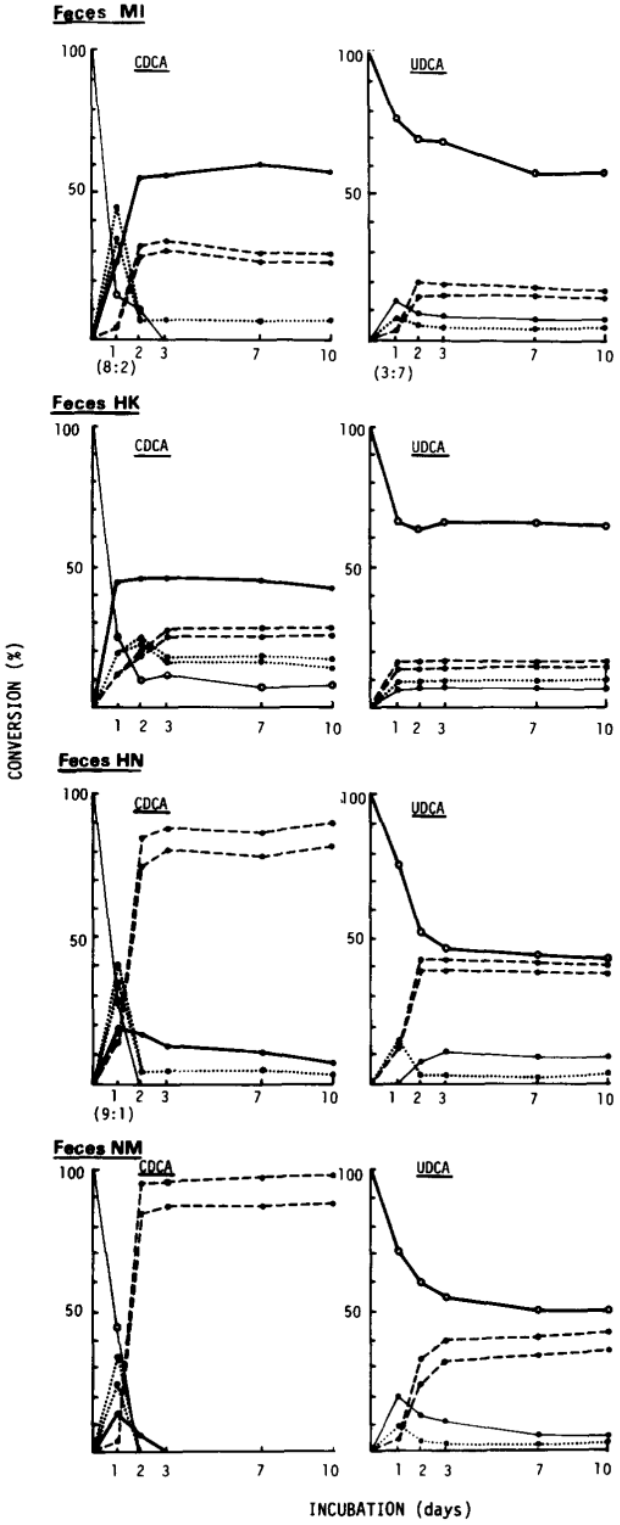
（例数不明）
TCDCA：CDC-tau
資料番号［4.2.2.4-5］Fig. 4 改編

2.6.4.5.13　ヒト腸内細菌による代謝

健康成人男性の糞便懸濁液と CDCA 又は UDCA（いずれも 200 μmol/L）を嫌気性条件下で 10 日間インキュベーションした試料、また糞便懸濁液と CDCA、UDCA 又は 7-keto-LCA（いずれも 200 μmol/L）を嫌気性条件下で 70 時間インキュベーションした試料より各胆汁酸の構成比を算出した。

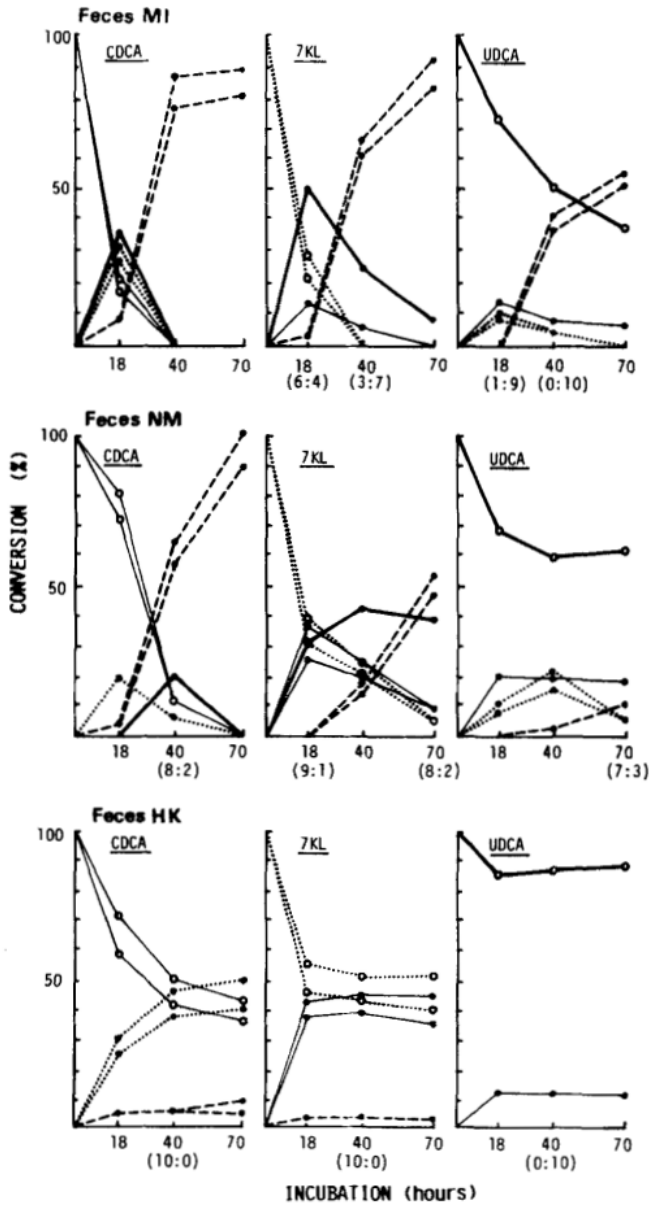
CDCA から UDCA、LCA 及び 7-keto-LCA が生成され、UDCA から CDCA、LCA 及び 7-keto-LCA が生成され、LCA の生成量には個体差が認められた［図 2.6.4-10］。また、7-keto-LCA から LCA、UDCA 及び CDCA が生成された［図 2.6.4-11］[11)]。

図 2.6.4-10　ヒトの糞便懸濁液と CDCA 又は UDCA（いずれも 200 μmol/L）を嫌気性条件下で 10 日間インキュベーションしたときの代謝物構成比の推移



(——) : CDCA、(▬▬) : UDCA、(━ ━ ･) : LCA、(･･････) : 7-keto-LCA
資料番号［4.2.2.4-6］Fig. 1 改編

図 2.6.4-11　ヒトの糞便懸濁液と CDCA、UDCA 又は 7-keto-LCA（いずれも 200 μmol/L）を嫌気性条件下で 70 時間インキュベーションしたときの代謝物構成比の推移



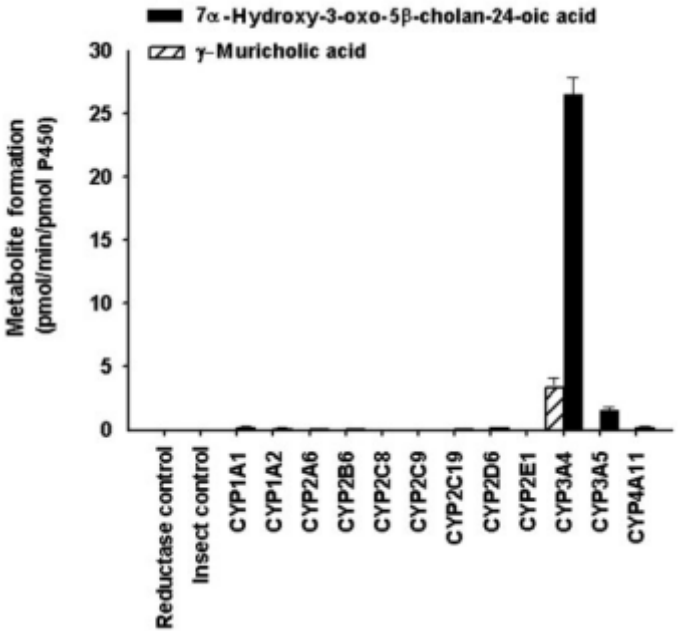
(——) : CDCA、(▬▬) : UDCA、(ー ー ・) : LCA、(▪▪▪▪▪▪) : 7-keto-LCA
資料番号［4.2.2.4-6］Fig. 4 改編

2.6.4.5.14　ヒト組換え P450 酵素による代謝

12 種のヒト組換え P450 酵素（CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5 及び 4A11）と CDCA 500 μmol/L を 37°C で 30 分間インキュベーションして得られた代謝生成物濃度を測定し、その生成速度を算出した。

CDCA から 7α-hydroxy-3-oxo-5β-cholan-24-oic acid への変換を最も触媒する酵素は CYP3A4 であり、CYP3A5 及び他のいくつかの P450 酵素による 7α-hydroxy-3-oxo-5β-cholan-24-oic acid の生成速度は極めて低かった。また、MCA の生成に寄与する CYP 分子種は CYP3A4 のみであった［図 2.6.4-12］[12)]。

図 2.6.4-12　12 種のヒト組換え P450 酵素による CDCA 代謝物生成速度の比較



平均値 ± 標準誤差（n = 3）
資料番号［4.2.2.4-7］Fig. 5 改編

2.6.4.5.15　ヒト組換え SULT による代謝

11 種のヒト組換え SULT（SULT1A1, 1A2, 1A3, 1B2, 1C2, 1C4, 1E1, 2A1, 2B1a, 2B1b 及び 4A1）1 μg、^{35}S 標識 PAPS 14 μmol/L 及び 11 種の胆汁酸（CA、GCA、TCA、ACA、CDCA、GCDCA、TCDCA、DCA、HDCA、UDCA 及び LCA）50 μmol/L を 37°C（pH7.0）で 20 分間インキュベーションした試料を TLC で分離した後、放射能濃度を測定した。また、3 種の胆汁酸（CDCA、GCDCA 及び LCA）で代謝速度を検討した。

SULT 分子種のうち、SULT2A1 でのみ 11 種の胆汁酸に対する硫酸抱合が認められた。

また、CDCA、GCDCA 及び LCA の代謝速度の検討結果から、SULT2A1 による LCA の触媒効率は CDCA 及び GCDCA の約 40 倍であった［表 2.6.4-21］[13)]。

表 2.6.4-21　ヒト組換え SULT2A1 による CDCA、GCDCA 及び LCA の代謝速度の比較

基質	K_m（μmol/L）	V_{max}（nmol/min/mg）	V_{max}/K_m
CDCA	42.30 ± 2.97	3.95 ± 0.17	0.09
GCDCA	36.73 ± 2.47	3.80 ± 0.15	0.10
LCA	8.36 ± 0.39	35.97 ± 1.16	4.30

平均値 ± 標準偏差（n = 3）
資料番号［4.2.2.4-8］Table 3 改編

2.6.4.5.16　ヒトでのアミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性

ヒト肝ホモジネートを遠心分離して得た画分に、^{14}C 標識 CDCA-CoA 200～300 μmol/L 及びタウリン 20 mmol/L 又はグリシン 20 mmol/L を添加して 37°C でインキュベーションした試料のアミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性を測定した。

CDCA のアミノ酸抱合に関与するアミノ酸 *N*-アシル転移酵素は、サイトゾル画分及びペルオキシソーム画分に豊富であった。CDCA-CoA のタウリン及びグリシン抱合反応の V_{max} 値を算出した結果、アミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性はペルオキシソーム画分で高かった［表 2.6.4-22］[14)]。

表 2.6.4-22　ヒト肝ホモジネートサイトゾル及びペルオキシソーム画分による CDCA のアミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性の比較

アミノ酸 *N*-アシル転移酵素		K_m（app.）mol/L	V_{max}（app.）nmol/mg/min
サイトゾル画分	CDCA-CoA + G → G-CDCA	5.0×10^{-3}	8.9
	CDCA-CoA + T → T-CDCA	4.3×10^{-3}	9.3
ペルオキシソーム画分	CDCA-CoA + G → G-CDCA	4.8×10^{-2}	30.3
	CDCA-CoA + T → T-CDCA	5.0×10^{-3}	23.3

平均値（n = 3）
G：グリシン、T：タウリン
資料番号［4.2.2.4-9］Table 4 改編

2.6.4.5.17　各動物種の肝 S9 画分による代謝

男性又は雄性の各動物種（ヒト、チンパンジー、カニクイザル、アカゲザル、ビーグル犬、ゲッチンゲンミニブタ、シリアンハムスター、ニュージーランドウサギ、SD 系ラット、CD-1 マウス及び C57BL/6 マウス）の肝 S9 画分及び ^{2}H 標識 CDCA 20 μmol/L を 37°C で 60 分間インキュベーションし、得られた試料中の代謝物を測定した。

CDCA の硫酸抱合は、ヒト、チンパンジー及びウサギで 14～22%、ハムスター、ミニブタ及びアカゲザルで 5～8%、他の動物種では 3%未満であった。アミド化は、ミニブタ及びカニクイザルで 68～73%と高く、イヌ及びラットでは 22～26%と低かった。水酸化は、ラット

で 70%と最も高く、続いてマウス、イヌで 39～49%、ヒトでは 12%と最も低かった。グルクロン酸抱合は、イヌで 27%を示したが、その他の動物種では 3%未満であった。グルタチオン抱合は、全ての動物種で 5%未満とマイナーな代謝経路であった［表 2.6.4-23］[15)]。

表 2.6.4-23　各動物種の肝 S9 画分による CDCA 代謝

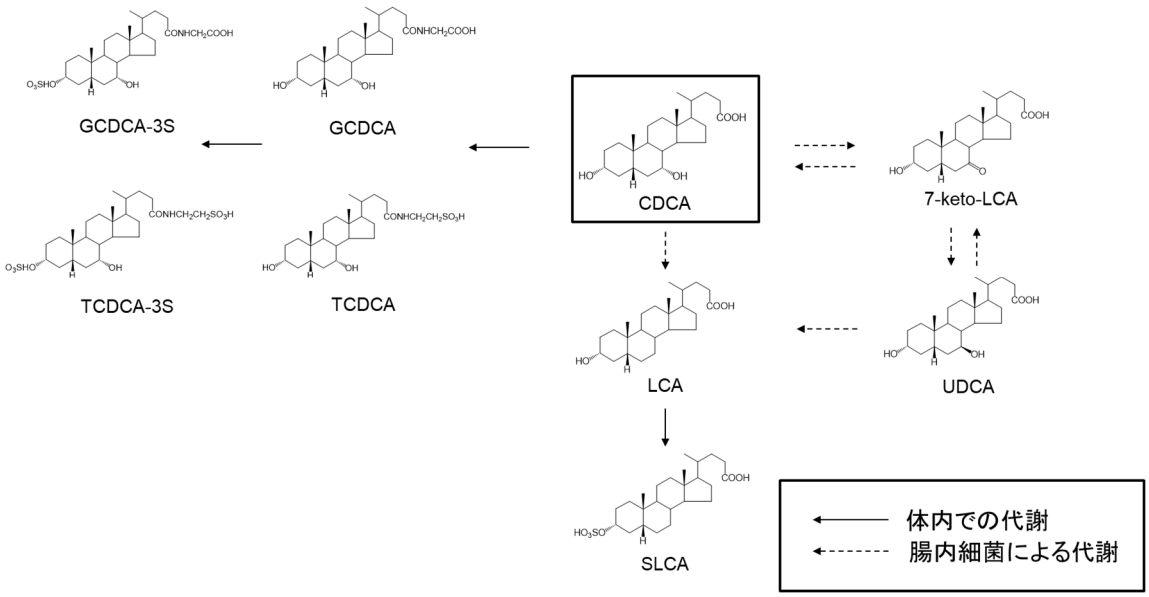
動物種	硫酸抱合 (%)	アミド化		水酸化 (%)	グルクロン酸抱合 (%)	グルタチオン抱合 (%)
		グリシン (%)	タウリン (%)			
ヒト	22	24	40	12	1.1	0.6
チンパンジー	14	17	44	22	1.9	1
カニクイザル	2.1	35	38	24	0.8	0.4
アカゲザル	5.4	31	34	26	1.5	1.4
ビーグル犬	0.0	2.7	19	48	27	3.3
ゲッチンゲンミニブタ	5.7	65	3.1	25	0.5	0.2
シリアンハムスター	7.5	32	28	31	1.5	0.8
ニュージーランドウサギ	14	62	2.4	20	2.9	0.0
SD 系ラット	1.3	1.0	25	70	1.6	0.6
CD-1 マウス	0.0	0.5	50	49	0.7	0.4
C57BL/6 マウス	0.0	0.5	59	39	0.8	0.4

平均値（n = 5 以上）
資料番号［4.2.2.4-10］Table 3 改編

2.6.4.5.18　推定代謝経路

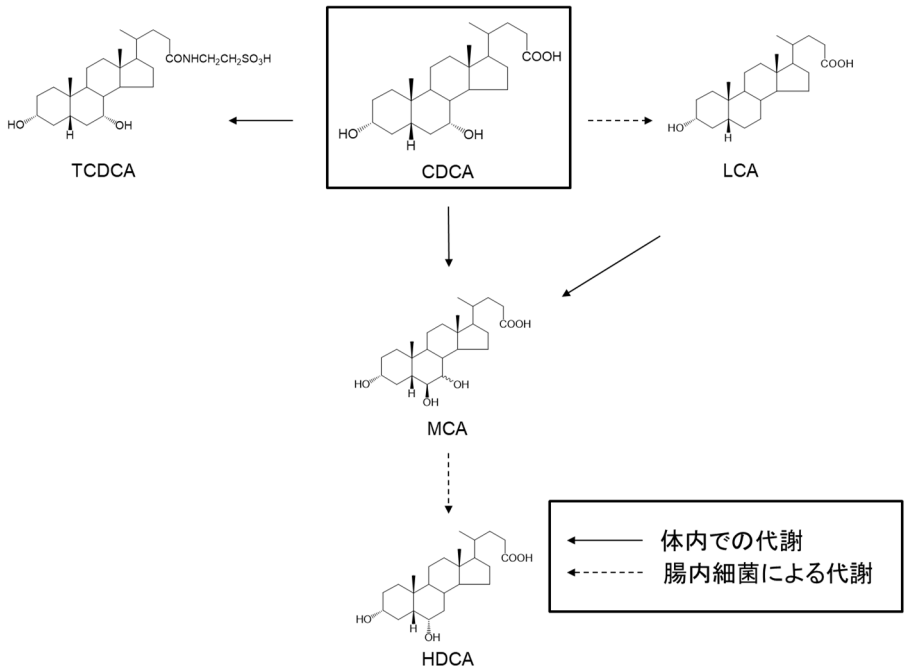
ヒト及びラットにおける CDCA の推定代謝経路をそれぞれ［図 2.6.4-13］[11), 13)-15)]及び［図 2.6.4-14］[7), 9), 15)] に示す。

図 2.6.4-13　ヒトにおける CDCA の推定代謝経路



S：硫酸抱合

図 2.6.4-14　ラットにおける CDCA の推定代謝経路



2.6.4.5.19　ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導

ヒト（女性）初代培養肝細胞に CDCA（50 µmol/L）を添加し、37°C で 48 時間インキュベーションした後、CYP1A2、CYP2C8 及び CYP3A4 の mRNA を次世代シーケンサーにて測定した。

CDCA 処置により、CYP1A2、CYP2C8 及び CYP3A4 の各 mRNA 発現レベルは有意に低下し、その低下率はそれぞれ 74%、67%及び 70%であった［表 2.6.4-24］[16)]。

表 2.6.4-24　48 時間インキュベーション後のヒト初代培養肝細胞における薬物代謝酵素の遺伝子発現に及ぼす CDCA の影響

薬物代謝酵素	遺伝子発現比*	*p* 値
CYP1A2	0.26	1.05×10^{-7}
CYP2C8	0.33	8.14×10^{-7}
CYP3A4	0.30	2.055×10^{-13}

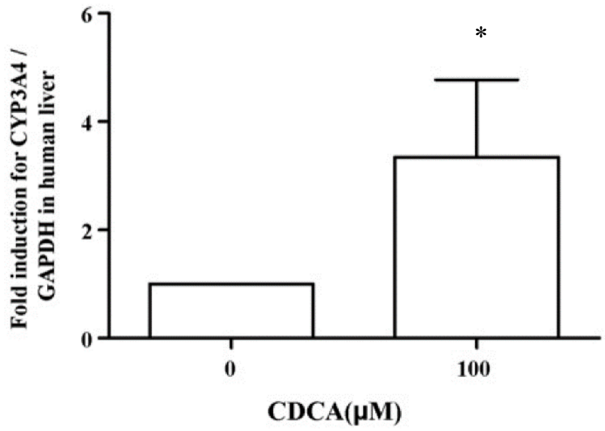
（n = 5）
*ジメチルスルホキシド処置細胞での発現を 1 としたときの比率
資料番号［4.2.2.4-11］Table 2 改編

2.6.4.5.20　ヒト肝スライスを用いた CYP 誘導

ヒト（男性及び女性）肝スライスに CDCA（100 µmol/L）を添加し、37°C で 24 時間インキュベーションした後、CYP3A4 の mRNA を qPCR にて測定した。

CDCA 処置により、CYP3A4 の mRNA 発現レベルは有意に上昇した［図 2.6.4-15］[17)]。

図 2.6.4-15　24 時間インキュベーション後のヒト肝スライスにおける CYP3A4 の遺伝子発現に及ぼす CDCA の影響



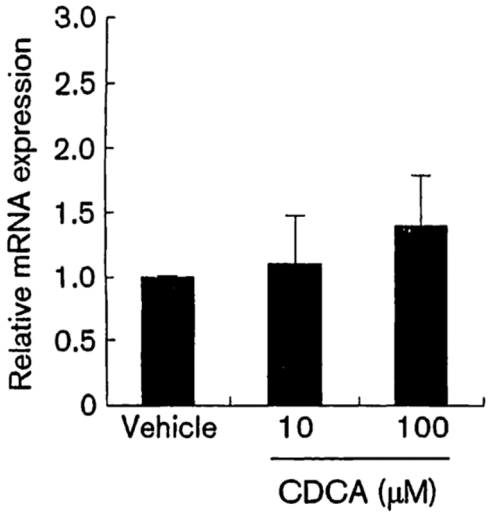
平均値 ± 標準誤差（n = 5）
* : $p < 0.05$ vs コントロール（Mann–Whitney U-test）
資料番号［4.2.2.4-12］Fig. 6 改編

2.6.4.5.21　HepG2 細胞を用いた CYP 誘導

HepG2 細胞に CDCA（10 又は 100 μmol/L）を添加し、37℃ で 24 時間インキュベーションした後、CYP3A4 の mRNA を qPCR にて測定した。

CDCA を 100 μmol/L で処置したとき、CYP3A4 の mRNA 発現レベルは上昇した［図 2.6.4-16］[18)]。

図 2.6.4-16　24 時間インキュベーション後の HepG2 細胞における CYP3A4 の遺伝子発現に及ぼす CDCA の影響



平均値 ± 標準偏差（n = 3）
ヒト 18S リボソーム RNA で補正後、Vehicle（ジメチルスルホキシド 0.1%処置）を 1 としたときの相対値
資料番号［4.2.2.4-13］Fig. 1 改編

2.6.4.6　排泄

2.6.4.6.1　ラットに単回又は反復経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

Wistar 系雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は CDCA 30 mg/kg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 7 日間の尿、糞及び呼気中の放射能濃度を測定し、CDCA の生物学的半減期及び累積排泄率を算出した。

単回投与時の放射能はほぼ糞中へ排泄され、尿中へ排泄された放射能はわずかであった。また、呼気 CO_2 中から放射能は検出されなかった。投与後の経過時間と体内の放射能残存率から算出した CDCA の生物学的半減期は約 2 日であった。反復投与時において、全期間を通して呼気 CO_2 中に放射能は検出されず、尿及び糞中への放射能の排泄速度はほぼ一定であっ

た。反復投与時の尿及び糞中に排泄された放射能は単回投与時と同様であり、最終投与後約 7 日間でほぼ全ての放射能が糞中に排泄された［表 2.6.4-25］[2)]。

表 2.6.4-25　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は 21 日間反復経口投与したときの尿、糞及び呼気中累積排泄率

試料	投与方法	^{14}C 累積排泄率（% of dose）		
		0 – 1 日	0 – 3 日	0 – 7 日
糞	単回	31.5 ± 3.8	73.5 ± 4.8	97.2 ± 1.4
	反復*	18.2 ± 5.1	64.9 ± 7.9	94.8 ± 2.5
尿	単回	0.49 ± 0.06	0.59 ± 0.07	-
	反復*	0.02 ± 0.00	0.07 ± 0.01	-
呼気 CO_2	単回	ND	ND	-
	反復*	ND	ND	-

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
ND：Not detected
-：データなし
*反復：CDCA 20 日間反復経口投与後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 単回経口投与
資料番号［4.2.2.5-1］Table 7 改編

2.6.4.6.2　ラットに単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

Wistar 系雌性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 7 日間の尿、糞及び呼気中の放射能濃度を測定し、累積排泄率を算出した。

糞中排泄率は、投与後 24 時間で投与量の 21.6%、投与後 7 日間で 98.5%であり、ほとんどの放射能は糞中へ排泄された。尿中排泄率は、投与後 24 時間で投与量の 0.08%、投与後 7 日間で 0.42%であった。呼気中への排泄は認められなかった［表 2.6.4-26］[3)]。

表 2.6.4-26　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中累積排泄率

試料	^{14}C 累積排泄率（% of dose）		
	0 – 1 日	0 – 3 日	0 – 7 日
糞	21.6 ± 5.07	74.7 ± 1.71	98.5 ± 0.54
尿	0.08 ± 0.02	0.32 ± 0.12	0.42 ± 0.14
呼気 CO_2	ND	ND	-

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
ND：Not detected
-：データなし
資料番号［4.2.2.5-2］Table 2 改編

2.6.4.6.3　ハムスターに単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

雄性ゴールデンハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 7 日間の尿、糞及び呼気中の放射能濃度を測定し、累積排泄率を算出した。

投与後 7 日間で投与量の 97.5%が糞中へ排泄され、尿中への排泄はわずかであり、呼気 CO_2 中からは検出されなかった。また、生物学的半減期は約 2 日であった［表 2.6.4-27］[2)]。

表 2.6.4-27　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中累積排泄率

試料	^{14}C 累積排泄率（% of dose）		
	0 – 1 日	0 – 3 日	0 – 7 日
糞	24.2 ± 2.5	72.2 ± 2.9	97.5 ± 0.6
尿	0.11 ± 0.06	0.20 ± 0.03	-
呼気 CO_2	ND	ND	-

平均値 ± 標準誤差（n = 3）
ND：Not detected
-：データなし
資料番号［4.2.2.5-1］Table 8 改編

2.6.4.6.4　ハムスターに単回経口投与したときの糞中排泄

雄性ゴールデンハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 1 mg/kg を単回経口投与して得られた糞抽出物を TLC で分離した。各成分の放射能濃度を測定し、糞中排泄率を算出した。投与後 7 日間で投与量の 85～90%が糞中へ排泄され、主な代謝物は LCA であった［表 2.6.4-28］[19)]。

表 2.6.4-28　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 7 日間の未変化体又は代謝物の糞中排泄率

未変化体又は代謝物	排泄率（% of total）
Dehydro-LCA	2.1 - 3.7
Iso-LCA	5.2 - 8.9
LCA	53.1 - 68.2
7-keto-LCA	Trace
CDCA	3.3 - 7.1
Unknown fr-2	2.3 - 3.8
Unknown fr-1	ND

（n = 3）
ND：Not detected
fr：fraction
資料番号［4.2.2.5-3］Table 2 改編

2.6.4.6.5　サルに単回経口投与したときの糞中排泄

0.16% CDCA 含有食を 17 週間与えた雌雄リスザルに ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mol/body を単回経口投与し、その後 CDCA 含有食を与え続けながら投与後 10 日間にわたり糞を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 24 時間で投与量の 63.1～76.1%、投与後 7 日間で投与量の 92.8～99.5%が糞中へ排泄された［表 2.6.4-29］[8)]。

表 2.6.4-29　サルに ^{14}C 標識 CDCA 0.1 mol/body を単回経口投与したときの糞中排泄率

動物 No.	排泄率（% of dose）					
	投与後日数（日）					
	10/24*	1	3	5	7	10
5	43.5	63.1	91.4	94.6	95.8	96.0
6	68.0	70.4	94.6	99.0	99.5	99.7
7	69.1	76.1	89.5	92.1	92.8	92.9

*：10 時間

資料番号［4.2.2.5-4］Table 2 改編

2.6.4.6.6　ウサギに単回大腸内投与したときの胆汁及び糞中排泄

雌性ウサギの総胆管にシリコンチューブをカニュレーションし、縫合直前に ^{14}C 標識 CDCA 10 又は 30 mg/kg を単回大腸内投与した。投与後 24 時間までに排泄された胆汁及び糞を採取し、糞抽出物及びアルカリ加水分解した胆汁抽出物を TLC で分離した後、放射能濃度を測定し、累積排泄率を算出した。

10 又は 30 mg/kg 投与群における投与後 24 時間までの排泄率は、胆汁中で各投与量の 30.0%又は 32.5%であり、糞中で各投与量の 65.4%又は 62.2%であった。投与された放射能の 95%以上が投与後 24 時間以内に排泄された［表 2.6.4-30］[7)]。

表 2.6.4-30　ウサギに ^{14}C 標識 CDCA 10 又は 30 mg/kg を単回大腸内投与したときの投与後 24 時間までの胆汁及び糞中累積排泄率

投与量（mg/kg）	試料	排泄率（% of dose）
10	胆汁	30.0
	糞	65.4
30	胆汁	32.5
	糞	62.2

（例数不明）

資料番号［4.2.2.5-5］Table 11 改編

2.6.4.6.7　ラットに単回経口投与したときの乳汁中排泄

Wistar 系授乳中雌性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間までの乳汁中の放射能濃度を測定した。

乳汁中への排泄はごく微量であった［表 2.6.4-31］[2)]。

表 2.6.4-31　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度

投与後経過時間（hr）	放射能濃度（μg eq/mL）
0.5	0.17 ± 0.03
2	0.58 ± 0.16
4	0.22 ± 0.04
6	0.07 ± 0.02
24	0.10 ± 0.04

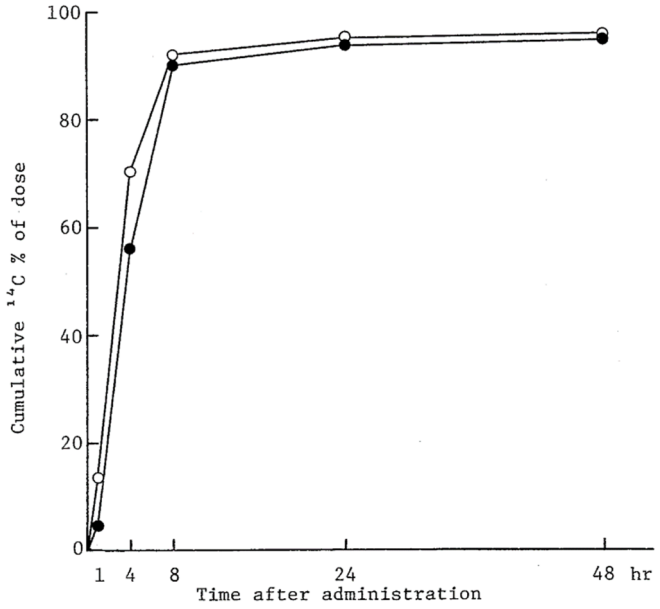
平均値 ± 標準誤差（n = 3）
資料番号［4.2.2.5-1］Table 6 改編

2.6.4.6.8　ラットに単回又は反復経口投与したときの胆汁中排泄

Wistar 系雄性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回又は CDCA 30 mg/kg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与した後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 48 時間までの胆汁中の放射能濃度を測定し、累積排泄率を算出した。

単回投与時の胆汁中排泄率は、投与後 4 時間で投与量の 56.0%、投与後 24 時間で 93.7%であった。反復投与時の胆汁中排泄率及びその推移は単回投与時とほぼ同様の結果であった［図 2.6.4-17］[2)]。

図 2.6.4-17　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を経口投与したときの胆汁中累積排泄率

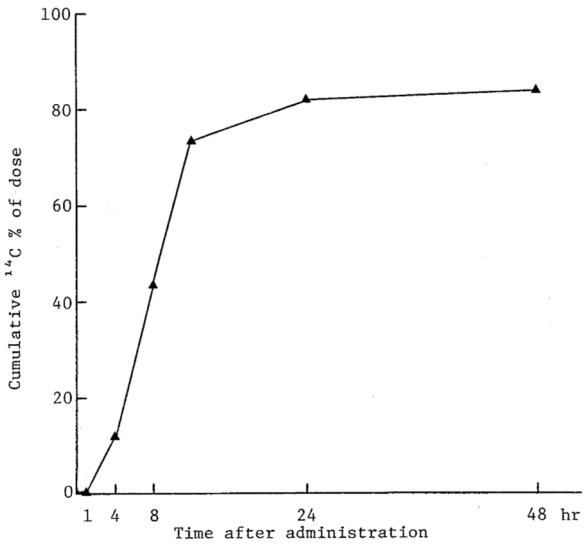


平均値（n = 3）
●：単回経口投与
○：21 日間反復経口投与
資料番号［4.2.2.5-1］Fig. 7 改編

また、総胆管にカニュレーションを施した Wistar 系雄性ラット及び十二指腸上部にカニュレーションを施したラットを用い、前者の胆管カニューレの先を後者の十二指腸上部に挿入固定した。前者に ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したとき、後者から経時的に採取した胆汁の放射能濃度を測定し、48 時間の累積排泄率を算出した。

胆汁中排泄率は、投与後 4 時間で投与量の 11.7%、投与後 24 時間で 81.7%であった。この結果から算出した経口投与時の CDCA の再吸収率は、投与後 24 時間で 87.2%であった［図 2.6.4-18］[2)]。

図 2.6.4-18　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁中累積排泄率



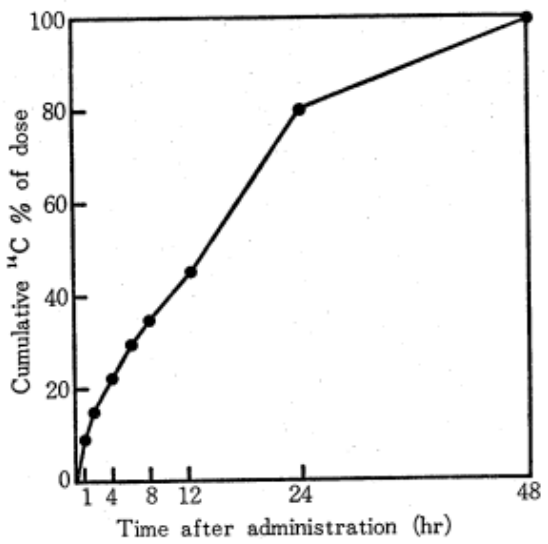
平均値（n = 3）
資料番号［4.2.2.5-1］Fig. 7 改編

2.6.4.6.9　ラットに単回経口投与したときの胆汁中排泄

Wistar 系雌性ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 48 時間までの胆汁中の放射能濃度を測定し、累積排泄率を算出した。

投与後 24 時間で投与量の 80.3%、投与後 48 時間で 98.9%が排泄された［図 2.6.4-19］[3)]。

図 2.6.4-19　ラットに ^{14}C 標識 CDCA 30 mg/kg を単回経口投与したときの胆汁中累積排泄率



平均値（n = 3）
資料番号［4.2.2.5-2］Fig. 2 改編

2.6.4.6.10　ハムスターに単回経口投与したときの胆汁中排泄

雄性ゴールデンハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の胆汁中の放射能濃度を測定し、累積排泄率を算出した。

投与後 24 時間で投与量の 75.0～82.1%が胆汁中へ排泄され、そのほとんどが GCDCA、TCDCA 画分に認められた［表 2.6.4-32］。また、加水分解後の胆汁酸は、主に未変化体である CDCA で構成されていた［表 2.6.4-33］[19]。

表 2.6.4-32　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 24 時間の胆汁中累積排泄率

動物 No.	1	2	3
排泄率　（% of dose）	76.5	82.1	75.0

画分＼動物 No.	1	2	3
GCDCA　（% of total radioactivity）	10.9	6.2	6.4
TCDCA　（% of total radioactivity）	78.9	81.1	80.0
計	89.9	87.3	86.4

資料番号［4.2.2.5-3］Table 1 改編

表 2.6.4-33　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後の胆汁における胆汁酸の構成比

未変化体又は代謝物	構成比（% of total）
Dehydro-LCA	ND
Iso-LCA	ND
LCA	0.5 – 0.9
7-keto-LCA	8.0 – 10.0
CDCA	75.9 – 85.2
Unknown fr-2	1.1 – 5.2
Unknown fr-1	ND

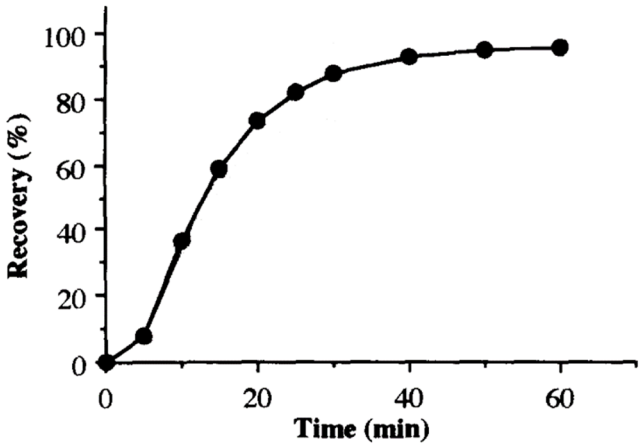
（n = 3）
ND：Not detected
fr：fraction
資料番号［4.2.2.5-3］Table 2 改編

2.6.4.6.11　ハムスターに単回空腸内投与したときの胆汁中排泄

腸管結紮ループ及び胆管カニュレーションを施した雄性ゴールデンハムスターに、^{14}C 標識 CDCA 0.5 mg/body を単回空腸内投与したときの投与後 60 分間までの胆汁中の放射能濃度を測定し、累積排泄率を算出した。

投与後 60 分間で投与量の 95.8%が胆汁中へ排泄された［図 2.6.4-20］[10)]。

図 2.6.4-20　ハムスターに ^{14}C 標識 CDCA 0.5 mg/body を単回空腸内投与したときの胆汁中累積排泄率



平均値（n = 4）
資料番号［4.2.2.5-6］Fig. 1 改編

2.6.4.6.12　イヌに単回静脈内投与及び単回門脈内投与したときの胆汁中排泄

胆管にカニュレーションを施したイヌ（性別不明）に、^{3}H 標識 CDCA 0.27～0.60 nmol/body を単回静脈内投与及び ^{14}C 標識 CDCA 0.07～0.16 μmol/body を単回門脈内投与したときの投与後 150 分間までの胆汁中の放射能濃度を測定し、累積排泄率を算出した。

静脈内投与及び門脈内投与後 150 分間までの胆汁中排泄率は、それぞれ投与量の 53.5%及び 72.4%であった [4)]。

資料番号［4.2.2.5-7］

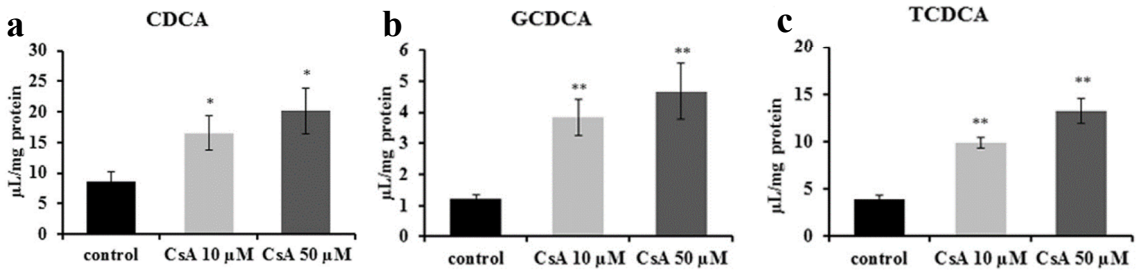
2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1　シクロスポリン A が及ぼす胆汁酸排泄への影響

SD 系ラット（性別不明）由来のサンドイッチ培養肝細胞に、胆汁酸（10 μmol/L CDCA、50 μmol/L GCDCA 及び 10 μmol/L TCDCA）及びシクロスポリン A（10 又は 50 μmol/L）を含む Hank's balanced salt solution 中で 37℃、15 分間インキュベーションし、肝細胞中の胆汁酸含量を測定した。

肝細胞中の CDCA、GCDCA 及び TCDCA 含量は、シクロスポリン A の濃度依存的に増加した［図 2.6.4-21］[20)]。

図 2.6.4-21　肝細胞中の胆汁酸蓄積に対するシクロスポリン A の影響



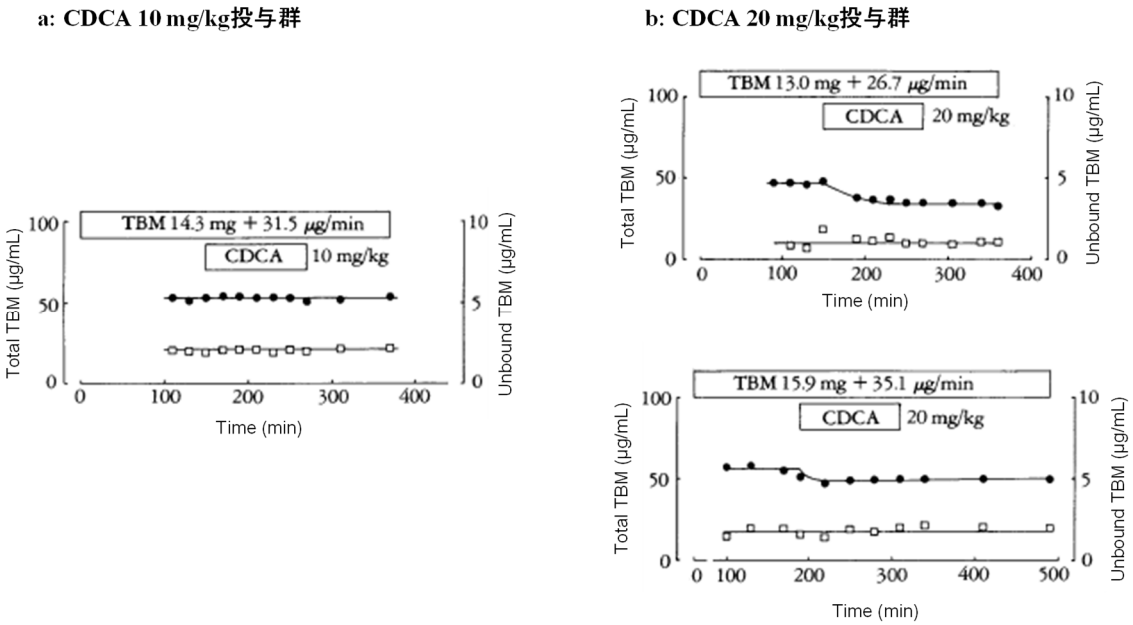
平均値 ± 標準誤差（n = 4～5）
*：$p < 0.05$ vs コントロール、**：$p < 0.01$ vs コントロール（one-way ANOVA followed by Bonferroni test）
CsA：シクロスポリン A
蓄積は肝細胞中の胆汁酸含量を添加濃度で除して算出
資料番号［4.2.2.6-1］Fig. 3 改編

2.6.4.7.2　トルブタミドが及ぼす血漿タンパク結合への影響

静脈内持続投与による血漿中トルブタミド濃度定常状態（約 50 μg/mL）下の雄性日本白色種又は NZW ウサギに、CDCA 10 又は 20 mg/kg を 2 時間かけて静脈内持続投与した。経時的に採血し、血漿中の総トルブタミド濃度及び非結合型トルブタミド濃度を UV-HPLC で測定した。

CDCA 10 mg/kg 投与群では、非結合型トルブタミド濃度及び総トルブタミド濃度に影響を及ぼさなかった。しかし、CDCA 20 mg/kg 投与群では、非結合型トルブタミド濃度は一定であったが、総トルブタミド濃度は緩やかに減少しており、血漿中非結合型分率が上昇した［図 2.6.4-22］[21)]。

図 2.6.4-22　血漿中トルブタミド濃度に対する CDCA の影響



—●— total TBM
—□— unbound TBM

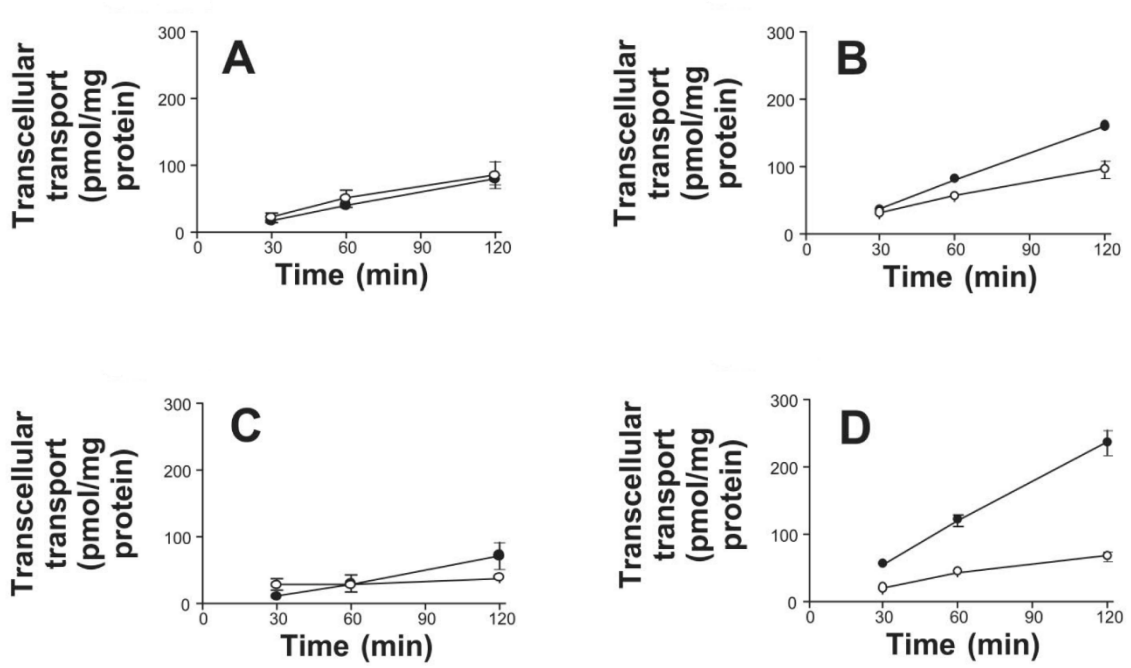
TBM：トルブタミド
a：(n = 1)、b：(n = 2)
資料番号［4.2.2.6-2］Fig. 3, 4 改編

2.6.4.7.3　取り込みトランスポーター（NTCP）及び排出トランスポーター（BSEP）の基質検討

ラット NTCP 発現 MDCK 細胞（基底膜側）、ラット BSEP 発現 MDCK 細胞（頂端膜側）、ラット NTCP/BSEP 共発現 MDCK 細胞及びコントロール MDCK 細胞に ^{14}C 標識 CDCA（1 μmol/L）を添加し、37°C で 120 分間インキュベーションしたときの基底膜側から頂端膜側への透過量及び頂端膜側から基底膜側への透過量を比較した。

NTCP/BSEP 共発現 MDCK 細胞及び NTCP 発現/BSEP 非発現 MDCK 細胞で基底膜側から頂端膜側への CDCA 透過量が増加した。NTCP/BSEP 共発現 MDCK 細胞の方がより透過量が増加したため、CDCA は NTCP 及び BSEP の両基質であることが示された。また、コントロール MDCK 細胞でも透過が認められた［図 2.6.4-23］[22)]。

図 2.6.4-23　120 分間インキュベーションにおける各 MDCK 細胞での ^{14}C 標識 CDCA の透過量比較



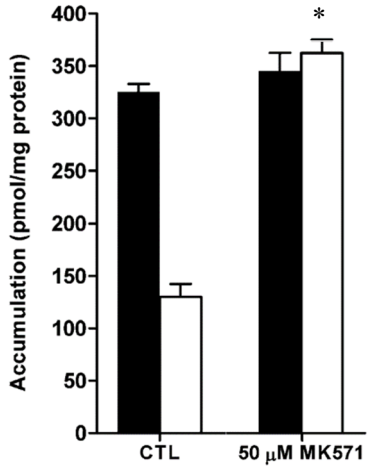
平均値 ± 標準誤差（n = 3）
A：コントロール、B：NTCP 発現、C：BSEP 発現、D：NTCP/BSEP 共発現
○：頂端膜側→基底膜側、●：基底膜側→頂端膜側
資料番号［4.2.2.6-3］Fig. 7 改編

2.6.4.7.4　排出トランスポーター（MRP2）の基質検討

Wistar 系雄性ラット由来のサンドイッチ培養肝細胞を用いて、1.2 µmol/L CDCA（^{14}C 標識体 0.2 µmol/L を含む）に 50 µmol/L MK571（MRP 阻害剤）を 37°C で 10 分間処置したときの細胞内及び胆汁中 CDCA 濃度を測定した。

サンドイッチ培養肝細胞に MRP 阻害剤 MK571 を処置したとき、細胞内からの CDCA 排出が阻害され、細胞内濃度はコントロールに比べ 2.8 倍に増加した［図 2.6.4-24］[23)]。

図 2.6.4-24　サンドイッチ培養肝細胞に MRP 阻害剤を処置したときの細胞内及び胆汁中 ^{14}C 標識 CDCA 濃度の比較



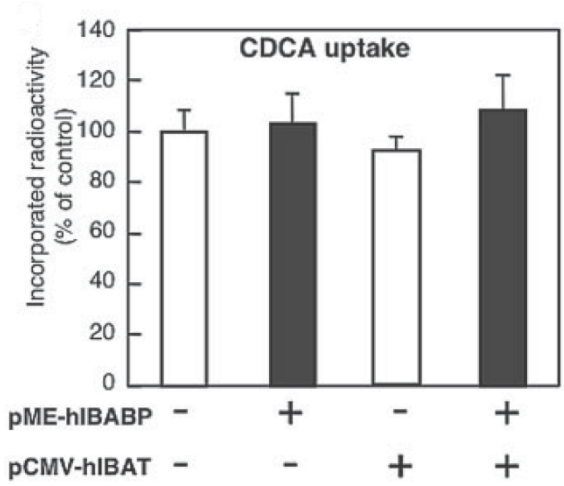
平均値 ± 標準誤差（n = 3）
* : $p < 0.05$ vs コントロール（one-way ANOVA and Dunnett's multiple comparison test）
■ :（細胞内 + 胆汁）、□ :（細胞内）
資料番号［4.2.2.6-4］Fig. 1 改編

2.6.4.7.5　取り込みトランスポーター（ASBT 及び I-BABP）の基質検討

ヒト ASBT 及び/又はヒト I-BABP 発現 HEK293 細胞及びコントロール HEK293 細胞に、^{14}C 標識 CDCA（3 μmol/L）を添加後、37°C で 16 時間インキュベーションし、細胞内への放射能の取り込み量を比較した。

CDCA の細胞内取り込み量は、ASBT 又は I-BABP 発現の有無にかかわらず、コントロールと同程度であった［図 2.6.4-25］[24)]。

図 2.6.4-25　I-BABP 及び IBAT*による CDCA 取り込み量の比較



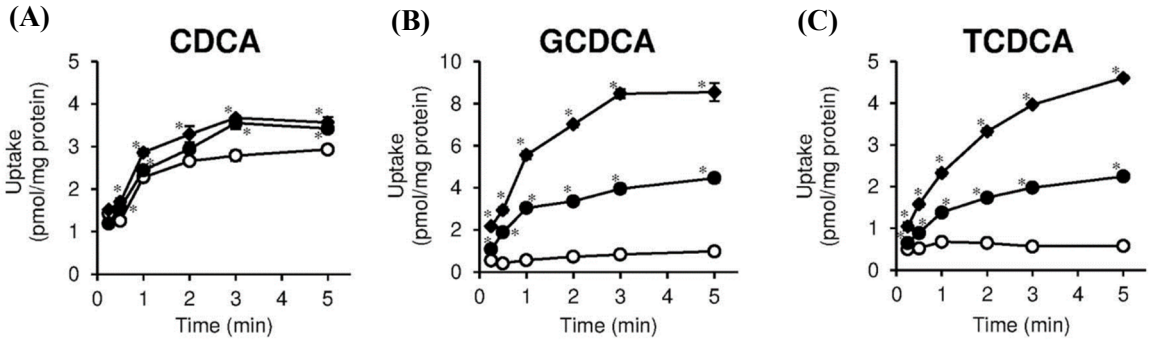
平均値 ± 記載なし（n = 3 以上）
* IBAT（Ileal bile acid transporter：回腸胆汁酸トランスポーター）は ASBT の別名である。
資料番号［4.2.2.6-5］Fig. 6 改編

2.6.4.7.6　取り込みトランスポーター（OATP1B1/3）の基質検討

ヒト OATP1B1 発現 HEK293 細胞、ヒト OATP1B3 発現 HEK293 細胞及びコントロール HEK293 細胞に CDCA（0.1 µmol/L）、GCDCA（1 µmol/L）及び TCDCA（0.5 µmol/L）を添加し、37°C で 5 分間インキュベーションしたときの細胞内濃度を測定した。

OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞の細胞内 CDCA 濃度はコントロール細胞の 1.5 倍以内であり、CDCA は OATP1B1/OATP1B3 との親和性が低い基質であった。一方、抱合体（GCDCA 及び TCDCA）の細胞内濃度は OATP1B1 発現細胞及び OATP1B3 発現細胞で顕著に増加し、抱合体は OATP1B1/OATP1B3 との親和性が高い基質であった［図 2.6.4-26］[25)]。

図 2.6.4-26　OATP1B1 及び OATP1B3 による胆汁酸の取り込み濃度の比較



平均値 ± 標準誤差（n = 3）、* : p < 0.05 vs コントロール（Student's t-test）
●：OATP1B1 発現、◆：OATP1B3 発現、○：コントロール
資料番号［4.2.2.6-6］Fig. 2 改編

2.6.4.7.7　受動輸送に対する取り込みトランスポーター（NTCP）の寄与

ヒト NTCP 発現 HEK293 細胞に、CDCA（0～200 μmol/L（^{3}H 標識体 0.5 μCi/mL を含む））を添加し、37°C で 5 分間インキュベーションしたときの細胞内への取り込み速度を測定した。

CDCA の細胞内取り込み速度は、NTCP による取り込みの有無に関わらず類似しており、受動輸送の寄与が大きかった[26)]。

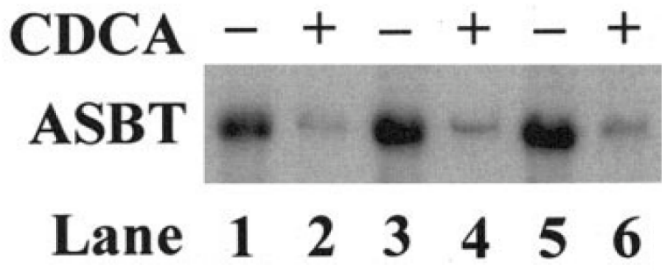
資料番号［4.2.2.6-7］

2.6.4.7.8　取り込みトランスポーター（ASBT）発現への影響

Caco-2 細胞に CDCA（100 μmol/L）を添加し、37°C で 40 時間インキュベーションしたときの ASBT の mRNA 発現レベルを評価した。

コントロールでは 84500 ± 16300 phosphorimager units/μg of RNA、CDCA 処置では 20800 ± 2900 phosphorimager units/μg of RNA であった（平均値 ± 標準偏差、n = 5）。ASBT の mRNA 発現レベルは CDCA 処置により 75%有意に低下した（$P < 0.0001$ vs コントロール, Tukey-Kramer multiple comparisons test）（代表例：［図 2.6.4-27］）[27)]。

図 2.6.4-27　CDCA 処置した Caco-2 細胞のノーザンブロット分析



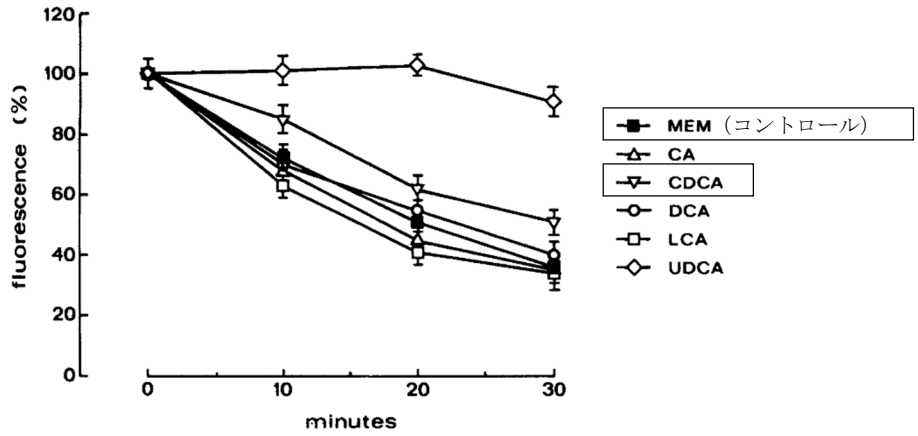
レーン 1、3 及び 5：コントロール
レーン 2、4 及び 6：100 μmol/L CDCA 処置
資料番号［4.2.2.6-8］Fig. 1 改編

2.6.4.7.9　排出トランスポーター（P-gp）の阻害作用

マウス mdr1（P-gp）発現 PN1A 細胞に、P-gp 基質であるローダミン 123（5 μg/mL）を添加し、37°C で 30 分間プレインキュベーション後、CDCA（25～100 μmol/L）、GCDCA（50 μmol/L）及び TCDCA（50 μmol/L）を添加した。37°C で 30 分間インキュベーションし、10 分間ごとのローダミン 123 の細胞内残存量を評価した。

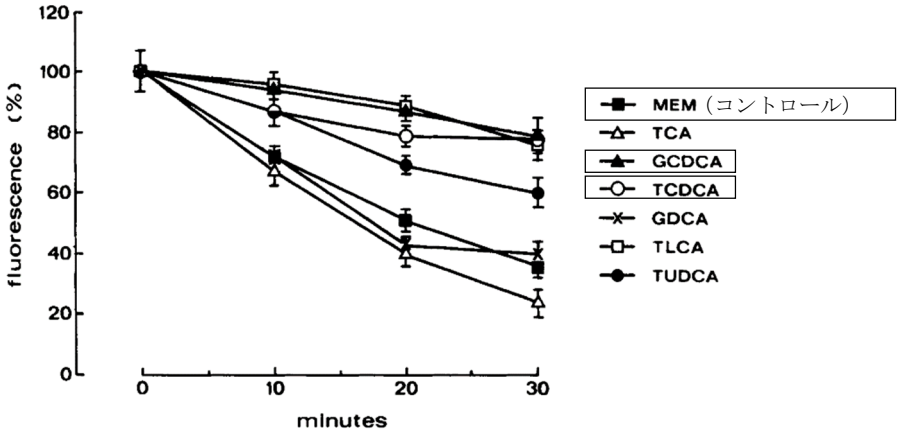
CDCA（50 μmol/L）は P-gp を介したローダミン 123 の細胞外排出に影響を与えず、細胞内残存量はコントロールと同程度であった［図 2.6.4-28］。一方、GCDCA 及び TCDCA は P-gp を介したローダミン 123 の細胞外排出を有意に阻害した［図 2.6.4-29］[28)]。

図 2.6.4-28　PN1A 細胞におけるローダミン 123 細胞外排出に及ぼす CDCA の影響



平均値 ± 標準誤差（n = 3～5）、各胆汁酸濃度（50 μmol/L）
資料番号［4.2.2.6-9］Fig. 1 改編

図 2.6.4-29　PN1A 細胞におけるローダミン 123 細胞外排出に及ぼす GCDCA 及び TCDCA の影響



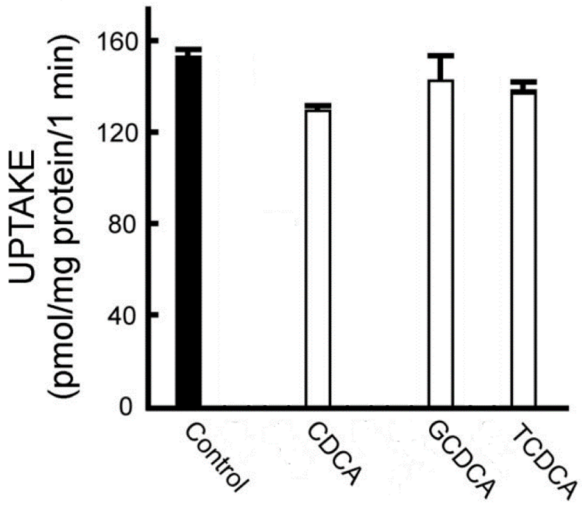
平均値 ± 標準誤差（n = 3～5）、各抱合型胆汁酸濃度（50 μmol/L）
$p < 0.05$ vs コントロール（multifactorial ANOVA（Tukey's and Scheffe's F tests））
資料番号［4.2.2.6-9］Fig. 2 改編

2.6.4.7.10　取り込みトランスポーター（OAT1 及び OAT3）の阻害作用

ラット OAT1 発現 HEK293 細胞又はヒト OAT1 発現 HEK293 細胞に、OAT1 基質である ^{14}C 標識 *p*-アミノ馬尿酸（5 μmol/L）と CDCA（100 μmol/L）、GCDCA（100 μmol/L）又は TCDCA（100 μmol/L）を添加して 37°C で 1 分間インキュベーションしたときの ^{14}C 標識 *p*-アミノ馬尿酸の細胞内への取り込み量を評価した。

ラット OAT1 発現細胞において、CDCA、GCDCA 及び TCDCA は、*p*-アミノ馬尿酸の細胞内への取り込みに影響を与えなかった［図 2.6.4-30］。また、ヒト OAT1 発現細胞でも同様の結果であった[29)]。

図 2.6.4-30　ラット OAT1 発現 HEK293 細胞における ^{14}C 標識 *p*-アミノ馬尿酸の取り込みに及ぼす各種胆汁酸の影響

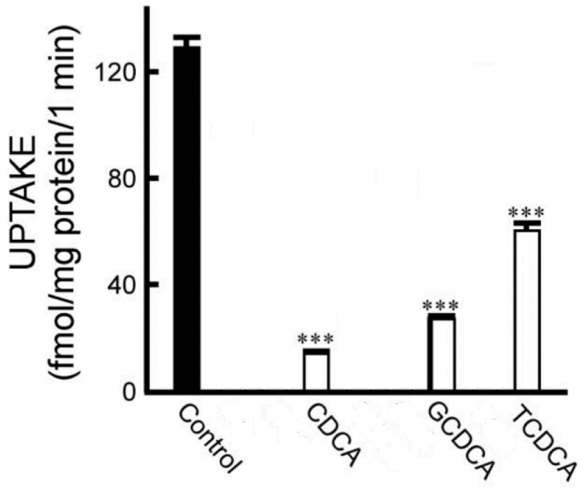


平均値 ± 標準誤差（n = 3）、各胆汁酸濃度（100 μmol/L）
資料番号［4.2.2.6-10］Fig. 4 改編

ラット OAT3 発現 HEK293 細胞又はヒト OAT3 発現 HEK293 細胞に、OAT3 基質である ^{3}H 標識エストロン硫酸（4.375 nmol/L）と CDCA（100 μmol/L）、GCDCA（100 μmol/L）又は TCDCA（100 μmol/L）を添加して 37°C で 1 分間インキュベーションしたときの ^{3}H 標識エストロン硫酸の細胞内への取り込み量を評価した。

ラット OAT3 発現細胞において、CDCA、GCDCA 及び TCDCA は、エストロン硫酸の細胞内への取り込みを有意に阻害した［図 2.6.4-31］。また、ヒト OAT3 発現細胞でも同様の結果であった[29)]。

図 2.6.4-31　ラット OAT3 発現 HEK293 細胞における ^{3}H 標識エストロン硫酸の取り込みに及ぼす各種胆汁酸の影響



平均値 ± 標準誤差（n = 3）、各胆汁酸濃度（100 μmol/L）
*** : $p < 0.001$ vs コントロール（Bonferroni's multiple comparison test after one-way ANOVA）
資料番号［4.2.2.6-10］Fig. 4 改編

2.6.4.7.11　サル反復経口投与における取り込みトランスポーター（OATP1B1/3）、排出トランスポーター（BSEP）発現への影響

雄性カニクイザルに CDCA 50 又は 100 mg/kg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの肝臓への取り込み及び排出トランスポーターのタンパク質発現量を評価した。

各用量で反復投与したとき、OATP1B1/3 の発現量は約 60%の有意な減少を示した。一方、BSEP の発現量は 2～4 倍に有意に増加した［表 2.6.4-34］[5)]。

表 2.6.4-34　サルに CDCA 50 又は 100 mg/kg を 8 日間反復経口投与したときの OATP1B1/3 及び BSEP のタンパク質発現量に及ぼす影響

トランスポーター	タンパク質発現量（fmol/μg protein）		
	コントロール	50 mg/kg	100 mg/kg
OATP1B1	1.59 ± 0.117	0.641 ± 0.322*	0.633 ± 0.385*
OATP1B3	1.58 ± 0.116	0.580 ± 0.277*	0.604 ± 0.372*
BSEP	1.40 ± 0.246	5.08 ± 1.16*	3.32 ± 0.396*

平均値 ± 標準偏差（n = 3）
* : $p < 0.05$ vs コントロール（one-way ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison method）
資料番号［4.2.2.6-11］Table 4 改編

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

該当なし

2.6.4.9　考察及び結論

CDCA は腸管部位（空腸、回腸及び結腸）による吸収速度に大きな差はなく[1)]、CDCA の投与量に応じて吸収速度が増加した[2)]。CDCA の吸収率は TCDCA より高く[2)]、CDCA は受動輸送及び能動輸送により腸管吸収されていると考えられた。

ラットに CDCA の放射性標識体を単回経口投与したとき、血中放射能濃度は雌雄ともに投与後 15 分から 1 時間の間に C_{max} に達した後、投与後 6 時間から 8 時間に再び上昇する二峰性の推移を示した[2),3)]。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 抱合体が腸内で脱抱合され、腸管から再び吸収される腸肝循環が関与していると考えられた。

ラットに CDCA の放射性標識体を 21 日間反復経口投与したときの最終投与後の血中放射能濃度推移は、単回経口投与時と類似していた[2)]。また、サルに CDCA を単回又は 8 日間反復経口投与したときの最終投与後の血漿中 CDCA 濃度を比較したとき、両投与間で同等もしくは反復投与時に濃度推移が低くなる傾向を示した[5)]。したがって、反復投与時でも生体内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。

ラットに 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、消化管からの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た。なお、ハムスターに CDCA を単回経口投与した場合の組織分布もラットの場合と同様であった[2)]。

妊娠ラットに CDCA を単回経口投与したとき、母体・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、腎臓、肺及び胎盤にもわずかに分布した。投与 24 時間後には消化管、肝臓及び子宮以外の分布はほぼ認められず、投与 168 時間後には母体・胎仔ともに消化管及び肝臓からも消失した[2)]。

CDCA のタンパク結合率はイヌ血漿で 98.0%[4)]、ヒト血清アルブミンでは 98.5%であり[6)]、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[4)]、血球への移行はごく一部であった。

ラットに CDCA を単回又は反復経口投与したとき、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[7)]。一方、ハムスターの胆汁及び小腸ではタウリン抱合体とグリシン抱合体の存在比が 2:1 程度であり[7)]、ラット及びハムスターの代謝には種差が認められた。

ラットに CDCA を単回経口投与したとき、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[7)]。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[7]こと、ラット糞（腸内細菌）と CDCA をインキュベーションすると LCA が生成された[9]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[7]。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[7]。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[7]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[7]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[7]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[8]。

ヒト検体を用いた *in vitro* 試験結果から、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[14]。CDCA は CYP3A4 により 7α-hydroxy-3-oxo-5β-cholan-24-oic acid 及び MCA に代謝された[12]。ヒト糞便（腸内細菌）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[11]。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[13]。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ものの、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[30]。LCA は疎水性が高く、細胞障害性を有することが知られており[31]、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の種差を生じさせる要因であると考えられた。

ヒト肝細胞を用いた代謝酵素の誘導試験において、CDCA を 50 μmol/L で 48 時間処置したときの CYP3A4 の mRNA 発現レベルは 70%低下した[16]。一方、ヒト肝スライス[17]及び HepG2 細胞[18]を用いた試験では、CDCA を 100 μmol/L で 24 時間処置したとき、CYP3A4 の

mRNA 発現レベルは上昇した。このようにヒト CYP 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。また、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。

ラット[2),3)]、ハムスター[2),19)] 及びサル[8)] 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[2),3)] 及びハムスター[19)] 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[4)]。ラットに CDCA を単回経口投与したとき、腸肝循環による CDCA の再吸収率は投与後 24 時間で 87.2%であった[2)]。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、投与後 24 時間で投与量の約 30%であった[7)]。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排泄率は低い可能性が考えられた。

CDCA を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、ウサギ糞中には大腸内投与した CDCA の約 99%が LCA として存在し[7)]、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[2)]。

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[20)]。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[21)]。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。

トランスポーターに関する *in vitro* 試験結果から、CDCA は受動輸送の寄与が大きい[26)] 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[22)] 及び OATP1B1/3 の基質[25)] であり、肝臓の排出トランスポーターである BSEP[22)] 及び MRP2[23)] 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[24)] ではあるが、その寄与は低かった。

CDCA は、排出トランスポーターである P-gp[28] 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[29]。CDCA 抱合体は、OATP1B1/3 の基質であり[25]、また OAT1 を阻害しない[29] が、P-gp[28] 及び OAT3 を阻害した[29]。

8 日間の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[5]。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[27]。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 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。

2.6.4.10　図表

本文中に記載した。

2.6.4.11　引用文献

1） Rachmilewitz D, Saunders DR. Metabolism of chenodeoxycholate by intestinal mucosa. Gastroenterology. 1976;71(1):82-6.
2） 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.
3） 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.
4） 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.
5） 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.
6） 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.
7） 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.
8） Suzuki H, Hamada M, Kato F. Metabolism of lithocholic and chenodeoxycholic acids in the squirrel monkey. Gastroenterology. 1985;89(3):631-6.
9） Gustafsson BE, Midtvedt T, Norman A. Isolated fecal microorganisms capable of 7-alpha-dehydroxylating bile acids. J Exp Med. 1966;123(2):413-32.
10） Kihira K, Yamauchi T, Kuramoto T, Une M, Yoshii M, Hoshita T. Comparative studies of metabolism of simultaneously administered chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid in hamsters. Steroids. 1994;59(7):431-5.

11） 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.

12） 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.

13） 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.

14） 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.

15） Thakare R, Alamoudi JA, Gautam N, Rodrigues AD, Alnouti Y. Species differences in bile acids II. Bile acid metabolism. J Appl Toxicol. 2018;38(10):1336-52.

16） 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.

17） 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.

18） 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.

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

20） 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.

21） 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.

22） 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.

23） 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.

24） 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.

25） 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.

26） 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.

27） 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.

28） 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.

29） 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.

30） 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.

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

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）

2.6.5　薬物動態試験概要表

藤本製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.6.5　薬物動態試験概要表 7
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 7
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 14
2.6.5.3　薬物動態試験：　吸収：単回投与 15
2.6.5.3.1　ラット摘出腸管における腸管吸収 15
2.6.5.3.2　ラット *in situ* 小腸灌流法による CDCA 及び TCDCA の腸管吸収 16
2.6.5.3.3　ラットに単回経口投与したときの血中放射能濃度推移 17
2.6.5.3.4　ラットに単回経口投与したときの血中放射能濃度推移 19
2.6.5.3.5　イヌに単回静脈内投与及び単回門脈内投与したときの薬物動態パラメータ 21
2.6.5.4　薬物動態試験：　吸収：反復投与 22
2.6.5.4.1　ラットに 21 日間反復経口投与したときの血中放射能濃度推移 22
2.6.5.4.2　サルに 8 日間反復経口投与したときの血漿中 CDCA 濃度推移 23
2.6.5.5　薬物動態試験：　分布 24
2.6.5.5.1　ラットに単回静脈内投与、単回又は 21 日間反復経口投与したときの全身オートラジオグラフィー 24
2.6.5.5.2　ラットに単回又は 21 日間反復経口投与したときの組織分布 26
2.6.5.5.3　ハムスターに単回経口投与したときの組織分布 30
2.6.5.6　薬物動態試験：　分布：タンパク結合 32
2.6.5.6.1　*In vitro* イヌ血漿におけるタンパク結合 32
2.6.5.6.2　*In vitro* ヒト血清アルブミンとのタンパク結合 33
2.6.5.7　薬物動態試験：　妊娠または授乳動物における試験 34
2.6.5.7.1　妊娠ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィー 34
2.6.5.8　薬物動態試験：　その他の分布試験 35
2.6.5.8.1　*In vitro* イヌ血球移行 35
2.6.5.9　薬物動態試験：　*In vivo* における代謝 36
2.6.5.9.1　ラットに単回又は反復経口投与したときの肝臓及び小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比 36
2.6.5.9.2　ラットに単回又は反復経口投与したときの加水分解後の小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比 39
2.6.5.9.3　ラットに単回又は反復経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物中の胆汁酸構成比 41
2.6.5.9.4　ラットに単回経口投与したときの肝臓、胆汁、小腸内容物、大腸内容物及び糞抽出物中の代謝物 44
2.6.5.9.5　ハムスターに単回経口投与したときの胆汁及び小腸内容物抽出物中の代謝物 47

2.6.5.9.6 ハムスターに単回経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物中の代謝物 48
2.6.5.9.7 ハムスターに単回経口投与したときの小腸内容物抽出物中の標識胆汁酸の比率49
2.6.5.9.8 ウサギに単回大腸内投与したときの胆汁及び糞抽出物中の胆汁酸の構成比 50
2.6.5.9.9 サルに単回経口投与したときの糞中代謝物 51
2.6.5.10 薬物動態試験： *In vitro* における代謝 52
2.6.5.10.1 ラット腸内細菌による MCA の代謝 52
2.6.5.10.2 ラット腸内細菌による代謝 53
2.6.5.10.3 ハムスター腸内細菌による TCDCA の代謝 54
2.6.5.10.4 ヒト腸内細菌による代謝 55
2.6.5.10.5 ヒト組換え P450 酵素による代謝 56
2.6.5.10.6 ヒト組換え SULT による代謝 57
2.6.5.10.7 ヒトでのアミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性 58
2.6.5.10.8 各動物種の肝 S9 画分による代謝 59
2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路 61
2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導/阻害 63
2.6.5.12.1 ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導 63
2.6.5.12.2 ヒト肝スライスを用いた CYP 誘導 64
2.6.5.12.3 HepG2 細胞を用いた CYP 誘導 65
2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄 66
2.6.5.13.1 ラットに単回又は反復経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄 66
2.6.5.13.2 ラットに単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄 68
2.6.5.13.3 ハムスターに単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄 69
2.6.5.13.4 ハムスターに単回経口投与したときの糞中排泄 70
2.6.5.13.5 サルに単回経口投与したときの糞中排泄 71
2.6.5.13.6 ウサギに単回大腸内投与したときの糞中排泄 72
2.6.5.13.7 ラットに単回経口投与したときの乳汁中排泄 73
2.6.5.14 薬物動態試験： 胆汁中排泄 74
2.6.5.14.1 ラットに単回又は反復経口投与したときの胆汁中排泄 74
2.6.5.14.2 ラットに単回経口投与したときの胆汁中排泄 76
2.6.5.14.3 ハムスターに単回経口投与したときの胆汁中排泄 77
2.6.5.14.4 ハムスターに単回空腸内投与したときの胆汁中排泄 79
2.6.5.14.5 ウサギに単回大腸内投与したときの胆汁中排泄 80
2.6.5.14.6 イヌに単回静脈内投与及び単回門脈内投与したときの胆汁中排泄 81
2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用 82
2.6.5.15.1 シクロスポリン A が及ぼす胆汁酸排泄への影響 82
2.6.5.15.2 トルブタミドが及ぼす血漿タンパク結合への影響 83

2.6.5.15.3　取り込みトランスポーター（NTCP）及び排出トランスポーター（BSEP）の基質検討.....84
2.6.5.15.4　排出トランスポーター（MRP2）の基質検討.....85
2.6.5.15.5　取り込みトランスポーター（ASBT 及び I-BABP）の基質検討.....86
2.6.5.15.6　取り込みトランスポーター（OATP1B1/3）の基質検討.....87
2.6.5.15.7　受動輸送に対する取り込みトランスポーター（NTCP）の寄与.....88
2.6.5.15.8　取り込みトランスポーター（ASBT）発現への影響.....89
2.6.5.15.9　排出トランスポーター（P-gp）の阻害作用.....90
2.6.5.15.10 取り込みトランスポーター（OAT1 及び OAT3）の阻害作用.....91
2.6.5.15.11 サル反復経口投与における取り込みトランスポーター（OATP1B1/3）、排出トランスポーター（BSEP）発現への影響.....93
2.6.5.16　薬物動態試験： その他.....94

略語・略号一覧

略語・略号	説明
ACA	Allocholic acid（アロコール酸）
ANOVA	Analysis of variance（分散分析）
ASBT	Apical sodium-dependent bile acid transporter （頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体）
AUC	Area under the concentration-time curve （血中濃度-時間曲線下面積）
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）
CDCA-CoA	Chenodeoxycholic acid coenzyme A （ケノデオキシコール酸補酵素 A）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DCA	Deoxycholic acid（デオキシコール酸）
dpm	Disintegration per minute（壊変毎分）
eq	Equivalent（等量）
GCA	Glycocholic acid（グリココール酸）
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）
HEK293	Human embryonic kidney 293（ヒト胎児腎細胞 293）
HepG2	Hepatoma G2（ヒト肝癌由来細胞）
I-BABP	Ileal bile acid binding protein（回腸胆汁酸結合タンパク質）
K_m	Michaelis constant（ミカエリス定数）
LCA	Lithocholic acid（リトコール酸）
LC-MS	Liquid chromatography – mass spectrometry （液体クロマトグラフィー質量分析法）
LC-MS/MS	Liquid chromatography – tandem mass spectrometry （液体クロマトグラフィータンデム質量分析法）
MCA	Muricholic acid（ムリコール酸）
MDCA	Murideoxycholic acid（ムリデオキシコール酸）
MDCK	Madin-Darby canine kidney（イヌ腎尿細管上皮細胞）
mdr1	Multidrug Resistance Protein 1（多剤耐性タンパク 1）
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 （ナトリウムイオン胆汁酸共輸送ポリペプチド）
NZW	New Zealand White
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）
P450	Cytochrome P450（シトクロム P450）

略語・略号一覧（続き）

略語・略号	説明
PAPS	3'-Phosphoadenosine 5'-phosphosulfate （3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸）
P-gp	P-glycoprotein（P 糖タンパク質）
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction（定量 PCR）
SD	Sprague-Dawley
SULT	Sulfotransferase（硫酸転移酵素）
TCA	Taurocholic acid（タウロコール酸）
TCDCA	Taurochenodeoxycholic acid（タウロケノデオキシコール酸）
TLC	Thin-layer chromatography（薄層クロマトグラフィー）
UDCA	Ursodeoxycholic acid（ウルソデオキシコール酸）
UV-HPLC	Ultraviolet detection - high performance liquid chromatography （紫外検出-高速液体クロマトグラフィー）
V_{max}	Maximum velocity（最大反応速度）

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	報告年	資料番号
吸収						
腸管吸収	ラット	^{14}C 標識 CDCA	*in vitro*	0.1 mmol/L	1976	4.2.2.2-1
腸管吸収（灌流試験）	ラット	^{14}C 標識 CDCA ^{14}C 標識 TCDCA	*in situ*	4～600 mg/kg 30～600 mg/kg	1978	4.2.2.2-2
血液中濃度（単回）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.2-2
血液中濃度（単回）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.2-3
血漿中濃度（単回）	イヌ	^{3}H 標識 CDCA ^{14}C 標識 CDCA	i.v. 門脈内	0.27～0.60 nmol/body 0.07～0.16 μmol/body	1984	4.2.2.2-4
血液中濃度（反復）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg 1 日 1 回 21 日間	1978	4.2.2.2-2
血漿中濃度（反復）	サル	CDCA	p.o.	50, 100 mg/kg 1 日 1 回 8 日間	2022	4.2.2.2-5
分布						
全身オート ラジオグラフィー （単回、反復）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	i.v.	30 mg/kg（単回）	1978	4.2.2.3-1
			p.o.			
			p.o.	30 mg/kg（反復） 1 日 1 回 21 日間		
組織分布 （単回、反復）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg（単回）	1978	4.2.2.3-1
				30 mg/kg（反復） 1 日 1 回 21 日間		
組織分布（単回）	ハムスター	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.3-1

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	報告年	資料番号
タンパク結合	イヌ	^{14}C 標識 CDCA	*in vitro*	濃度不明	1984	4.2.2.3-2
タンパク結合	ヒト	標識 CDCA	*in vitro*	50000 dpm/mL	1982	4.2.2.3-3
		CDCA		1 μmol/L		
全身オートラジオグラフィー（胎盤通過）（単回）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.3-1
血球移行	イヌ	^{14}C 標識 CDCA	*in vitro*	濃度不明	1984	4.2.2.3-2
代謝						
肝臓・小腸内容物中の胆汁酸構成比（単回、反復）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg（単回）	1978	4.2.2.4-1
		CDCA ^{14}C 標識 CDCA		30 mg/kg（反復） ・^{14}C 標識 CDCA 1 日 1 回 21 日間投与 ・CDCA 1 日 1 回 20 日間投与後、21 日目 ^{14}C 標識 CDCA 1 回投与		
加水分解後の小腸内容物中の胆汁酸構成比（単回、反復）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg（単回）	1978	4.2.2.4-1
		CDCA ^{14}C 標識 CDCA		30 mg/kg（反復） ・^{14}C 標識 CDCA 1 日 1 回 21 日間投与 ・CDCA 1 日 1 回 20 日間投与後、21 日目 ^{14}C 標識 CDCA 1 回投与		

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	報告年	資料番号
大腸内容物・糞中の胆汁酸構成比（単回、反復）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg（単回）	1978	4.2.2.4-1
		CDCA ^{14}C 標識 CDCA		30 mg/kg（反復） ・^{14}C 標識 CDCA 1 日 1 回 21 日間投与 ・CDCA 1 日 1 回 20 日間投与後、21 日目 ^{14}C 標識 CDCA 1 回投与		
肝臓・胆汁・小腸内容物・大腸内容物・糞中の代謝物（単回）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.4-2
胆汁・小腸内容物中の代謝物（単回）	ハムスター	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.4-1
大腸内容物・糞中の代謝物（単回）	ハムスター	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.4-1
小腸内容物中の標識胆汁酸の比率（単回）	ハムスター	^{3}H , ^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.4-1
胆汁・糞中の胆汁酸構成比（単回）	ウサギ	^{14}C 標識 CDCA ^{14}C 標識 LCA	大腸内	10, 30 mg/kg 10 mg/kg	1978	4.2.2.4-1
糞中代謝物（単回）	サル	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	0.1 mol/body	1985	4.2.2.4-3
腸内細菌による MCA の代謝	ラット	^{14}C 標識 MCA の Na 塩	*in vitro*	1.3 mg/10 mL	1978	4.2.2.4-1
腸内細菌による代謝	ラット	^{14}C 標識 CDCA	*in vitro*	100 µmol/L	1966	4.2.2.4-4
腸内細菌による代謝	ハムスター	^{14}C 標識 TCDCA	*in vitro*	50 µg/mL	1994	4.2.2.4-5
腸内細菌による代謝	ヒト	CDCA UDCA 7-keto-LCA	*in vitro*	200 µmol/L	1981	4.2.2.4-6

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	報告年	資料番号
P450 による代謝	ヒト	CDCA	*in vitro*	500 µmol/L	2008	4.2.2.4-7
SULT による代謝	ヒト	CDCA など 11 種類の胆汁酸	*in vitro*	50 µmol/L	2011	4.2.2.4-8
アミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性	ヒト	^{14}C 標識 CDCA-CoA グリシン タウリン	*in vitro*	200～300 µmol/L 20 mmol/L 20 mmol/L	2000	4.2.2.4-9
硫酸抱合 アミド化（グリシン、タウリン） 水酸化 グルクロン酸抱合 グルタチオン抱合	ヒト チンパンジー サル イヌ ミニブタ ハムスター ウサギ ラット マウス	^{2}H 標識 CDCA	*in vitro*	20 µmol/L	2018	4.2.2.4-10
CYP 誘導	ヒト初代培養肝細胞	CDCA	*in vitro*	50 µmol/L	2016	4.2.2.4-11
CYP 誘導	ヒト肝スライス	CDCA	*in vitro*	100 µmol/L	2009	4.2.2.4-12
CYP 誘導	HepG2 細胞	CDCA	*in vitro*	10, 100 µmol/L	2004	4.2.2.4-13

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	報告年	資料番号
排泄						
尿・糞・呼気中排泄（単回、反復）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg（単回）	1978	4.2.2.5-1
		CDCA ^{14}C 標識 CDCA		30 mg/kg（反復） CDCA 1 日 1 回 20 日間投与後、21 日目 ^{14}C 標識 CDCA 1 回投与		
尿・糞・呼気中排泄（単回）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.5-2
尿・糞・呼気中排泄（単回）	ハムスター	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.5-1
糞中排泄（単回）	ハムスター	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	1 mg/kg	1976	4.2.2.5-3
糞中排泄（単回）	サル	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	0.1 mol/body	1985	4.2.2.5-4
糞中排泄（単回）	ウサギ	^{14}C 標識 CDCA	大腸内	10, 30 mg/kg	1978	4.2.2.5-5
乳汁中排泄（単回）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.5-1
胆汁中排泄（単回、反復）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg（単回）	1978	4.2.2.5-1
		CDCA ^{14}C 標識 CDCA		30 mg/kg（反復） CDCA 1 日 1 回 20 日間投与後、21 日目 ^{14}C 標識 CDCA 1 回投与		

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	報告年	資料番号
胆汁中排泄（単回）	ラット	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	30 mg/kg	1978	4.2.2.5-2
胆汁中排泄（単回）	ハムスター	^{14}C 標識 CDCA	p.o.	1 mg/kg	1976	4.2.2.5-3
胆汁中排泄（単回）	ハムスター	^{14}C 標識 CDCA	空腸内	0.5 mg/body	1994	4.2.2.5-6
胆汁中排泄（単回）	ウサギ	^{14}C 標識 CDCA	大腸内	10, 30 mg/kg	1978	4.2.2.5-5
胆汁中排泄（単回）	イヌ	^{3}H 標識 CDCA ^{14}C 標識 CDCA	i.v. 門脈内	0.27～0.60 nmol/body 0.07～0.16 µmol/body	1984	4.2.2.5-7
薬物動態学的相互作用						
胆汁酸排泄への影響（シクロスポリン A）	ラット	CDCA GCDCA TCDCA	*in vitro*	10 µmol/L 50 µmol/L 10 µmol/L	2017	4.2.2.6-1
血漿タンパク結合への影響（トルブタミド）	ウサギ	CDCA	i.v.	10, 20 mg/kg	1985	4.2.2.6-2
NTCP（取込）、BSEP（排出）の基質確認	コントロール又は ラット NTCP 発現又は ラット BSEP 発現又は ラット NTCP/BSEP 共発現 MDCK 細胞	^{14}C 標識 CDCA	*in vitro*	1 µmol/L	2005	4.2.2.6-3
MRP2（排出）の基質確認	サンドイッチ培養ラット肝細胞	CDCA ^{14}C 標識 CDCA	*in vitro*	1.2 µmol/L（標識体 0.2 µmol/L を含む）	2011	4.2.2.6-4
ASBT、I-BABP（取込）の基質確認	コントロール又は ヒト ASBT 発現又は ヒト I-BABP 発現又は ヒト ASBT/ヒト I-BABP 発現 HEK293 細胞	^{14}C 標識 CDCA	*in vitro*	3 µmol/L	2005	4.2.2.6-5

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	被験物質	投与経路	投与量	報告年	資料番号
OATP1B1/3（取込）の基質確認	コントロール又は ヒト OATP1B1 発現又は ヒト OATP1B3 発現 HEK293 細胞	CDCA GCDCA TCDCA	*in vitro*	0.1 μmol/L 1 μmol/L 0.5 μmol/L	2017	4.2.2.6-6
NTCP（取込）と受動輸送の寄与比較	ヒト NTCP 発現 HEK293 細胞	CDCA ^{3}H 標識 CDCA	*in vitro*	0～200 μmol/L（標識体 0.5 μCi/mL を含む）	2015	4.2.2.6-7
ASBT（取込）発現	Caco-2 細胞	CDCA	*in vitro*	100 μmol/L	2004	4.2.2.6-8
P-gp（排出）阻害	マウス mdr1（P-gp）発現細胞（PN1A）	CDCA GCDCA TCDCA	*in vitro*	25～100 μmol/L（Fig は 50 μmol/L） 50 μmol/L 50 μmol/L	1994	4.2.2.6-9
OAT1（取込）阻害	ラット OAT1 発現又は ヒト OAT1 発現 HEK293 細胞	CDCA GCDCA TCDCA	*in vitro*	100 μmol/L	2008	4.2.2.6-10
OAT3（取込）阻害	ラット OAT3 発現又は ヒト OAT3 発現 HEK293 細胞	CDCA GCDCA TCDCA	*in vitro*	100 μmol/L	2008	4.2.2.6-10
OATP1B1/3（取込）、BSEP（排出）発現（反復）	サル	CDCA	p.o.	50, 100 mg/kg 1 日 1 回 8 日間	2022	4.2.2.6-11

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

文献では詳細なバリデーション試験結果は明記されていない。各分析方法の詳細な説明は個々の文献（4.2.2）を参照のこと。

2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与

2.6.5.3.1 ラット摘出腸管における腸管吸収

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.2-1
報告年	1976
試験材料	SD 系ラットの腸管
性別／例数	雄／n = 3〜7
週齢／体重	記載なし／225〜250 g
投与方法	*In vitro*
試験濃度	0.1 mmol/L
比放射能	記載なし
サンプリング時点	1 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	各部位における吸収速度 （nmol/hr/g tissue）
空腸	79 ± 12.1
回腸	91
結腸	50

平均値 ± 標準誤差（空腸：n = 7）、平均値（回腸及び結腸：n = 3）

2.6.5.3.2 ラット *in situ* 小腸灌流法による CDCA 及び TCDCA の腸管吸収

被験物質：^{14}C 標識 CDCA、^{14}C 標識 TCDCA

資料番号	4.2.2.2-2	
報告年	1978	
動物種	Wistar 系ラット	
性別／例数	記載なし／n = 5	
週齢／体重	記載なし／記載なし	
溶媒	0.2 mol/L リン酸緩衝液（pH7.4）	
投与方法	*In situ*	
試験濃度	^{14}C 標識 CDCA：4～600 mg/kg、^{14}C 標識 TCDCA：30～600 mg/kg	
比放射能	CDCA：145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）、TCDCA：0.24 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 記載なし）	
試料	腸管灌流液	
サンプリング時点	15, 30, 45, 60 分	
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）	
測定方法	液体シンチレーションカウンター	
結果	TCDCA の吸収速度は 300 mg/kg 以上の用量で約 50 mg/hr で飽和したが、CDCA の吸収速度は飽和を認めず、評価した用量範囲でほぼ直線的に増加した。	
投与量（mg/kg）	腸管吸収率（% of dose）*	
	CDCA	TCDCA
4	65.7 ± 0.65	-
10	47.1 ± 0.40	-
30	54.5 ± 1.29	39.7 ± 3.06
60	58.6 ± 2.77	30.5 ± 3.90
150	45.1 ± 1.64	23.3 ± 1.68
300	36.3 ± 3.13	18.2 ± 1.50
600	28.7 ± 1.03	10.8 ± 2.41

平均値 ± 標準誤差

*：投与 60 分後

-：データなし

2.6.5.3.3 ラットに単回経口投与したときの血中放射能濃度推移

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.2-2
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／200 ± 20 g
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
溶媒	水
投与方法	単回経口投与
試料	血液
サンプリング時点	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 168 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

2.6.5.3.3　ラットに単回経口投与したときの血中放射能濃度推移（続き）

結果	
投与後時間（hr）	血中放射能濃度（μg eq/mL）
0.25	0.52 ± 0.05
0.5	0.46 ± 0.20
1	0.21 ± 0.11
2	0.40 ± 0.33
4	0.38 ± 0.20
8	0.53 ± 0.06
24	0.13 ± 0.02
48	0.11 ± 0.01
72	0.12 ± 0.04
168	0.03 ± 0.01

平均値 ± 標準誤差

2.6.5.3.4 ラットに単回経口投与したときの血中放射能濃度推移

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.2-3
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雌／n = 3
週齢／体重	記載なし／160～200 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	19.3 mCi/mmol
試料	血液
サンプリング時点	0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 72, 168 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

2.6.5.3.4　ラットに単回経口投与したときの血中放射能濃度推移（続き）

結果	
投与後時間（hr）	血中放射能濃度（μg eq/mL）
0.5	0.80 ± 0.15
1	1.01 ± 0.34
2	0.45 ± 0.16
4	0.29 ± 0.07
6	0.97 ± 0.36
8	0.66 ± 0.09
24	0.15 ± 0.01
72	0.07 ± 0.02
168	ND

平均値 ± 標準誤差

ND：Not detected.

2.6.5.3.5 イヌに単回静脈内投与及び単回門脈内投与したときの薬物動態パラメータ

被験物質：^{3}H 標識 CDCA、^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.2-4				
報告年	1984				
動物種	雑種イヌ				
性別／例数	記載なし／n = 4				
週齢／体重	記載なし／8～14 kg				
溶媒	生理食塩水				
投与方法	単回静脈内投与（^{3}H 標識 CDCA）、単回門脈内投与（^{14}C 標識 CDCA）				
試験濃度	^{3}H 標識 CDCA：0.27～0.60 nmol/body、^{14}C 標識 CDCA：0.07～0.16 μmol/body				
比放射能	^{3}H 標識 CDCA：38.6 Ci/mmol、^{14}C 標識 CDCA：50.0 mCi/mmol				
試料	血漿				
サンプリング時点	1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 60, 75, 90, 120 分				
定量（対象）物質	放射能（^{3}H, ^{14}C）				
測定方法	液体シンチレーションカウンター				
結果	静脈内投与		門脈内投与		
動物 No.	V_1（mL/kg）	CL_p（mL/min/kg）	CL_{int}（mL/min/kg）	E_H	Q_H（mL/min/kg）
1	55.2	18.2	63.5	0.713	49.0
2	62.4	22.7	62.8	0.639	68.0
3	169.7	16.7	53.1	0.685	46.8
4	106.2	25.4	57.8	0.560	87.1
平均値	98.4	20.8	59.3	0.649	62.7
標準誤差	26.3	2.0	2.4	0.033	9.4

V_1：分布容積、CL_p：全身クリアランス、CL_{int}：肝固有クリアランス、E_H：肝抽出率、Q_H：肝血流速度

2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与

2.6.5.4.1 ラットに 21 日間反復経口投与したときの血中放射能濃度推移

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.2-2
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／200 ± 20 g
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
溶媒	水
投与方法	反復経口投与（1 日 1 回 21 日間）
試料	血液
サンプリング時点	1, 4, 8, 24, 72, 168 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	

最終投与後時間（hr）	血中放射能濃度（μg eq/mL）
1	1.00 ± 0.59
4	0.98 ± 0.27
8	1.17 ± 0.07
24	0.24 ± 0.10
72	0.11 ± 0.02
168	0.04 ± 0.02

平均値 ± 標準誤差

2.6.5.4.2 サルに 8 日間反復経口投与したときの血漿中 CDCA 濃度推移

被験物質：CDCA

資料番号	4.2.2.2-5
報告年	2022
動物種	カニクイザル
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／6.8～8.7 kg
溶媒	0.5%カルボキシメチルセルロース
投与方法	反復経口投与（1 日 1 回 8 日間）
投与量	50, 100 mg/kg
試料	血漿
サンプリング時点	Pre, 1, 3, 6, 24 時間
定量（対象）物質	CDCA
測定方法	LC-MS/MS
結果	

	Vehicle Control		50 mg/kg CDCA		100 mg/kg CDCA	
	Day 1	Day 8	Day 1	Day 8	Day 1	Day 8
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（μmol･hr/L）	25.0 ± 25.5	14.6 ± 19.3	82.4 ± 60.5	21.9 ± 25.3	1132 ± 942	1308 ± 540
C_{max}（μmol/L）	2.5 ± 2.7	3.4 ± 4.4	6.6 ± 2.9	2.0 ± 1.7	96.2 ± 55.5	102 ± 68.0

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.5 薬物動態試験： 分布

2.6.5.5.1 ラットに単回静脈内投与、単回又は 21 日間反復経口投与したときの全身オートラジオグラフィー

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.3-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし／200 ± 20 g
溶媒	生理食塩液（静脈内投与）、水（経口投与）
投与方法	単回静脈内投与、単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	全身切片
サンプリング時点	投与 5 分, 4, 24 時間後（静脈内投与）、投与 5 分, 4, 24, 168 時間後（経口投与）
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	全身オートラジオグラフィー
結果	単回静脈内投与において、投与 5 分後に小腸上部及び肝臓で高い放射能が認められ、腎臓及び肺でわずかな放射能が認められた。投与 4 時間後には肝臓のみで、投与 24 時間後には大部分が腸管内容物中に放射能が認められた。また、単回経口投与において、消化管内容物を除くと全測定時間で肝臓の放射能濃度が最も高く、腎臓、血液及び肺でわずかな放射能が認められた。肝臓の放射能分布は点状であり、胆管で高い放射能が認められた。消化管内容物の放射能は、投与 5 分後に胃で、投与 4 時間後に胃腸で、投与 24 時間後に小腸及び大腸で高く、投与 168 時間後にはほぼ検出されなかった。

2.6.5.5.1 ラットに単回静脈内投与、単回又は 21 日間反復経口投与したときの全身オートラジオグラフィー（続き）

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.3-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし／200 ± 20 g
溶媒	水
投与方法	反復経口投与（1 日 1 回 21 日間）
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	全身切片
サンプリング時点	最終投与 4, 24, 168 時間後
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	全身オートラジオグラフィー
結果	反復経口投与において、最終投与 4 時間後には胃壁及び腸管内容物中に高い放射能が認められた。肝臓の放射能分布は斑点状であり、胆管で特に高い放射能が認められた。最終投与 24 時間後には胃壁の放射能は消失し、腸管内容物、肝臓及び胆管以外の組織の放射能もほぼ認められなかった。

2.6.5.5.2 ラットに単回又は 21 日間反復経口投与したときの組織分布

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.3-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／200 ± 20 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	血液、胃、胃内容物、小腸、小腸内容物、大腸、大腸内容物、肝臓、腎臓、肺、脳、脂肪組織、心臓、脾臓、筋肉、皮膚
サンプリング時点	15, 30 分, 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 168 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

結果

投与後時間 / 試料	15 分	30 分	1 時間	2 時間	4 時間
血液	0.52 ± 0.05	0.46 ± 0.20	0.21 ± 0.11	0.40 ± 0.33	0.38 ± 0.20
胃	145.3 ± 46.3	66.3 ± 12.3	125.0 ± 20.8	37.1 ± 8.00	31.2 ± 8.30
胃内容物	3675.5 ± 761.8	1047.0 ± 334.7	1360.0 ± 179.0	520.7 ± 128.5	305.7 ± 147.0
小腸	57.0 ± 14.2	91.6 ± 23.8	180.1 ± 49.1	196.5 ± 82.4	264.3 ± 56.7
小腸内容物	188.6 ± 66.0	354.2 ± 78.5	546.4 ± 118.0	928.0 ± 183.5	966.8 ± 145.3
大腸	3.00 ± 1.68	2.04 ± 0.47	3.84 ± 1.17	14.7 ± 5.30	24.8 ± 3.60
大腸内容物	1.83 ± 0.50	0.89 ± 0.59	8.17 ± 3.32	293.6 ± 77.8	435.0 ± 85.8
肝臓	17.0 ± 3.80	32.8 ± 9.70	22.9 ± 5.00	39.3 ± 10.4	42.9 ± 9.20

2.6.5.5.2　ラットに単回又は 21 日間反復経口投与したときの組織分布（続き）

試料＼投与後時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	168 時間
血液	0.53 ± 0.06	0.13 ± 0.02	0.11 ± 0.01	0.12 ± 0.04	0.03 ± 0.01
胃	3.83 ± 1.27	5.39 ± 3.09	2.79 ± 1.42	0.52 ± 0.10	ND
胃内容物	12.2 ± 8.00	8.23 ± 8.00	3.39 ± 1.33	2.60 ± 0.93	ND
小腸	211.8 ± 32.5	130.7 ± 20.6	65.8 ± 7.50	25.5 ± 2.60	0.84 ± 0.23
小腸内容物	872.6 ± 69.1	622.0 ± 72.9	405.4 ± 22.9	156.0 ± 24.1	3.79 ± 2.22
大腸	25.0 ± 6.10	14.4 ± 0.50	4.92 ± 0.66	2.70 ± 0.20	ND
大腸内容物	387.4 ± 46.2	285.4 ± 81.5	120.8 ± 15.4	51.2 ± 3.90	3.19 ± 1.14
肝臓	20.2 ± 3.30	15.5 ± 2.60	7.03 ± 2.15	6.61 ± 1.28	0.24 ± 0.13

平均値 ± 標準誤差、単位：μg eq/g wet tissue 又は μg eq/mL blood、ND：未検出

全測定時間において、腎臓、肺、脳、脂肪組織、心臓、脾臓、筋肉及び皮膚で放射能は未検出

2.6.5.5.2 ラットに単回又は 21 日間反復経口投与したときの組織分布（続き）

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.3-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／200 ± 20 g
溶媒	水
投与方法	反復経口投与（1 日 1 回 21 日間）
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	血液、胃、胃内容物、小腸、小腸内容物、大腸、大腸内容物、肝臓、腎臓、肺、脳、脂肪組織、心臓、脾臓、筋肉、皮膚
サンプリング時点	1, 4, 8, 24, 72, 168 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

2.6.5.5.2 ラットに単回又は 21 日間反復経口投与したときの組織分布（続き）

結果						
試料	最終投与後時間					
	21 日間反復投与					
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間	72 時間	168 時間
血液	1.00 ± 0.59	0.98 ± 0.27	1.17 ± 0.07	0.24 ± 0.10	0.11 ± 0.02	0.04 ± 0.02
胃	30.7 ± 2.05	13.6 ± 3.13	11.1 ± 0.98	3.37 ± 2.18	0.57 ± 0.05	ND
胃内容物	1059.7 ± 22.6	452.0 ± 89.0	112.4 ± 62.8	10.3 ± 9.24	2.47 ± 1.83	ND
小腸	34.5 ± 7.16	58.2 ± 2.69	52.6 ± 8.13	31.4 ± 6.84	7.54 ± 1.44	0.48 ± 0.05
小腸内容物	593.3 ± 7.71	806.8 ± 22.2	886.9 ± 136.0	561.4 ± 58.4	90.2 ± 24.5	6.07 ± 1.58
大腸	10.8 ± 2.75	17.5 ± 4.65	19.9 ± 3.26	8.88 ± 1.43	2.34 ± 0.42	ND
大腸内容物	184.8 ± 32.5	216.8 ± 63.8	318.6 ± 75.4	161.1 ± 2.03	26.1 ± 2.42	2.04 ± 0.48
肝臓	22.9 ± 7.61	22.6 ± 3.97	19.0 ± 1.87	17.5 ± 4.91	2.90 ± 0.43	0.54 ± 0.02
腎臓	2.08 ± 0.44	1.77 ± 0.51	1.00 ± 0.07	0.58 ± 0.32	ND	ND
肺	1.29 ± 0.66	0.75 ± 0.46	ND	ND	ND	ND
脂肪組織	ND	ND	1.18 ± 0.59	ND	ND	ND

平均値 ± 標準誤差、単位：μg eq/g wet tissue 又は μg eq/mL blood、ND：未検出
全測定時間において、脳、心臓、脾臓、筋肉及び皮膚で放射能は未検出

2.6.5.5.3 ハムスターに単回経口投与したときの組織分布

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.3-1
報告年	1978
動物種	ゴールデンハムスター
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／100 ± 10 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	血液、胆汁、胃、胃内容物、小腸、小腸内容物、大腸、大腸内容物、肝臓、腎臓、肺、脳、脂肪組織、心臓、脾臓、筋肉、皮膚
サンプリング時点	30 分, 2, 4, 8, 24 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

2.6.5.5.3　ハムスターに単回経口投与したときの組織分布（続き）

結果					
試料＼投与後時間	30 分	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
血液	0.30 未満	0.30 未満	0.30 未満	0.30 未満	0.30 未満
胆汁	806.0 ± 42.0	4268.0 ± 670.0	5291.0 ± 1305.0	9992.3 ± 1462.7	7566.5 ± 1752.7
胃	127.0 ± 42.8	26.0 ± 5.81	6.41 ± 2.46	3.08 ± 0.52	1.96 ± 0.52
胃内容物	1652.0 ± 339.5	500.8 ± 96.9	50.2 ± 9.68	18.2 ± 9.88	6.54 ± 0.78
小腸	179.3 ± 32.5	733.3 ± 77.7	251.3 ± 78.2	296.0 ± 10.6	323.5 ± 61.7
小腸内容物	608.3 ± 94.2	1887.5 ± 240.5	1395.0 ± 419.7	987.8 ± 52.4	883.3 ± 146.8
大腸	3.45 ± 0.45	37.1 ± 13.4	45.6 ± 20.2	59.0 ± 18.6	36.0 ± 3.41
大腸内容物	5.77 ± 2.72	181.4 ± 82.8	194.7 ± 59.6	455.5 ± 115.2	400.5 ± 64.4
肝臓	19.5 ± 4.43	33.6 ± 6.23	19.9 ± 3.20	36.6 ± 8.76	36.9 ± 6.45

平均値 ± 標準誤差、単位：μg eq/g wet tissue 又は μg eq/mL blood

全測定時間において、腎臓、肺、脳、脂肪組織、心臓、脾臓、筋肉及び皮膚で放射能は未検出

2.6.5.6 薬物動態試験： 分布：タンパク結合

2.6.5.6.1 *In vitro* イヌ血漿におけるタンパク結合

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.3-2
報告年	1984
試験材料	雑種イヌ血漿
性別／例数	記載なし／n = 3
年齢／体重	記載なし／8～14 kg
投与方法	*In vitro*
試験濃度	記載なし
比放射能	50.0 mCi/mmol
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
試験方法	イヌの血漿中に ^{14}C 標識 CDCA を添加し、37°C で 14 時間半透膜を用いて平衡透析した。透析後、血漿及び緩衝液中の放射能濃度を測定し、血漿タンパク結合率を算出した。
結果	CDCA のイヌ血漿タンパク結合率は、98.0%であった。

2.6.5.6.2 *In vitro* ヒト血清アルブミンとのタンパク結合

被験物質：CDCA、標識 CDCA

資料番号	4.2.2.3-3
報告年	1982
試験材料	ヒト血清アルブミン
性別／試行回数	記載なし／n = 3
年齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	1 μmol/L（50000 dpm/mL）
比放射能	記載なし
定量（対象）物質	放射能
測定方法	液体シンチレーションカウンター
試験方法	ヒト血清アルブミン 400 μmol/L に CDCA1 μmol/L 及び標識 CDCA 50000 dpm を添加し、37℃ で 36 時間平衡透析した。透析後、得られた試料中の放射能濃度を測定し、血清タンパク結合率を算出した。
結果	CDCA のヒト血清タンパク結合率は、98.5%であった。

2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠または授乳動物における試験

2.6.5.7.1 妊娠ラットに単回経口投与したときの全身オートラジオグラフィー

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.3-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雌／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし
溶媒	水
投与方法	単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	全身切片
サンプリング時点	投与 4, 24, 168 時間後
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	全身オートラジオグラフィー
結果	投与 4 時間後には、母体及び胎仔ともに消化管内容物及び肝臓に高い放射能が存在し、子宮、腎臓、肺及び胎盤でも放射能が認められた。投与 24 時間後には、母体及び胎仔の消化管内容物及び肝臓で放射能が存在し、子宮でも放射能が認められた。投与 168 時間後には、母体及び胎仔ともに放射能は検出されなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験

2.6.5.8.1 *In vitro* イヌ血球移行

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.3-2
報告年	1984
試験材料	雑種イヌ血液
性別／例数	記載なし／記載なし（例数不明）
年齢／体重	記載なし／8～14 kg
投与方法	*In vitro*
試験濃度	記載なし
比放射能	50.0 mCi/mmol
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
試験方法	イヌから採取した血液 5 mL に ^{14}C 標識 CDCA 100 µL を添加し、37°C で 20 秒間、15、30 及び 50 分間インキュベーションした後、血液及び血漿中の放射能濃度を測定した。得られた血液-血漿中放射能濃度比（Rb 値）及びヘマトクリット値から血球移行率を算出した。
結果	37°C で 20 秒間、15、30 及び 50 分間インキュベーションしたとき、Rb 値はほぼ一定であり、平均で 0.521 であった。また、Rb 値及びヘマトクリット値（0.526）から算出した血球移行率は 9.0%であった。

2.6.5.9 薬物動態試験： *In vivo* における代謝

2.6.5.9.1 ラットに単回又は反復経口投与したときの肝臓及び小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比

被験物質：CDCA、^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.4-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／180～220 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与（^{14}C 標識 CDCA） 反復経口投与（^{14}C 標識 CDCA 1 日 1 回 21 日間）又は（CDCA 1 日 1 回 20 日間の後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 1 回）
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	肝臓、小腸内容物
サンプリング時点	1, 4, 8, 24, 72 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

2.6.5.9.1　ラットに単回又は反復経口投与したときの肝臓及び小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比（続き）

結果				
単回：肝臓、小腸内容物				
投与後経過時間（hr）	試料	胆汁酸の構成比（%）		
		タウリン抱合型	グリシン抱合型	遊離型
1	肝臓	87.3 ± 6.81	6.6 ± 3.12	6.1 ± 3.70
	小腸	87.5 ± 1.30	4.9 ± 0.93	7.5 ± 1.59
4	肝臓	95.4 ± 1.28	2.5 ± 1.21	2.2 ± 0.46
	小腸	90.6 ± 1.77	5.3 ± 1.40	4.1 ± 1.56
8	肝臓	95.3 ± 0.53	3.5 ± 0.17	1.2 ± 1.09
	小腸	88.0 ± 2.58	6.0 ± 1.98	5.9 ± 2.03
24	肝臓	93.3 ± 2.80	5.0 ± 1.91	1.7 ± 0.92
	小腸	89.1 ± 1.02	7.8 ± 1.70	3.1 ± 0.84
72	肝臓	92.7 ± 1.50	2.1 ± 0.08	5.2 ± 1.58
	小腸	88.1 ± 2.67	6.8 ± 0.95	5.1 ± 1.72

2.6.5.9.1 ラットに単回又は反復経口投与したときの肝臓及び小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比（続き）

反復：肝臓				
最終投与後経過時間（hr）	投与方法*	胆汁酸の構成比（%）		
		タウリン抱合型	グリシン抱合型	遊離型
1	方法 1	88.2 ± 1.62	6.3 ± 0.67	5.5 ± 0.96
	方法 2	92.1 ± 0.66	4.1 ± 0.25	3.9 ± 0.43
4	方法 1	88.3 ± 1.93	5.1 ± 1.18	6.5 ± 0.77
	方法 2	89.1 ± 1.55	4.8 ± 0.93	6.0 ± 1.01
8	方法 1	86.3 ± 0.58	8.6 ± 0.23	5.1 ± 0.65
	方法 2	88.3 ± 1.23	6.4 ± 1.12	5.3 ± 0.71
24	方法 1	85.4 ± 0.75	8.4 ± 0.54	6.2 ± 0.23
	方法 2	89.5 ± 0.58	6.8 ± 0.12	3.7 ± 0.75
72	方法 1	85.9 ± 1.37	6.6 ± 0.72	7.4 ± 0.69
	方法 2	88.2 ± 0.67	5.9 ± 0.09	5.9 ± 0.65

平均値 ± 標準誤差

* 投与方法 1：^{14}C 標識 CDCA 21 日間反復経口投与
投与方法 2：CDCA 20 日間反復経口投与後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 単回経口投与

2.6.5.9.2 ラットに単回又は反復経口投与したときの加水分解後の小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比

被験物質：CDCA、^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.4-1		
報告年	1978		
動物種	Wistar 系ラット		
性別／例数	雄／n = 3		
週齢／体重	記載なし／180～220 g		
溶媒	水		
投与方法	単回経口投与（^{14}C 標識 CDCA） 反復経口投与（^{14}C 標識 CDCA 1 日 1 回 21 日間）又は（CDCA 1 日 1 回 20 日間の後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 1 回）		
投与量	30 mg/kg		
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）		
試料	小腸内容物		
サンプリング時点	1, 4, 8, 24, 72 時間		
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）		
測定方法	液体シンチレーションカウンター		
結果			
単回			
投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）		
	MCA	HDCA	CDCA
1	3.8 ± 0.36	-	96.2 ± 0.36
4	16.4 ± 3.31	-	83.6 ± 3.31
8	18.5 ± 1.92	1.6 ± 0.23	79.9 ± 1.90
24	35.6 ± 3.88	39.5 ± 2.40	25.4 ± 1.63
72	30.3 ± 4.33	54.7 ± 2.34	15.1 ± 1.99

2.6.5.9.2　ラットに単回又は反復経口投与したときの加水分解後の小腸内容物抽出物中の胆汁酸構成比（続き）

反復				
最終投与後経過時間（hr）	投与方法*	胆汁酸の構成比（%）		
		MCA	HDCA	CDCA
1	方法 1	18.5 ± 2.40	22.1 ± 1.04	59.5 ± 1.43
	方法 2	32.8 ± 1.61	-	67.2 ± 1.61
4	方法 1	35.3 ± 5.93	10.7 ± 1.79	54.0 ± 4.20
	方法 2	35.3 ± 2.49	2.4 ± 0.19	62.2 ± 2.31
8	方法 1	23.0 ± 0.75	25.9 ± 4.20	51.1 ± 4.67
	方法 2	19.7 ± 4.10	14.5 ± 3.31	65.8 ± 1.33
24	方法 1	23.5 ± 3.07	17.2 ± 6.83	59.3 ± 8.41
	方法 2	39.1 ± 5.12	37.6 ± 6.27	23.4 ± 1.17
72	方法 1	37.8 ± 5.93	26.5 ± 14.2	35.7 ± 8.31
	方法 2	25.6 ± 4.33	49.3 ± 1.73	25.1 ± 1.72

平均値 ± 標準誤差

- : データなし

* 投与方法 1 : ^{14}C 標識 CDCA 21 日間反復経口投与
投与方法 2 : CDCA 20 日間反復経口投与後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 単回経口投与

2.6.5.9.3 ラットに単回又は反復経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物中の胆汁酸構成比

被験物質：CDCA、^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.4-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／180～220 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与（^{14}C 標識 CDCA） 反復経口投与（^{14}C 標識 CDCA 1 日 1 回 21 日間）又は（CDCA 1 日 1 回 20 日間の後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 1 回）
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	大腸内容物、糞
サンプリング時点	大腸内容物：1, 4, 8, 24, 72 時間、糞：0-1, 1-2, 2-3, 0-7 日
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

2.6.5.9.3 ラットに単回又は反復経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物中の胆汁酸構成比（続き）

結果					
単回：大腸内容物					
投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）				
	抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	LCA
4	19.6 ± 3.4	6.4 ± 0.4	-	17.4 ± 6.5	56.6 ± 6.0
8	7.6 ± 1.7	9.9 ± 1.5	5.6 ± 2.2	21.3 ± 9.5	55.6 ± 9.2
24	7.1 ± 2.8	46.1 ± 9.6	9.9 ± 1.0	16.8 ± 5.2	19.8 ± 6.5
72	3.1 ± 0.2	25.2 ± 8.5	41.3 ± 4.8	20.0 ± 4.8	10.5 ± 2.8
単回：糞					
投与後経過日数（day）	胆汁酸の構成比（%）				
	抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	LCA
0 - 1	6.0 ± 0.8	10.2 ± 0.9	11.8 ± 4.1	15.6 ± 1.9	56.3 ± 6.1
1 - 2	9.7 ± 3.0	20.5 ± 5.3	23.4 ± 2.9	28.8 ± 5.2	17.7 ± 3.7
2 - 3	11.2 ± 2.5	26.6 ± 7.1	24.3 ± 3.5	28.9 ± 6.0	9.0 ± 0.8
0 - 7	7.4 ± 1.0	37.0 ± 5.0	20.1 ± 3.4	16.4 ± 5.0	20.1 ± 4.9

2.6.5.9.3 ラットに単回又は反復経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物中の胆汁酸構成比（続き）

反復：大腸内容物						
最終投与後経過時間（hr）	投与方法*	胆汁酸の構成比（%）				
		抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	LCA
1	方法 1	2.6 ± 1.0	33.4 ± 14.2	39.5 ± 9.2	7.9 ± 0.7	16.5 ± 4.7
	方法 2	-	-	-	-	-
4	方法 1	7.1 ± 1.7	47.1 ± 5.1	22.5 ± 7.8	8.0 ± 2.1	15.3 ± 3.2
	方法 2	3.0 ± 0.1	20.4 ± 4.0	7.5 ± 1.5	23.5 ± 6.9	45.7 ± 9.5
8	方法 1	2.2 ± 0.1	33.3 ± 5.4	29.0 ± 3.5	11.3 ± 1.0	24.1 ± 2.9
	方法 2	2.6 ± 0.3	20.0 ± 1.8	15.6 ± 3.1	13.8 ± 3.9	48.1 ± 2.9
24	方法 1	2.7 ± 0.2	33.8 ± 3.1	26.0 ± 3.1	9.7 ± 1.6	27.8 ± 4.4
	方法 2	2.3 ± 0.9	27.4 ± 1.5	20.1 ± 9.8	34.9 ± 0.7	15.3 ± 6.8
72	方法 1	2.4 ± 0.1	47.4 ± 8.9	30.5 ± 6.0	8.5 ± 1.7	11.1 ± 1.9
	方法 2	1.8 ± 0.1	36.5 ± 0.4	20.1 ± 0.5	25.3 ± 0.2	16.4 ± 0.5
反復：糞						
最終投与後経過日数（day）	投与方法*	胆汁酸の構成比（%）				
		抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	LCA
0 - 1	方法 1	4.9 ± 0.9	37.3 ± 7.5	20.2 ± 3.5	21.1 ± 4.1	16.4 ± 4.6
	方法 2	3.5 ± 0.1	8.1 ± 0.2	28.9 ± 3.0	19.4 ± 1.2	40.1 ± 3.5
1 - 2	方法 1	5.1 ± 0.6	46.8 ± 1.8	21.3 ± 0.8	15.3 ± 1.3	11.5 ± 2.1
	方法 2	3.6 ± 0.4	22.8 ± 8.9	39.0 ± 7.4	20.9 ± 2.6	13.7 ± 0.6
2 - 3	方法 1	4.3 ± 0.2	58.8 ± 5.1	17.8 ± 2.9	12.9 ± 1.8	6.4 ± 0.6
	方法 2	3.1 ± 0.6	26.8 ± 12.1	41.2 ± 12.0	22.3 ± 11.0	6.5 ± 0.3

平均値 ± 標準誤差

-：データなし

* 投与方法 1：^{14}C 標識 CDCA 21 日間反復経口投与

投与方法 2：CDCA 20 日間反復経口投与後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 単回経口投与

2.6.5.9.4 ラットに単回経口投与したときの肝臓、胆汁、小腸内容物、大腸内容物及び糞抽出物中の代謝物

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.4-2
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雌／n = 3
週齢／体重	記載なし／160～200 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	19.3 mCi/mmol
試料	肝臓、胆汁、小腸内容物、大腸内容物、糞
サンプリング時点	肝臓：1, 4, 8, 24, 48 時間、胆汁：0-1, 1-4, 4-8, 8-24, 24-48 時間、小腸内容物：0.5, 1, 4, 8, 24, 72 時間 大腸内容物：4, 8, 24, 72 時間、糞：0-1, 1-2, 2-3 日
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

2.6.5.9.4　ラットに単回経口投与したときの肝臓、胆汁、小腸内容物、大腸内容物及び糞抽出物中の代謝物（続き）

結果			
肝臓			
投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）		
	MCA	HDCA	CDCA
1	0	0	100
4	0	0	100
8	24.2 ± 2.5	1.20 ± 1.20	74.6 ± 3.1
24	45.7 ± 13.8	6.90 ± 4.60	47.4 ± 9.6
48	72.8 ± 6.9	27.0 ± 7.10	0.24 ± 0.24

胆汁		
投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）	
	MCA	CDCA
0-1	8.07 ± 1.18	91.9 ± 1.18
1-4	11.2 ± 3.33	88.8 ± 3.33
4-8	27.1 ± 2.34	72.9 ± 2.34
8-24	37.4 ± 9.40	62.6 ± 9.40
24-48	46.4 ± 10.5	53.6 ± 10.5

2.6.5.9.4 ラットに単回経口投与したときの肝臓、胆汁、小腸内容物、大腸内容物及び糞抽出物中の代謝物（続き）

小腸内容物			
投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）		
	MCA	HDCA	CDCA
0.5	2.1 ± 1.1	0	97.9 ± 1.1
1	5.6 ± 1.9	0	94.4 ± 1.9
4	17.9 ± 0.8	0	82.1 ± 0.8
8	26.4 ± 9.3	0.9 ± 0.5	72.8 ± 9.2
24	45.8 ± 3.0	2.5 ± 1.5	51.7 ± 3.7
72	34.9 ± 18.4	33.2 ± 10.3	32.0 ± 16.9

大腸内容物						
投与後経過時間（hr）	胆汁酸の構成比（%）					
	抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	Keto-bile acid*	LCA
4	15.7 ± 4.52	10.6 ± 3.27	0.77 ± 0.39	13.6 ± 8.99	0.83 ± 0.41	58.5 ± 15.8
8	5.33 ± 0.67	8.57 ± 2.45	5.97 ± 3.07	3.67 ± 0.58	1.30 ± 0.69	75.1 ± 5.92
24	13.6 ± 5.58	25.6 ± 5.75	18.0 ± 8.82	7.37 ± 4.22	0.90 ± 0.90	34.6 ± 5.59
72	0.43 ± 0.43	42.9 ± 16.1	49.5 ± 13.6	4.50 ± 1.27	2.43 ± 2.04	0.23 ± 0.23

糞						
投与後経過日数（day）	胆汁酸の構成比（%）					
	抱合型胆汁酸	MCA	HDCA	CDCA	Keto-bile acid*	LCA
0-1	2.73 ± 1.44	15.6 ± 5.67	1.70 ± 0.85	2.90 ± 1.65	3.07 ± 3.07	74.0 ± 2.20
1-2	0	28.0 ± 13.8	13.3 ± 8.15	7.33 ± 4.19	10.5 ± 9.17	40.9 ± 27.5
2-3	0.45 ± 0.43	41.2 ± 4.70	24.2 ± 5.25	7.25 ± 7.25	25.8 ± 16.5	1.20 ± 1.20

平均値 ± 標準誤差

*Keto-bile acid：monohydroxy-monoketo bile acid

2.6.5.9.5 ハムスターに単回経口投与したときの胆汁及び小腸内容物抽出物中の代謝物

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.4-1
報告年	1978
動物種	ゴールデンハムスター
性別／例数	雄／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし／90～110 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	胆汁、小腸内容物
サンプリング時点	24 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	TLC で分離した試料からは、代謝物として TCDCA 及び GCDCA が検出され、その存在比は胆汁及び小腸内容物ともにおよそ 2:1 であった。加水分解後に TLC で分離した試料からは、CDCA のみ検出された。

2.6.5.9.6 ハムスターに単回経口投与したときの大腸内容物及び糞抽出物中の代謝物

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.4-1
報告年	1978
動物種	ゴールデンハムスター
性別／例数	雄／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし／90～110 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	大腸内容物、糞
サンプリング時点	大腸内容物：8 時間、糞：0-24 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	大腸内容物及び糞中からは、抱合型胆汁酸及び CDCA はほぼ検出されず、大部分は LCA であった。

2.6.5.9.7 ハムスターに単回経口投与したときの小腸内容物抽出物中の標識胆汁酸の比率

被験物質：^{3}H, ^{14}C 標識（[7β-^{3}H, 24-^{14}C]）CDCA

資料番号	4.2.2.4-1		
報告年	1978		
動物種	ゴールデンハムスター		
性別／例数	雄／記載なし（例数不明）		
週齢／体重	記載なし／90～110 g		
溶媒	水		
投与方法	単回経口投与		
投与量	30 mg/kg		
比放射能	^{3}H 標識 CDCA：137 μCi/mg、^{14}C 標識 CDCA：145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）		
試料	小腸内容物		
サンプリング時点	4, 24 時間		
定量（対象）物質	放射能（^{3}H、^{14}C）		
測定方法	液体シンチレーションカウンター		
結果			
	投与後経過時間（hr）	$^{3}H/^{14}C$	^{3}H 残存率（%）*
投与液		26.0	100.0
小腸内容物	4	19.5	75.0
	24	6.4	24.6

*：投与液中の $^{3}H/^{14}C$ に対する割合

2.6.5.9.8 ウサギに単回大腸内投与したときの胆汁及び糞抽出物中の胆汁酸の構成比

被験物質：^{14}C 標識 CDCA、^{14}C 標識 LCA

資料番号	4.2.2.4-1
報告年	1978
動物種	ウサギ（系統不明）
性別／例数	雌／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし／2 kg
溶媒	水
投与方法	単回大腸内投与
投与量	^{14}C 標識 CDCA：10, 30 mg/kg、^{14}C 標識 LCA：10 mg/kg
比放射能	^{14}C 標識 CDCA：145 μCi/mg、^{14}C 標識 LCA：108 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	胆汁、糞
サンプリング時点	24 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

結果

投与物質	投与量（mg/kg）	試料	胆汁酸の構成比（% of total）	
			CDCA	LCA
LCA	10	胆汁	-	100.0
		糞	-	100.0
CDCA	10	胆汁	56.6	43.4
		糞	0.6	99.4
	30	胆汁	83.4	16.6
		糞	1.1	98.9

- : データなし

2.6.5.9.9 サルに単回経口投与したときの糞中代謝物

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.4-3
報告年	1985
動物種	リスザル
性別／例数	雌雄／n = 3（雄：1、雌：2）
週齢／体重	記載なし／450～800 g
溶媒	記載なし
投与方法	単回経口投与
投与量	0.1 mol/body
比放射能	50 μCi/mol
試料	糞
サンプリング時点	3 日
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	

未変化体又は代謝物	構成比（% of dose）
CDCA	51.8 ± 4.5
3α-7-Keto*	21.0 ± 3.7
LCA	6.8 ± 1.8
Iso-LCA	1.0 ± 0.3
3-Keto**	4.4 ± 1.2
その他	0.6 ± 0.1

平均値 ± 標準誤差

*3α-7-Keto：3α-hydroxy-7-keto-5β- cholanic acid

**3-Keto：3-keto-5β- cholanic acid

2.6.5.10 薬物動態試験： *In vitro* における代謝

2.6.5.10.1 ラット腸内細菌による MCA の代謝

被験物質：^{14}C 標識 MCA の Na 塩

資料番号	4.2.2.4-1
報告年	1978
試験材料	Wistar 系ラットの糞
性別／例数	雄／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし／180～220 g
投与方法	*In vitro*
試験濃度	1.3 mg/10 mL
比放射能	0.5 μCi/mg
サンプリング時点	24 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	ラジオ TLC
結果	エーテル抽出による放射能の回収率は 98%であり、その主代謝物は HDCA であった。

2.6.5.10.2 ラット腸内細菌による代謝

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.4-4
報告年	1966
試験材料	ラット（系統不明）の糞
性別／例数	記載なし／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	100 µmol/L
比放射能	記載なし
サンプリング時点	72 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	TLC-オートラジオグラフィー
結果	腸内細菌の作用により CDCA から LCA が生成された。

2.6.5.10.3 ハムスター腸内細菌による TCDCA の代謝

被験物質：^{14}C 標識 TCDCA

資料番号	4.2.2.4-5
報告年	1994
試験材料	ゴールデンハムスターの糞
性別／例数	雄／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし／約 100 g
投与方法	*In vitro*
試験濃度	50 µg/mL
比放射能	記載なし
サンプリング時点	1, 2, 3, 4, 6, 8, 16, 24 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	腸内細菌による TCDCA の加水分解を検討したところ、インキュベーション 8 時間後には TCDCA のほとんどが脱抱合され、CDCA が生成された。

2.6.5.10.4　ヒト腸内細菌による代謝

被験物質：CDCA、UDCA、7-keto-LCA

資料番号	4.2.2.4-6
報告年	1981
試験材料	ヒトの糞便
性別／例数	男性／n = 4（10 日間試験）、n = 3（70 時間試験）
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	200 µmol/L
サンプリング時点	10 日又は 70 時間
定量（対象）物質	CDCA、UDCA、7-keto-LCA
測定方法	ガスクロマトグラフィー
結果	健康成人男性の糞便懸濁液に CDCA、UDCA 又は 7-keto-LCA を添加したところ、CDCA から UDCA、LCA 及び 7-keto-LCA が生成され、UDCA から CDCA、LCA 及び 7-keto-LCA が生成され、LCA の生成量には個体差が認められた。また、7-keto-LCA から LCA、UDCA 及び CDCA が生成された。

2.6.5.10.5　ヒト組換え P450 酵素による代謝

被験物質：CDCA

資料番号	4.2.2.4-7
報告年	2008
試験材料	ヒト組換え P450 酵素（CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 4A11）
性別／試行回数	記載なし／n = 3
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	500 μmol/L
サンプリング時点	30 分
定量（対象）物質	CDCA 代謝物
測定方法	LC-MS
結果	CDCA から 7α-hydroxy-3-oxo-5β-cholan-24-oic acid への変換を最も触媒する酵素は CYP3A4 であり、CYP3A5 及び他のいくつかの P450 酵素による 7α-hydroxy-3-oxo-5β-cholan-24-oic acid の生成速度は極めて低かった。また、MCA の生成に寄与する CYP 分子種は CYP3A4 のみであった。

2.6.5.10.6 ヒト組換え SULT による代謝

被験物質：11 種類の胆汁酸（CA、GCA、TCA、ACA、CDCA、GCDCA、TCDCA、DCA、HDCA、UDCA 及び LCA）

資料番号	4.2.2.4-8		
報告年	2011		
試験材料	ヒト組換え SULT1A1, 1A2, 1A3, 1B2, 1C2, 1C4, 1E1, 2A1, 2B1a, 2B1b, 4A1		
性別／試行回数	記載なし／n = 3		
週齢／体重	記載なし／記載なし		
投与方法	*In vitro*		
試験濃度	50 µmol/L		
比放射能	15 Ci/mmol（^{35}S 標識 PAPS）		
サンプリング時点	20 分		
定量（対象）物質	放射能（^{35}S）		
測定方法	放射能イメージングスキャナー		
結果	SULT 分子種（SULT1A1, 1A2, 1A3, 1B2, 1C2, 1C4, 1E1, 2A1, 2B1a, 2B1b 及び 4A1）のうち、SULT2A1 でのみ 11 種類の胆汁酸に対する硫酸抱合が認められた。また、CDCA、GCDCA 及び LCA の代謝速度の検討結果から、SULT2A1 による LCA の触媒効率は CDCA 及び GCDCA の約 40 倍であった。		
基質	K_m（µmol/L）	V_{max}（nmol/min/mg）	V_{max}/K_m
CDCA	42.30 ± 2.97	3.95 ± 0.17	0.09
GCDCA	36.73 ± 2.47	3.80 ± 0.15	0.10
LCA	8.36 ± 0.39	35.97 ± 1.16	4.30

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.10.7 ヒトでのアミノ酸 *N*-アシル転移酵素活性

被験物質：^{14}C 標識 CDCA-CoA、グリシン、タウリン

資料番号	4.2.2.4-9		
報告年	2000		
試験材料	ヒト肝ホモジネート画分		
性別／例数	記載なし／n = 3		
週齢／体重	記載なし／記載なし		
投与方法	*In vitro*		
試験濃度	^{14}C 標識 CDCA-CoA：200～300 µmol/L、グリシン及びタウリン：20 mmol/L		
比放射能	1.48～2.22 GBq/mmol		
サンプリング時点	記載なし		
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）		
測定方法	高速液体ラジオクロマトグラフィー		
結果			
アミノ酸 *N*-アシル転移酵素		K_m（app.）（mol/L）	V_{max}（app.）（nmol/mg/min）
サイトゾル画分	CDCA-CoA + G → G-CDCA	5.0×10^{-3}	8.9
	CDCA-CoA + T → T-CDCA	4.3×10^{-3}	9.3
ペルオキシソーム画分	CDCA-CoA + G → G-CDCA	4.8×10^{-2}	30.3
	CDCA-CoA + T → T-CDCA	5.0×10^{-3}	23.3

平均値

G：グリシン、T：タウリン

2.6.5.10.8 各動物種の肝 S9 画分による代謝

被験物質：^{2}H 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.4-10
報告年	2018
試験材料	ヒト、チンパンジー、カニクイザル、アカゲザル、ビーグル犬、ゲッチンゲンミニブタ、シリアンハムスター、ニュージーランドウサギ、SD 系ラット、CD-1 マウス、C57BL/6 マウスの肝 S9 画分
性別／例数	ヒト：男性、その他の動物：雄／n = 5 以上
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	20 µmol/L
比放射能	記載なし
サンプリング時点	60 分
定量（対象）物質	CDCA 代謝物
測定方法	LC-MS/MS

2.6.5.10.8 各動物種の肝 S9 画分による代謝（続き）

結果						
動物種	硫酸抱合 (%)	アミド化		水酸化 (%)	グルクロン酸抱合 (%)	グルタチオン抱合 (%)
		グリシン (%)	タウリン (%)			
ヒト	22	24	40	12	1.1	0.6
チンパンジー	14	17	44	22	1.9	1
カニクイザル	2.1	35	38	24	0.8	0.4
アカゲザル	5.4	31	34	26	1.5	1.4
ビーグル犬	0.0	2.7	19	48	27	3.3
ゲッチンゲンミニブタ	5.7	65	3.1	25	0.5	0.2
シリアンハムスター	7.5	32	28	31	1.5	0.8
ニュージーランドウサギ	14	62	2.4	20	2.9	0.0
SD 系ラット	1.3	1.0	25	70	1.6	0.6
CD-1 マウス	0.0	0.5	50	49	0.7	0.4
C57BL/6 マウス	0.0	0.5	59	39	0.8	0.4

平均値

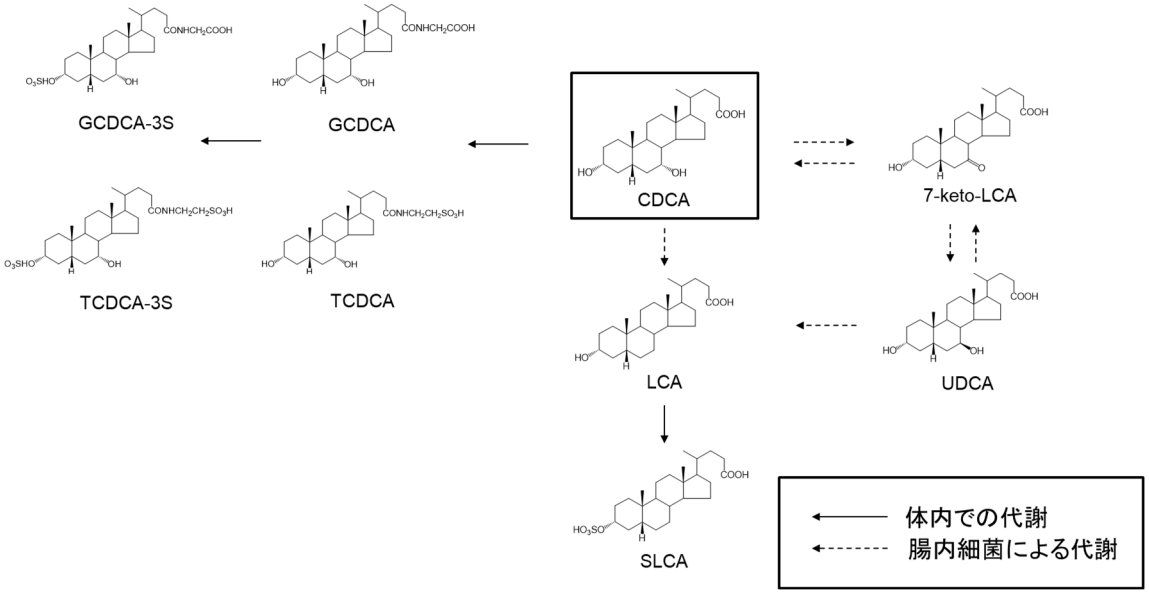
2.6.5.11　薬物動態試験：　推定代謝経路

ヒトにおける推定代謝経路

被験物質：CDCA

CTD における記載箇所：2.6.4.5.18

資料番号：4.2.2.4-6, 4.2.2.4-8, 4.2.2.4-9, 4.2.2.4-10



S：硫酸抱合

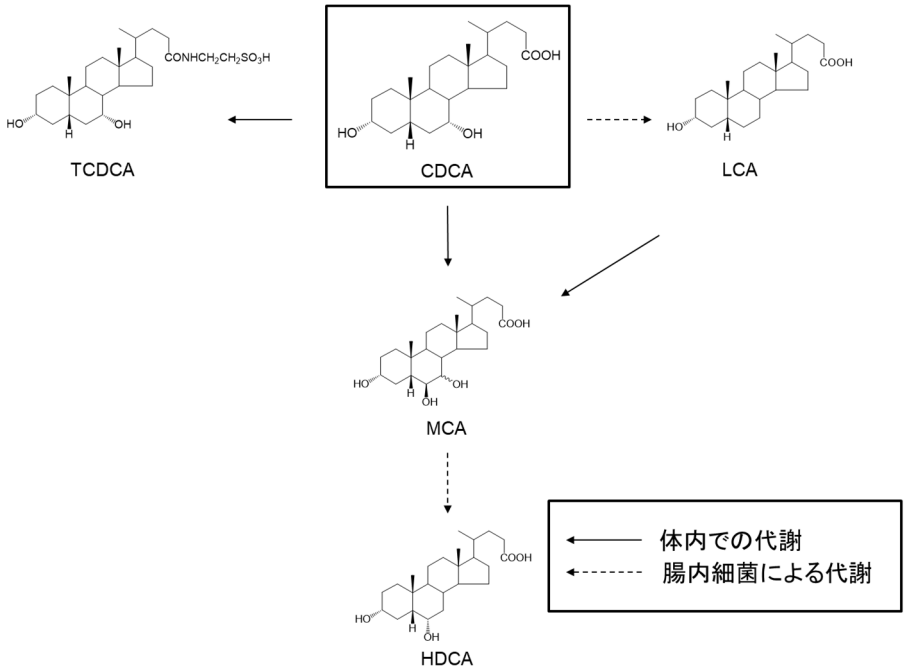
2.6.5.11　薬物動態試験：　推定代謝経路（続き）

ラットにおける推定代謝経路

被験物質：CDCA

CTD における記載箇所：2.6.4.5.18

資料番号：4.2.2.4-1, 4.2.2.4-4, 4.2.2.4-10



2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導/阻害

2.6.5.12.1 ヒト肝細胞を用いた CYP 誘導

被験物質：CDCA

資料番号	4.2.2.4-11	
報告年	2016	
試験材料	ヒト初代培養肝細胞	
性別／例数	女性／n = 5	
年齢／体重	記載なし／記載なし	
投与方法	*In vitro*	
試験濃度	50 µmol/L	
定量（対象）物質	mRNA	
測定方法	次世代シーケンサー	
試験方法	CDCA を添加したヒト初代培養肝細胞を 37°C で 48 時間インキュベーションした後、CYP1A2、CYP2C8 及び CYP3A4 の mRNA を測定した。	
結果		
薬物代謝酵素	遺伝子発現比*	*p* 値
CYP1A2	0.26	1.05×10^{-7}
CYP2C8	0.33	8.14×10^{-7}
CYP3A4	0.30	2.055×10^{-13}

*ジメチルスルホキシド処置細胞での発現を 1 としたときの比率

2.6.5.12.2　ヒト肝スライスを用いた CYP 誘導

被験物質：CDCA

資料番号	4.2.2.4-12
報告年	2009
試験材料	ヒト肝スライス
性別／例数	男女／n = 5（1：男性、3：女性、1：不明）
年齢／体重	65（男性）、54、64 及び 72（女性）、不明（不明）／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	100 µmol/L
定量（対象）物質	mRNA
測定方法	qPCR
試験方法	CDCA を添加したヒト肝スライスを 37°C で 24 時間インキュベーションした後、CYP3A4 の mRNA を測定した。
結果	CDCA 処置したとき、CYP3A4 の mRNA 発現レベルは有意に上昇した。

2.6.5.12.3 HepG2 細胞を用いた CYP 誘導

被験物質：CDCA

資料番号	4.2.2.4-13
報告年	2004
試験材料	HepG2 細胞
性別／例数	記載なし／n = 3
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	10, 100 μmol/L
定量（対象）物質	mRNA
測定方法	qPCR
試験方法	CDCA を添加した HepG2 細胞を 37°C で 24 時間インキュベーションした後、CYP3A4 の mRNA を測定した。
結果	CDCA 100 μmol/L で処置したとき、CYP3A4 の mRNA 発現レベルは上昇した。

2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄

2.6.5.13.1 ラットに単回又は反復経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

被験物質：CDCA、^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／200 ± 20 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与（^{14}C 標識 CDCA） 反復経口投与（CDCA 1 日 1 回 20 日間後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 1 回）
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	尿、糞、呼気
サンプリング時点	0-1, 0-3, 0-7 日
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

2.6.5.13.1 ラットに単回又は反復経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄（続き）

試料	投与方法	^{14}C 累積排泄率（% of dose）		
		0 - 1 日	0 - 3 日	0 - 7 日
糞	単回	31.5 ± 3.8	73.5 ± 4.8	97.2 ± 1.4
	反復*	18.2 ± 5.1	64.9 ± 7.9	94.8 ± 2.5
尿	単回	0.49 ± 0.06	0.59 ± 0.07	-
	反復*	0.02 ± 0.00	0.07 ± 0.01	-
呼気 CO_2	単回	ND	ND	-
	反復*	ND	ND	-

平均値 ± 標準誤差

ND：Not detected

-：データなし

* 反復：CDCA 20 日間反復経口投与後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 単回経口投与

2.6.5.13.2 ラットに単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-2		
報告年	1978		
動物種	Wistar 系ラット		
性別／例数	雌／n = 3		
週齢／体重	記載なし／160～200 g		
溶媒	水		
投与方法	単回経口投与		
投与量	30 mg/kg		
比放射能	19.3 mCi/mmol		
試料	尿、糞、呼気		
サンプリング時点	0-1, 0-3, 0-7 日		
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）		
測定方法	液体シンチレーションカウンター		
結果	^{14}C 累積排泄率（% of dose）		
試料	0 - 1 日	0 - 3 日	0 - 7 日
糞	21.6 ± 5.07	74.7 ± 1.71	98.5 ± 0.54
尿	0.08 ± 0.02	0.32 ± 0.12	0.42 ± 0.14
呼気 CO_2	ND	ND	-

平均値 ± 標準誤差

ND：Not detected

-：データなし

2.6.5.13.3 ハムスターに単回経口投与したときの尿、糞及び呼気中排泄

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-1		
報告年	1978		
動物種	ゴールデンハムスター		
性別／例数	雄／n = 3		
週齢／体重	記載なし／100 ± 10 g		
溶媒	水		
投与方法	単回経口投与		
投与量	30 mg/kg		
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）		
試料	尿、糞、呼気		
サンプリング時点	0-1, 0-3, 0-7 日		
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）		
測定方法	液体シンチレーションカウンター		
結果	^{14}C 累積排泄率（% of dose）		
試料	0 - 1 日	0 - 3 日	0 - 7 日
糞	24.2 ± 2.5	72.2 ± 2.9	97.5 ± 0.6
尿	0.11 ± 0.06	0.20 ± 0.03	-
呼気 CO_2	ND	ND	-

平均値 ± 標準誤差

ND：Not detected

-：データなし

2.6.5.13.4 ハムスターに単回経口投与したときの糞中排泄

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-3
報告年	1976
動物種	ゴールデンハムスター
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	6～9 週齢／記載なし
溶媒	1% $NaHCO_3$
投与方法	単回経口投与
投与量	1 mg/kg
比放射能	54 mCi/mmol
試料	糞
サンプリング時点	7 日
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	
未変化体又は代謝物	投与後 7 日間の糞を加水分解して得られた胆汁酸の排泄率（% of total）
Dehydro-LCA	2.1 - 3.7
Iso-LCA	5.2 - 8.9
LCA	53.1 - 68.2
7-keto-LCA	Trace
CDCA	3.3 - 7.1
Unknown fr-2	2.3 - 3.8
Unknown fr-1	ND

ND：Not detected

fr：fraction

2.6.5.13.5 サルに単回経口投与したときの糞中排泄

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-4
報告年	1985
動物種	リスザル
性別／例数	雌雄／n = 3（雄：1、雌：2）
週齢／体重	記載なし／450～800 g
溶媒	記載なし
投与方法	単回経口投与
投与量	0.1 mol/body
比放射能	50 μCi/mol
試料	糞
サンプリング時点	10 時間, 1, 3, 5, 7 ,10 日
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	

動物 No.	排泄率（% of dose）					
	投与後日数（日）					
	10/24*	1	3	5	7	10
5	43.5	63.1	91.4	94.6	95.8	96.0
6	68.0	70.4	94.6	99.0	99.5	99.7
7	69.1	76.1	89.5	92.1	92.8	92.9

*：10 時間

2.6.5.13.6 ウサギに単回大腸内投与したときの糞中排泄

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-5
報告年	1978
動物種	ウサギ（系統不明）
性別／例数	雌／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし／2 kg
溶媒	水
投与方法	単回大腸内投与
投与量	10, 30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	糞
サンプリング時点	24 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	ラジオ TLC
結果	

投与量（mg/kg）	排泄率（% of dose）
10	65.4
30	62.2

2.6.5.13.7 ラットに単回経口投与したときの乳汁中排泄

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雌／n = 3
週齢／体重	記載なし（分娩後 14 日前後の授乳中）／記載なし
溶媒	水
投与方法	単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	乳汁
サンプリング時点	0.5, 2, 4, 6, 24 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	

投与後経過時間（hr）	放射能濃度（μg eq/mL）
0.5	0.17 ± 0.03
2	0.58 ± 0.16
4	0.22 ± 0.04
6	0.07 ± 0.02
24	0.10 ± 0.04

平均値 ± 標準誤差

2.6.5.14 薬物動態試験： 胆汁中排泄

2.6.5.14.1 ラットに単回又は反復経口投与したときの胆汁中排泄

被験物質：CDCA、^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／200 ± 20 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与（^{14}C 標識 CDCA） 反復経口投与（CDCA 1 日 1 回 20 日間の後、21 日目に ^{14}C 標識 CDCA 1 回）
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	胆汁
サンプリング時点	1, 4, 8, 24, 48 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	単回投与時の胆汁中排泄率は、投与後 4 時間で投与量の 56.0%、投与後 24 時間で 93.7%であった。反復投与時の胆汁中排泄率及びその推移は単回投与時とほぼ同様の結果であった。

2.6.5.14.1 ラットに単回又は反復経口投与したときの胆汁中排泄（続き）

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-1
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／200 ± 20 g
溶媒	水
投与方法	総胆管にカニュレーションを施したラット及び十二指腸上部にカニュレーションを施したラットを用い、前者の胆管カニューレの先を後者の十二指腸上部に挿入固定し、前者に単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	胆汁
サンプリング時点	1, 4, 8, 12, 24, 48 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	胆汁中排泄率は、投与後 4 時間で投与量の 11.7%、投与後 24 時間で 81.7%であった。この結果から算出した経口投与時の CDCA の再吸収率は、投与後 24 時間で 87.2%であった。

2.6.5.14.2 ラットに単回経口投与したときの胆汁中排泄

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-2
報告年	1978
動物種	Wistar 系ラット
性別／例数	雌／n = 3
週齢／体重	記載なし／160～200 g
溶媒	水
投与方法	単回経口投与
投与量	30 mg/kg
比放射能	19.3 mCi/mmol
試料	胆汁
サンプリング時点	1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	投与後 24 時間で投与量の 80.3%、投与後 48 時間で 98.9%が胆汁中へ排泄された。

2.6.5.14.3 ハムスターに単回経口投与したときの胆汁中排泄

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-3
報告年	1976
動物種	ゴールデンハムスター
性別／例数	雄／n = 3
週齢／体重	6～9 週齢／記載なし
溶媒	1% $NaHCO_3$
投与方法	単回経口投与
投与量	1 mg/kg
比放射能	54 mCi/mmol
試料	胆汁
サンプリング時点	24 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター

2.6.5.14.3 ハムスターに単回経口投与したときの胆汁中排泄（続き）

結果			
動物 No.	1	2	3
投与後 24 時間の胆汁中排泄率 （% of dose）	76.5	82.1	75.0

動物 No. 画分	1	2	3
GCDCA（% of total radioactivity）	10.9	6.2	6.4
TCDCA（% of total radioactivity）	78.9	81.1	80.0
計	89.9	87.3	86.4

未変化体又は代謝物	投与後 24 時間の胆汁を加水分解して得られた胆汁酸の構成比 （% of total）
Dehydro-LCA	ND
Iso-LCA	ND
LCA	0.5 – 0.9
7-keto-LCA	8.0 – 10.0
CDCA	75.9 – 85.2
Unknown fr-2	1.1 – 5.2
Unknown fr-1	ND

ND：Not detected

fr：fraction

2.6.5.14.4　ハムスターに単回空腸内投与したときの胆汁中排泄

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-6
報告年	1994
動物種	ゴールデンハムスター
性別／例数	雄／n = 4
週齢／体重	記載なし／100 g
溶媒	水（Tween 80 使用）
投与方法	単回空腸内投与
投与量	0.5 mg/body
比放射能	2.0×10^6 dpm/mg
試料	胆汁
サンプリング時点	0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 分
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	投与後 60 分間で投与量の 95.8%が胆汁中へ排泄された。

2.6.5.14.5　ウサギに単回大腸内投与したときの胆汁中排泄

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-5
報告年	1978
動物種	ウサギ（系統不明）
性別／例数	雌／記載なし（例数不明）
週齢／体重	記載なし／2 kg
溶媒	水
投与方法	単回大腸内投与
投与量	10, 30 mg/kg
比放射能	145 μCi/mg（1 匹あたりの投与量 6 μCi）
試料	胆汁
サンプリング時点	24 時間
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	ラジオ TLC
結果	

投与量（mg/kg）	排泄率（% of dose）
10	30.0
30	32.5

2.6.5.14.6 イヌに単回静脈内投与及び単回門脈内投与したときの胆汁中排泄

被験物質：^{3}H 標識 CDCA、^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.5-7
報告年	1984
動物種	雑種イヌ
性別／例数	記載なし／n = 4
週齢／体重	記載なし／8～14 kg
溶媒	生理食塩水
投与方法	単回静脈内投与（^{3}H 標識 CDCA）、単回門脈内投与（^{14}C 標識 CDCA）
投与量	^{3}H 標識 CDCA：0.27～0.60 nmol/body、^{14}C 標識 CDCA：0.07～0.16 μmol/body
比放射能	^{3}H 標識 CDCA：38.6 Ci/mmol、^{14}C 標識 CDCA：50.0 mCi/mmol
試料	胆汁
サンプリング時点	150 分
定量（対象）物質	放射能（^{3}H, ^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
結果	静脈内投与及び門脈内投与後 150 分間までの胆汁中排泄率は、それぞれ投与量の 53.5%及び 72.4%であった。

2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用

2.6.5.15.1 シクロスポリン A が及ぼす胆汁酸排泄への影響

被験物質：CDCA、GCDCA、TCDCA

資料番号	4.2.2.6-1
報告年	2017
試験材料	SD 系ラット由来サンドイッチ培養肝細胞
性別／例数	記載なし／n = 4～5
週齢／体重	7～8 週齢／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	10 µmol/L（CDCA、TCDCA）、50 µmol/L（GCDCA）
定量（対象）物質	CDCA、GCDCA、TCDCA
測定方法	LC-MS/MS
試験方法	ラットから肝細胞を単離し、サンドイッチ培養肝細胞を調製した。胆汁酸及びシクロスポリン A（0, 10, 50 µmol/L）を含む Hank’s balanced salt solution 中でサンドイッチ培養肝細胞を 37°C で 15 分間インキュベーションし、肝細胞中の CDCA、GCDCA 及び TCDCA 含量を測定した。
結果	肝細胞中の CDCA、GCDCA 及び TCDCA 含量は、シクロスポリン A の濃度依存的に増加した。

2.6.5.15.2 トルブタミドが及ぼす血漿タンパク結合への影響

被験物質：CDCA

資料番号	4.2.2.6-2
報告年	1985
動物種	日本白色種又は NZW ウサギ
性別／例数	雄／n = 3（1：10 mg/kg、2：20 mg/kg）
週齢／体重	記載なし／2.30～4.07 kg
溶媒	記載なし
投与方法	静脈内持続投与
投与量	10, 20 mg/kg
試料	血液
定量（対象）物質	トルブタミド
測定方法	UV-HPLC
試験方法	静脈内持続投与による血漿中トルブタミド濃度定常状態（約 50 μg/mL）下のウサギに、CDCA を 2 時間かけて静脈内持続投与したときの総トルブタミド濃度及び非結合型トルブタミド濃度を測定した。
結果	10 mg/kg 投与群では、非結合型トルブタミド濃度及び総トルブタミド濃度に影響を及ぼさなかった。一方、20 mg/kg 投与群では、非結合型トルブタミド濃度は一定であったが、総トルブタミド濃度は緩やかに減少し、血漿中非結合型分率が上昇した。

2.6.5.15.3 取り込みトランスポーター（NTCP）及び排出トランスポーター（BSEP）の基質検討

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.6-3
報告年	2005
試験材料	ラット NTCP 発現 MDCK 細胞、ラット BSEP 発現 MDCK 細胞、ラット NTCP/BSEP 共発現 MDCK 細胞、コントロール MDCK 細胞
性別／試行回数	記載なし／n = 3
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	1 μmol/L
比放射能	48.6 mCi/mmol
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	記載なし
試験方法	NTCP 発現 MDCK 細胞（基底膜側）、BSEP 発現 MDCK 細胞（頂端膜側）、NTCP/BSEP 共発現 MDCK 細胞及びコントロール MDCK 細胞に ^{14}C 標識 CDCA を添加し、37°C で 120 分間インキュベーションしたときの基底膜側から頂端膜側への透過量及び頂端膜側から基底膜側への透過量を比較した。
結果	NTCP/BSEP 共発現 MDCK 細胞及び NTCP 発現/BSEP 非発現 MDCK 細胞で基底膜側から頂端膜側への透過が増加した。NTCP/BSEP 共発現 MDCK 細胞の方がより透過が増加したため、CDCA は NTCP 及び BSEP の基質であることが示された。また、コントロール MDCK 細胞でも透過が認められたことから、CDCA は受動輸送されることが示された。

2.6.5.15.4 排出トランスポーター（MRP2）の基質検討

被験物質：CDCA、^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.6-4
報告年	2011
試験材料	Wistar 系ラット由来サンドイッチ培養肝細胞
性別／試行回数	雄／n = 3
週齢／体重	記載なし／250～300 g
投与方法	*In vitro*
試験濃度	1.2 μmol/L（標識体 0.2 μmol/L を含む）
比放射能	50 mCi/mmol
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	液体シンチレーションカウンター
試験方法	ラットから肝細胞を単離し、サンドイッチ培養肝細胞を調製した。サンドイッチ培養肝細胞を用いて、CDCA に 50 μmol/L MK571（MRP 阻害剤）を 37°C で 10 分間処置したときの細胞内及び胆汁中 CDCA 濃度を測定した。
結果	サンドイッチ培養肝細胞に MRP 阻害剤である MK571 を処置したとき、細胞内からの CDCA 排出が阻害され、細胞内濃度はコントロールに比べ 2.8 倍に増加した。

2.6.5.15.5 取り込みトランスポーター（ASBT 及び I-BABP）の基質検討

被験物質：^{14}C 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.6-5
報告年	2005
試験材料	ヒト ASBT 発現 HEK293 細胞、ヒト I-BABP 発現 HEK293 細胞、ヒト ASBT/I-BABP 発現 HEK293 細胞、コントロール HEK293 細胞
性別／試行回数	記載なし／n = 3 以上
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	3 μmol/L
比放射能	記載なし
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	記載なし
試験方法	ASBT 及び/又は I-BABP 発現 HEK293 細胞及びコントロール HEK293 細胞に ^{14}C 標識 CDCA を添加後、37°C で 16 時間インキュベーションし、細胞内への取り込み量を比較した。
結果	CDCA の細胞内取り込み量は、ASBT 又は I-BABP 発現の有無にかかわらず、コントロールと同程度であった。

2.6.5.15.6 取り込みトランスポーター（OATP1B1/3）の基質検討

被験物質：CDCA、GCDCA、TCDCA

資料番号	4.2.2.6-6
報告年	2017
試験材料	ヒト OATP1B1 発現 HEK293 細胞、ヒト OATP1B3 発現 HEK293 細胞、コントロール HEK293 細胞
性別／試行回数	記載なし／n = 3
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	0.1 μmol/L（CDCA）、1 μmol/L（GCDCA）、0.5 μmol/L（TCDCA）
定量（対象）物質	CDCA、GCDCA、TCDCA
測定方法	LC-MS/MS
試験方法	OATP1B1 発現 HEK293 細胞、OATP1B3 発現 HEK293 細胞及びコントロール HEK293 細胞に CDCA、GCDCA 及び TCDCA を添加し、37°C で 5 分間インキュベーションしたときの細胞内濃度を測定した。
結果	OATP1B1 発現 HEK293 細胞及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞の細胞内 CDCA 濃度はコントロール細胞の 1.5 倍以内であり、CDCA は OATP1B1/OATP1B3 との親和性が低い基質であった。一方、抱合体（GCDCA 及び TCDCA）の細胞内濃度は OATP1B1 発現 HEK293 細胞及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞で顕著に増加し、抱合体は OATP1B1/OATP1B3 との親和性が高い基質であった。

2.6.5.15.7　受動輸送に対する取り込みトランスポーター（NTCP）の寄与

被験物質：CDCA、^{3}H 標識 CDCA

資料番号	4.2.2.6-7
報告年	2015
試験材料	ヒト NTCP 発現 HEK293 細胞
性別／試行回数	記載なし／n = 3
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	0～200 μmol/L（標識体 0.5 μCi/mL を含む）
比放射能	記載なし
定量（対象）物質	CDCA、放射能（^{3}H）
測定方法	LC-MS、液体シンチレーションカウンター
試験方法	NTCP 発現 HEK293 細胞に CDCA を添加し、37°C で 5 分間インキュベーションしたときの細胞内への取り込み速度を測定した。
結果	CDCA の細胞内取り込み速度は、NTCP による取り込みの有無に関わらず類似しており、受動輸送の寄与が大きかった。

2.6.5.15.8 取り込みトランスポーター（ASBT）発現への影響

被験物質：CDCA

資料番号	4.2.2.6-8
報告年	2004
試験材料	Caco-2 細胞
性別／試行回数	記載なし／n = 5
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	100 μmol/L
定量（対象）物質	mRNA
測定方法	ノーザンブロッティング
試験方法	Caco-2 細胞に CDCA を添加して 37°C で 40 時間インキュベーション後の ASBT の mRNA 発現レベルを評価した。

結果

	コントロール	CDCA 処置
ASBT mRNA 発現レベル（phosphorimager units/μg of RNA）	84500 ± 16300	20800 ± 2900

平均値 ± 標準偏差

2.6.5.15.9 排出トランスポーター（P-gp）の阻害作用

被験物質：CDCA、GCDCA、TCDCA

資料番号	4.2.2.6-9
報告年	1994
試験材料	マウス mdr1（P-gp）発現細胞（PN1A）
性別／試行回数	記載なし／n = 3～5
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	25～100 μmol/L（CDCA）、50 μmol/L（GCDCA、TCDCA）
定量（対象）物質	ローダミン 123
測定方法	蛍光顕微鏡による蛍光測定
試験方法	mdr1（P-gp）発現 PN1A 細胞にローダミン 123（P-gp 基質、5 μg/mL）を添加して 37°C で 30 分間プレインキュベーション後、CDCA、GCDCA 及び TCDCA を添加して 37°C で 30 分間インキュベーションし、10 分ごとのローダミン 123 の細胞内残存量を評価した。
結果	CDCA は P-gp を介したローダミン 123 の細胞外排出に影響を与えず、細胞内残存量はコントロールと同程度であった。一方、GCDCA 及び TCDCA は P-gp を介したローダミン 123 の細胞外排出を有意に阻害した。

2.6.5.15.10 取り込みトランスポーター（OAT1 及び OAT3）の阻害作用

被験物質：CDCA、GCDCA、TCDCA

資料番号	4.2.2.6-10
報告年	2008
試験材料	ラット OAT1 発現 HEK293 細胞、ヒト OAT1 発現 HEK293 細胞
性別／試行回数	記載なし／n = 3
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	100 μmol/L（CDCA、GCDCA、TCDCA）
定量（対象）物質	放射能（^{14}C）
測定方法	記載なし
試験方法	ラット OAT1 発現 HEK293 細胞又はヒト OAT1 発現 HEK293 細胞に、OAT1 基質である ^{14}C 標識 *p*-アミノ馬尿酸（5 μmol/L、1.9 GBq/mmol）と CDCA、GCDCA 又は TCDCA を添加して 37°C で 1 分間インキュベーションしたときの ^{14}C 標識 *p*-アミノ馬尿酸の細胞内への取り込み量を評価した。
結果	ラット及びヒト OAT1 発現細胞において、CDCA、GCDCA 及び TCDCA は、*p*-アミノ馬尿酸の細胞内への取り込み量に影響を与えなかった。

2.6.5.15.10 取り込みトランスポーター（OAT1 及び OAT3）の阻害作用（続き）

被験物質：CDCA、GCDCA、TCDCA

資料番号	4.2.2.6-10
報告年	2008
試験材料	ラット OAT3 発現 HEK293 細胞、ヒト OAT3 発現 HEK293 細胞
性別／試行回数	記載なし／n = 3
週齢／体重	記載なし／記載なし
投与方法	*In vitro*
試験濃度	100 μmol/L（CDCA、GCDCA、TCDCA）
定量（対象）物質	放射能（^{3}H）
測定方法	記載なし
試験方法	ラット OAT3 発現 HEK293 細胞又はヒト OAT3 発現 HEK293 細胞に、OAT3 基質である ^{3}H 標識エストロン硫酸（4.375 nmol/L、2.1 TBq/mmol）と CDCA、GCDCA 又は TCDCA を添加して 37°C で 1 分間インキュベーションしたときの ^{3}H 標識エストロン硫酸の細胞内への取り込み量を評価した。
結果	ラット及びヒト OAT3 発現細胞において、CDCA、GCDCA 及び TCDCA は、エストロン硫酸の細胞内取り込みを有意に阻害した。

2.6.5.15.11 サル反復経口投与における取り込みトランスポーター（OATP1B1/3）、排出トランスポーター（BSEP）発現への影響

被験物質：CDCA

資料番号	4.2.2.6-11		
報告年	2022		
動物種	カニクイザル		
性別／例数	雄／n = 3		
年齢／体重	記載なし／6.8～8.7 kg		
溶媒	0.5%カルボキシメチルセルロース		
投与方法	反復経口投与（1 日 1 回 8 日間）		
投与量	50, 100 mg/kg		
試料	肝臓		
定量（対象）物質	OATP1B1 代理ペプチド、OATP1B3 代理ペプチド、BSEP 代理ペプチド		
測定方法	LC-MS/MS		
試験方法	サルに CDCA を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与したときの肝臓への取り込み及び排出トランスポーターのタンパク質発現量を評価した。		
結果			
トランスポーター	タンパク質発現量（fmol/μg protein）		
	コントロール	50 mg/kg	100 mg/kg
OATP1B1	1.59 ± 0.117	0.641 ± 0.322*	0.633 ± 0.385*
OATP1B3	1.58 ± 0.116	0.580 ± 0.277*	0.604 ± 0.372*
BSEP	1.40 ± 0.246	5.08 ± 1.16*	3.32 ± 0.396*

平均値 ± 標準偏差

*：$p < 0.05$ vs コントロール（one-way ANOVA followed by Dunnett’s multiple comparison method）

2.6.5.16　薬物動態試験： その他

該当なし