

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

処方箋医薬品

高コレステロール血症治療剤

日本薬局方 コレスチミド錠

コレバイン[®]錠500mg

CHOLEBINE[®] 500mg Tablets

処方箋医薬品

日本薬局方 コレスチミド顆粒

コレバイン[®]ミニ83%

CHOLEBINE[®] Mini 83%

剤形	フィルムコーティング錠 フィルムコーティング粒	
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	コレバイン錠 500mg：1錠中に日局 コレスチミド 500mg 含有 コレバインミニ 83%：1g 中に日局 コレスチミド 830mg 含有	
一般名	和名：コレスチミド 洋名：Colestimide	
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	コレバイン錠 500mg	製造販売承認年月日：1999年3月12日 薬価基準収載年月日：1999年5月7日 発売年月日：1999年7月21日
	コレバインミニ 83%	製造販売承認年月日：2002年1月22日 薬価基準収載年月日：2002年6月14日 発売年月日：2002年9月2日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/	

本IFは2020年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 8
5. 化学名(命名法) …… 8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 8
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 12
3. 有効成分の確認試験法…………… 13
4. 有効成分の定量法…………… 13

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 14
2. 製剤の組成…………… 15
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 15
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 15
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 16
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 16
7. 溶出性…………… 16
8. 生物学的試験法…………… 16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 16
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 17
11. 力価…………… 17
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 17
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 17
14. その他…………… 17

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 18
2. 用法及び用量…………… 18
3. 臨床成績…………… 18

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 24
2. 薬理作用…………… 24

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 31
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 32
3. 吸収…………… 32
4. 分布…………… 32
5. 代謝…………… 33
6. 排泄…………… 33
7. 透析等による除去率…………… 34

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 35
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 35
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 35
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 35
5. 慎重投与内容とその理由…………… 35
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 36
7. 相互作用…………… 39
8. 副作用…………… 43
9. 高齢者への投与…………… 52
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 53
11. 小児等への投与…………… 53
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 53
13. 過量投与…………… 53
14. 適用上の注意…………… 53
15. その他の注意…………… 53

16. その他	54
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	55
2. 毒性試験	55

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	57
2. 有効期間又は使用期限	57
3. 貯法・保存条件	57
4. 薬剤取扱い上の注意点	57
5. 承認条件等	57
6. 包装	57
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	58
9. 国際誕生年月日	58
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	58
11. 薬価基準収載年月日	58
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	58
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	58
14. 再審査期間	58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
16. 各種コード	59
17. 保険給付上の注意	59

X I. 文献

1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	60

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	62

X III. 備考

その他の関連資料	63
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

コレステミドは、三菱油化(株)(現：田辺三菱製薬(株))により 1979 年に合成された新規胆汁酸排泄促進剤である。本剤は、2-メチルイミダゾールとエピクロロヒドリンの共重合体で、胆汁酸の吸着活性に優れ、経口投与により血清総コレステロール低下作用を有する。

また、飲みやすい製剤の検討を行い、セルロース系基剤にてコーティングした錠剤にすることにより、水に懸濁することなく直接服用することが可能となった。三菱化学(株)(現：田辺三菱製薬(株))は 1983 年に本剤の非臨床試験に着手、1999 年 3 月 12 日、高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症を適応症として錠剤の承認を取得し、発売に至った。

更に患者の服用感を改善しコンプライアンス向上を図る観点からミニ(粒剤)を開発、2002 年 1 月承認を取得し、発売に至った。

また、3,653 例の使用成績調査、415 例(錠 500mg, 顆粒 70%*)及び 233 例(ミニ 83%)の特別調査(長期使用に関する調査)を実施し、2005 年 6 月に再審査申請を行った結果、2010 年 12 月に薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果が得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) LDL-コレステロールを著明に低下させ、HDL-コレステロールを上昇させる。第 III 相臨床試験における試験終了時の血清脂質の平均変化率は、LDL-コレステロール値が 21.9%の低下、HDL-コレステロールが 8.4%の上昇であった。
- (2) 体内に吸収されずに、腸管内で胆汁酸を吸着して糞便中への排泄を促進する。(ラット, イヌ, ウサギ)
- (3) 外因性コレステロールの吸収を抑制する。(ラット)
- (4) 高コレステロール血症で、食事・運動療法によっても十分なコレステロール値の低下が得られない患者に適している。
- (5) 承認時までの臨床試験では 676 例中 153 例(22.6%)の副作用が報告された。主な副作用は便秘 82 件(12.1%), 腹部膨満 42 件(6.2%), 嘔気 9 件(1.3%), 腹痛 8 件(1.2%)等であった。(錠 500mg, 顆粒 70%*の承認時及びミニ 83%の剤形追加承認時)

市販後の使用成績調査及び特別調査(長期使用に関する調査)では 3,960 例中 590 例(14.9%)の副作用が報告された。主な副作用は便秘 141 件(3.6%), 腹部膨満 86 件(2.2%), ALT(GPT)上昇 51 件(1.3%), 肝機能異常 44 件(1.1%)等であった。(再審査終了時)

重大な副作用として、腸管穿孔、腸閉塞、横紋筋融解症があらわれることがある。

* コレバイン顆粒 70%は 2004 年 11 月販売中止。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

コレバイン錠 500mg

コレバインミニ 83%

(2) 洋名 :

CHOLEBINE 500mg Tablets

CHOLEBINE Mini 83%

(3) 名称の由来 :

コレステロール(cholesterol)の代謝物である胆汁酸を吸着(bind), 排泄させ作用を示すことから CHOLEBINE と命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

コレスチミド(JAN)

(2) 洋名(命名法) :

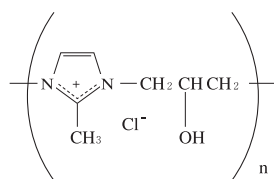
Colestimide(JAN), Colestilan(INN)

(3) ステム :

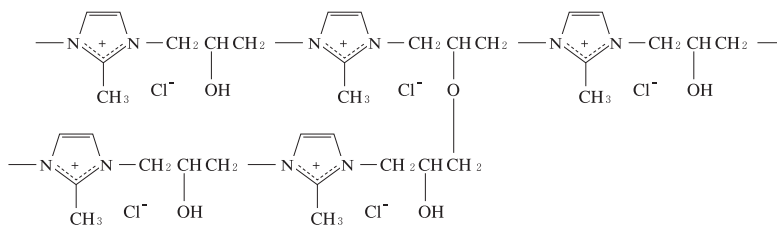
不明

3. 構造式又は示性式

本品は不規則に入り乱れた複雑な立体構造を有するが、【Ⅰ】の基本構造で示され、またその構造は部分的には【Ⅱ】で示される。



【 I 】



【 II 】

4. 分子式及び分子量

コレスチミドは高分子化合物のため、分子式・分子量ともに表現することはできないが、基本構造式 (I) × n という形で仮に示す。

分子式 : $(C_7H_{11}N_2OCl)_n$

分子量 : $(174.68)n$

5. 化学名(命名法)

2-Methylimidazole-epichlorohydrin copolymer (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

MCI-196 (治験番号)

7. CAS 登録番号

95522-45-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性：

下記の各種の溶媒にほとんど溶けない。

溶媒	1g を溶かすに要する溶媒量	「日局」による表現
ジエチルエーテル	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
メタノール	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
エタノール(95)	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
アセトン	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
アセトニトリル	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
ジメチルスルホキシド	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
1,4-ジオキサン	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
硫酸	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
酢酸(100)	10,000mL 以上	ほとんど溶けない
水	10,000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性：

吸湿性である。

相対湿度 20%以上で重量増加がみられ、相対湿度が高いほど大きい重量増加が認められた。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点測定法に従い測定した結果、明確な融点は示さず、約 210°Cから分解した。

(5) 酸塩基解離定数：

各種溶媒にほとんど溶けないため測定不能。

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

1) 膨潤度

① 各種溶媒中での膨潤度

コレスチミドの各種溶媒中での膨潤度を測定した。その結果、水中における膨潤度が最も大きく、有機溶媒中では膨潤度は小さかった。

各種溶媒中での膨潤度

溶媒	膨潤度 (mL/g)
水	14.2
メタノール	6.6
エタノール(95)	2.7
アセトン	1.9
アセトニトリル	1.8

② 塩濃度依存性

コレスチミドの膨潤度に対する塩濃度の影響につき塩化ナトリウム溶液中で検討を行った。その結果、塩濃度の増加に伴い、膨潤度の減少が認められた。

膨潤度の塩濃度依存性

塩化ナトリウム濃度 (mol/L)	膨潤度 (mL/g)
0	14.2
0.05	12.4
0.2	9.9
0.5	8.4
1.0	7.4
1.5	7.0

③ pH 依存性

コレスチミドの膨潤度を、各 pH の Britton-Robinson 緩衝液(100倍希釈, 塩化ナトリウム濃度 0.2mol/L)中で測定し、膨潤度に対する pH の影響を検討した。その結果、各 pH 領域において膨潤度にほとんど差は認められず一定の値を示した。

膨潤度の pH 依存性

緩衝液の pH	膨潤度 (mL/g)
3.5	9.8
5.0	9.8
7.0	9.9
9.0	9.8
11.1	9.8

2) 交換容量

① 塩濃度依存性

各濃度の塩化ナトリウム溶液を用いてコール酸ナトリウム溶液を調製した後、コレステミドと混合し、交換容量を求めた。その結果、塩濃度の増加に伴い、交換容量の低下が認められた。

交換容量の塩濃度依存性

塩化ナトリウム濃度(mol/L)	交換容量(g/g)
0	2.42
0.005	2.39
0.01	2.34
0.05	1.99
0.1	1.72
0.2	1.22
0.5	0.48

② pH 依存性

各 pH の Britton-Robinson 緩衝液(100 倍希釈, 塩化ナトリウム濃度 0.2mol/L)を用いてコール酸ナトリウム溶液を調製した後、コレステミドと混合し、交換容量を求めた。その結果、交換容量の値は pH の上昇に伴い、わずかに小さくなる傾向がみられた。

交換容量の pH 依存性

緩衝液の pH	交換容量(g/g)
6.0	1.69
7.5	1.37
8.3	1.37
10.9	1.17

3) 分解性

① 粉末状態での分解性

a. 加熱条件

コレステミドを 80°C・1 日間加熱しても変化は認められず安定であった。120°C・3 日間加熱では、乾燥減量値が減少したほか、ごくうすい褐色へと着色し、水溶性物質がわずかに増加した。

b. 加湿条件

40°C・75%RH・3 ヶ月間の加湿保存条件下で、約 20%の吸湿以外に変化は認められなかった。

c. 曝光条件

近紫外線ランプ下・3 日間の保存で、乾燥減量値のわずかな増加(約 3%)以外は、変化が認められなかった。

コレスチミドの粉末状態での分解性

試験項目	保存条件				
	無処理	80℃ 1日	120℃ 3日	40℃・75%RH 3ヵ月	近紫外線 3日
外観	a)	a)	b)	a)	a)
膨潤度(mL/g)	14.6	15.0	14.2	14.9	14.7
水溶性物質(%)*	0.006	0.007	0.084	0.008	0.007
乾燥減量(%)	4.76	4.34	1.18	26.83	8.14
交換容量(g/g)	2.38	2.34	2.39	2.48	2.36
塩素含量(%)	19.31	19.38	19.32	19.52	19.29

a) 白色～微黄白色の粉末, 無臭

b) ごくうすい褐色の粉末, 無臭

* コレスチミド乾燥物換算

② 懸濁状態での分解性

コレスチミドを水、0.1mol/L 塩酸試液及び0.1mol/L 水酸化ナトリウム試液に懸濁し、80℃・1週間加熱した後、外観及び液中に溶出した水溶性物質の量及びコレスチミドの膨潤度を測定した結果、酸性及び中性では、水溶性物質がわずかに増加した他は変化が認められなかった。

塩基性では、コレスチミド及び水層がだいたい色に着色し、水溶性物質が多量に認められ、膨潤度も増大した。これは、コレスチミドの連鎖構造が分解され架橋度が低下し、オリゴマーが生成したものと考えられた。

コレスチミドの懸濁状態での分解性

試験項目	保存条件			
	無処理	0.1mol/L HCl 80℃・1週	水 80℃・1週	0.1mol/L NaOH 80℃・1週
外観	白色	白色	白色	だいたい色
膨潤度(mL/g)	14.6	14.4	14.2	27.2
水溶性物質(%)	0.006	0.015	0.018	12.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

コレスチミドは強い吸湿性を持つことが判明していたので光条件以外は苛酷試験も包装状態で行った。

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温		ポリエチレン二重袋 + 金属缶*	3年	乾燥減量がわずかに増加した(規格内)が、その他の試験項目は変化なし。
加速試験	40℃, 75%RH		ポリエチレン二重袋 + 金属缶*	6ヵ月	乾燥減量がわずかに増加した(規格内)が、その他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度	50℃	ポリエチレン二重袋 + 金属缶*	6ヵ月	変化なし
	光	25℃, 白色蛍光灯 (1,000lx)	ポリエチレン二重袋	28日	変化なし

* 乾燥剤(シリカゲル)入り

試験項目：性状, 確認試験, 膨潤度, 水溶性物質, 乾燥減量, 含量

3. 有効成分の確認試験法

日局「コレスチミド」の確認試験による。

赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

日局「コレスチミド」の定量法による。

(1) 塩素

電位差滴定法(滴定液：0.1mol/L 硝酸銀液)

(2) 交換容量

液体クロマトグラフィーによりコール酸との交換容量を求める。

内標準溶液：パラオキシ安息香酸ブチルのアセトニトリル溶液(1→80000)

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

	コレバイン錠 500mg (1錠中)	コレバインミニ 83% (1g中)
有効成分	日局 コレスチミド 500mg	日局 コレスチミド 830mg
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠	白色・フィルムコーティング粒
外形		/
規格	長径：約 16.8mm 短径：約 7.1mm 厚さ：約 6.1mm 重量：約 0.6g	

(2) 製剤の物性 :

各 pH における崩壊試験結果

剤形	崩壊時間(分)			
	水	pH 1.2	pH 4.0	pH 6.8
錠 500mg	2.0	1.3	1.5	1.5
ミニ 83%	1.9	1.6	1.4	1.4

崩壊試験結果(日局崩壊試験法)

剤形	試験液	崩壊時間(分)		
		最短	最長	平均
錠 500mg	試料-1	1.9	2.6	2.3
	試料-2	2.0	2.4	2.2
	試料-3	1.8	2.2	2.0
ミニ 83%	試料-1	1.1	3.5	1.9
	試料-2	1.2	1.3	1.3
	試料-3	1.0	1.2	1.1
	試料-4	1.2	1.2	1.2
	試料-5	1.3	1.4	1.3
	試料-6	1.1	1.2	1.2
	試料-7	1.1	1.1	1.1
	試料-8	1.0	1.1	1.0

(3) 識別コード :

製品名	表示部位	識別コード
コレバイン錠 500mg	表面	MKC141
コレバインミニ 83%	—	—

- (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :
該当しない

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分(活性成分)の含量 :

錠 500mg : 1 錠中日局 コレスチミドとして 500mg 含有
ミニ 83% : 1g 中日局 コレスチミドとして 830mg 含有

- (2) 添加物 :

錠 500mg	二酸化ケイ素, 硬化油, ヒドロキシプロピルセルロース, ヒプロメロース, マクロゴール 6000, 酸化チタン, タルク
ミニ 83%	二酸化ケイ素, ヒドロキシプロピルセルロース, 硬化油, ヒプロメロース, マクロゴール 6000, 酸化チタン, タルク, エチルセルロース, セタノール, ラウリル硫酸ナトリウム, トリアセチン

- (3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

< 錠 500mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH		PTP*+アルミニウム袋+紙箱	4 年	変化なし
加速試験	40℃, 75%RH		PTP*+アルミニウム袋	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	PTP*+アルミニウム袋	6 ヶ月	変化なし
	光	25℃, 白色蛍光灯 (2,000lx)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)	28 日	変化なし

* PTP (ポリ塩化ビニル, アルミニウム箔)

試験項目 : 性状, 確認試験, 質量偏差試験, 硬度, 崩壊試験, 膨潤度, 乾燥減量, 含量

<ミニ 83%>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH		分包*	5年	変化なし
加速試験	40℃, 75%RH		分包*	6ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆う)	3ヵ月	乾燥減量がわずかに減少したが、その他の試験項目は変化なし。
	湿度	25℃, 60%RH	シャーレ (開放)	7日	軟化、崩壊時間の短縮、膨潤度のわずかな増大、乾燥減量の増加(これらの変化は、原薬の吸湿性に由来するもの)が認められた。
	光	25℃, D65 ランプ (1,000lx, 0.35W/m ²)	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆う)	56日	変化なし

* 分包(アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム)
試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、膨潤度、乾燥減量、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 錠 500mg

日局「コレスチミド錠」の確認試験による。

赤外吸収スペクトル測定法(塩化カリウム錠剤法)

(2) ミニ 83%

赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

10. 製剤中の有効成分の定量法

(1) 錠 500mg

日局「コレスチミド錠」の定量法による。

液体クロマトグラフィーによりコール酸との交換容量を求める。

内標準溶液：パラオキシ安息香酸ブチルのアセトニトリル溶液(1→80000)

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：220nm)

(2) ミニ 83%

液体クロマトグラフィーによりコール酸との交換容量を求める。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高コレステロール血症, 家族性高コレステロール血症

2. 用法及び用量

通常, 成人にはコレステミドとして 1 回 1.5g (錠は 3 錠, ミニは 1.81g) を 1 日 2 回, 朝夕食前に水とともに経口投与する。

ただし, 症状, 服用状況を考慮して朝夕食後投与とすることもできる。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 最高用量は 1 日 4g とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

朝夕食後投与の成績は一般臨床試験によるものであり, 原則として朝夕食前投与とする。

<解説>

臨床試験は主に朝夕食前投与にて実施されたが, 朝夕食後投与による臨床試験においても朝夕食前投与と同程度の有効性と安全性が確認された。

ただし, 朝夕食後投与の成績は一般臨床試験によるものであるため朝夕食前投与を主たる用法とし, その旨を用法・用量に関連する使用上の注意に記載した。(「3. 臨床成績(2)臨床効果-1) -②」の項参照)

3. 臨床成績^{1~12)}

(1) 臨床データパッケージ(2009 年 4 月以降承認品目) :

該当しない

(2) 臨床効果 :

1) 高コレステロール血症

① 第Ⅲ 相比較対照試験の 98 例に対する全般改善度は次のとおりであった¹⁾。

対象疾患名	改善率(%) [改善以上]
高コレステロール血症	71.4%(70/98)

治療終了時の血清脂質値の変化率の平均は, 総コレステロール値で 12.0%の低下, LDL-コレステロール値で 21.9%の低下であり, HDL-コレステロール値は 8.4%の上昇であった。

1) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (8) : 1641-1692

② 本剤の国内臨床症例における血清総コレステロール値の変動を食前後投与で比較すると次のようになった^{1~9)}。

投与方法	第Ⅰ 相試験	第Ⅱ 相以降の全試験	食後投与オープン試験
食前投与	18.9%低下(n=6)	10.9%低下(n=534)	—
食後投与	16.5%低下(n=6)	—	13.5%低下(n=31)

- 1) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (8) : 1641-1692
- 2) 中谷矩章 他: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1217-1234
- 3) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1235-1262
- 4) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1263-1304
- 5) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1305-1347
- 6) MCI-196 広島地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1349-1359
- 7) 兵庫・東京 MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1361-1388
- 8) MCI-196 東京・神奈川地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1389-1409
- 9) MCI-196 東北地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1411-1434

2) HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用^{10,11)}

HMG-CoA 還元酵素阻害剤プラバスタチンナトリウム単独使用例に本剤を併用したところ、本剤投与開始時に対する総コレステロール及び LDL-コレステロールの低下率は、家族性高コレステロール血症患者 12 例において 9～13%及び 14～18%、冠動脈疾患を合併した高コレステロール血症患者 8 例において 11～16%及び 19～27%であった。

- 10) MCI-196 北陸地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1435-1462
- 11) MCI-196 北陸地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1463-1489

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験^{2,12)}：

健康成人男子を対象に本剤の顆粒剤 0.75g～3.0g の単回投与及び 1 回 3.0g を 1 日 2 回投与において自他覚症状、臨床検査値の異常は認められなかった。

健康成人男子に本剤 1 回 2.0g を 1 日 2 回、7 日間連続経口投与し、食前及び食後投与の比較を各 8 例(うち各 3 例がプラセボ投与)を対象に単盲検法にて行った。血清総コレステロール、LDL-コレステロール(計算値)ともに、食前投与群、食後投与群いずれの実薬投与群で低下し、自他覚症状、臨床検査に薬剤に関連すると考えられる異常は認められなかった。

- 12) 小林美苗 他: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1203-1215

総コレステロール値が 220mg/dL 以上の成人男子に本剤 1.5g を 1 日 2 回(朝夕食前及び朝夕食後)、3.0g を 1 日 1 回(夕食前)の 3 群に分け、各群 8 例中 2 例をプラセボとする二重盲検法として 28 日間連続投与した。投与 3～4 週時の総コレステロール低下率は、いずれの実薬投与群も投与前値と比較し有意に低下したが、プラセボ群では有意な変動は示さなかった。自覚症状として腹部膨満感 1 例(プラセボ群)、腹部膨満感・便秘 1 例(夕食前 1 回投与群)が、臨床検査値異常として軽度の AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇が 1 例(朝夕食後投与群)に認められた。

- 2) 中谷矩章 他: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1217-1234

注) 本剤の高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症に対して承認されている用法、用量は「通常、成人にはコレステミドとして 1 回 1.5g (錠は 3 錠、ミニは 1.81g) を 1 日 2 回、朝夕食前に水とともに経口投与する。ただし、症状、服用状

況を考慮して朝夕食後投与とすることもできる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高用量は1日4gとする。」となっている。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験^{3, 13)}：

目的	有用性, 安全性, 至適投与量を検討			
対象	高コレステロール血症患者 122 例			
使用薬剤	1包中にコレスチミド 1.25g 含有する顆粒剤, 1包中にコレスチミド 1.75g 含有する顆粒剤及びプラセボ顆粒剤			
投与方法	コレスチミド 1回 1.25g を 1日 2回, 朝・夕食前投与。(L群) コレスチミド 1回 1.75g を 1日 2回, 朝・夕食前投与。(H群) プラセボを 1日 2回, 朝・夕食前投与。(P群) 投与期間は 8 週間。			
評価項目	症状, 副作用・随伴症状, 臨床検査			
結果		L 群	H 群	P 群
	全般改善度 (中等度改善以上)	51.4%(19/37 例)	57.5%(23/40 例)	8.3%(3/36 例)
	総コレステロール 低下率	7.5%	11.6%	3.9%の上昇
	有用度(有用以上)	48.7%(19/39 例)	57.5%(23/43 例)	8.3%(3/36 例)
	概括安全度	87.5%(35/40 例)	85.0%(34/40 例)	86.5%(32/37 例)
	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用は主に消化器症状で重篤なものは認められなかった。 ・臨床検査値の変動も AST(GOT), ALT(GPT)の上昇等であったが 3 群間で有意差は認められなかった。 			

3) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1235-1262

目的	有用性, 安全性		
対象	高コレステロール血症患者 34 例		
使用薬剤	1包中にコレスチミド 1.5g 含有する顆粒剤及び 1包中にコレスチミド 1.5g 含有するミニ剤		
投与方法	コレスチミド 1回 1.5g 顆粒剤を 1日 2回, 朝・夕食前投与。(A群) コレスチミド 1回 1.5g ミニ剤を 1日 2回, 朝・夕食前投与。(B群) 投与期間は 4 週間。(クロスオーバー法)		
評価項目	症状, 副作用・随伴症状, 臨床検査		
結果		コレスチミド顆粒剤	コレスチミドミニ剤
	総コレステロール低下率	11.2±8.3%	13.3±7.3%
	副作用発現率	5.9%(2例/34例)	8.8%(3例/34例)
	臨床検査値変動 (TG 上昇を除く)	20.6%(7例/34例)	8.8%(3例/34例)
	両群とも重篤なものは認められなかった。		

13) 中谷矩章: Prog. Med. 2002 ; 22 (5) : 1293-1307

<参考>

患者の剤形に対する嗜好性の参考として、コレバインミニ 83%とコレバイン顆粒 70%の服用感調査を実施したところ、コレバインミニ 83%の服用感が良好であることが確認された。

(5) 検証的試験 :

1) 無作為化並行用量反応試験⁴⁾ :

目的	有用性, 安全性を検討		
対象	高コレステロール血症患者 148 例		
使用薬剤	1 包中にコレステミド 1.5g 含有する顆粒剤及び 1 包中にコレステミド 2.0g 含有する顆粒剤		
投与方法	コレステミド 1 回 1.5g を 1 日 2 回, 朝・夕食前投与。(L 群) コレステミド 1 回 2.0g を 1 日 2 回, 朝・夕食前投与。(H 群) 投与期間は 12 週間。		
評価項目	症状, 副作用・随伴症状, 臨床検査		
結果		L 群	H 群
	全般改善度(中等度改善以上)	74.1%(43 例/58 例)	66.1%(41 例/62 例)
	総コレステロール低下率	14.3%	13.7%
	有用度(有用以上)	70.5%(43 例/61 例)	56.7%(38 例/67 例)
	・ 副作用は主に消化器症状で両群間に有意差は認められなかった。 ・ 臨床検査値の変動も AST(GOT), ALT(GPT)の上昇等であったが両群間で有意差は認められなかった。		

4) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1263-1304

2) 比較試験¹⁾ :

目的	有用性, 安全性を検討		
対象	高コレステロール血症患者 241 例		
使用薬剤	1 包中にコレステミド 1.5g 含有する顆粒剤及び 1 包中に対照薬 4.0g 含有する顆粒剤		
投与方法	コレステミド: 1 回 1.5g を 1 日 2 回, 朝・夕食前投与。(M 群) 対照薬: 1 回 4.0g を 1 日 3 回, 朝・昼・夕食後投与。(C 群) 投与期間は 12 週間。		
評価項目	症状, 副作用・随伴症状, 臨床検査		
結果		M 群	C 群
	全般改善度(中等度改善以上)	71.4%(70 例/98 例)	64.3%(45 例/70 例)
	概括安全度	70.9%(78 例/110 例)	50.5%(52 例/103 例)
	有用度(有用以上)	63.5%(66 例/104 例)	42.2%(38 例/90 例)
	副作用発現率	25.5%(28 例/110 例)	32.0%(33 例/103 例)
	・ 副作用は便秘, 腹部膨満感等の消化器症状が中心で重篤なものは認められなかった。 ・ 臨床検査値変動 M 群: 34 例 59 件 C 群: 43 例 113 件 主に AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP の上昇等であった。		

1) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (8) : 1641-1692

3) 安全性試験⁵⁾ :

目的	24週以上の長期投与時における本剤の有用性, 安全性を検討	
対象	高コレステロール血症患者 160例	
使用薬剤	1包中にコレステミド 1.5g 含有する顆粒剤及び 1包中にコレステミド 2.0g 含有する顆粒剤	
投与方法	コレステミド 1回 1.5g 又は 2.0g を 1日 2回, 朝・夕食前投与。 投与期間は 24週以上。	
評価項目	症状, 副作用・随伴症状, 臨床検査	
結果	・全般改善度(中等度改善以上) :	72.1%(88例/122例)
	・総コレステロール低下率: 24週時平均	10.9%
	48週時平均	11.3%
	・概括安全度:	67.5%(85例/126例)
	・有用度(有用以上) :	70.5%(86例/122例)
	・副作用発現率:	25.5%(40例/157例)
	副作用については, 便秘, 腹部膨満感等の消化器症状が中心で重篤なものは認められなかった。	

5) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1305-1347

4) 患者・病態別試験 :

① 家族性高コレステロール血症¹⁰⁾

プラバスタチンナトリウム 20mg/日を朝夕食後にて治療中の家族性高コレステロール血症の患者 18例を対象に, 本剤の 3.0g/日朝夕食前 12週間併用投与した。その結果, 12週後の総コレステロール値において, プラバスタチンナトリウム単独投与時に比べて 9.1%の低下が, また高脂血症治療薬未使用時と比較すると 26.7%の低下が認められ, プラバスタチンナトリウムの有効性を減弱せず, 併用投与により更に強力な作用を期待できることが確認された。副作用としては, 便秘, 腹部膨満感等の消化器症状が認められたが, 重篤なものはなかった。

10) MCI-196 北陸地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1435-1462

② 冠動脈疾患を有する高コレステロール血症¹¹⁾

プラバスタチンナトリウム 10mg/日を原則として分 1 夕食後にて治療中の冠動脈疾患を有する高コレステロール血症の患者 16例を対象に, 本剤の 3.0g/日朝夕食前 12週間併用投与した結果, 12週後の LDL-コレステロールにおいて, 本剤投与開始時に比べて 26.9%, 高脂血症治療薬未治療時と比較すると 36.7%の低下が認められた。副作用は, 便秘, 腹部膨満感等の消化器症状等で重篤なものはなかった。

11) MCI-196 北陸地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1463-1489

(6) 治療的使用 :

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) :

使用成績調査¹⁴⁾

1999年6月から2002年5月までの間に 657施設を対象に調査を実施した。安全性集計対象 3,386例の副作用発現症例率は 14.80% (501/3,386例)であり, 承認時までの臨床試験における副作用発現症例率 22.6% (153/676例)を超えなかった。報告された副作用の

うち、副作用発現症例率 1.00%以上のものは、便秘 123 件(3.63%), 腹部膨満 74 件(2.19%), アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 38 件(1.12%), 肝機能異常 35 件(1.03%)であった。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意)等に関する項目」参照。

安全性解析対象症例から適応外使用, 表現型 WHO 分類 IV 型, コレステロール値不十分等の除外症例 484 例を除いた 2,902 例を有効性解析対象症例とした。総コレステロールの管理状況を改善, 無効, 悪化, 判定不能の 4 段階で評価した結果, 無効率*は 18.7% (507/2,711 例)であり, 総コレステロール変化率は-12.9%であった。

*無効率(%)=(無効例+悪化例) / (有効性解析対象症例-判定不能例)×100

14) 秦 真奈美 他：新薬と臨牀 2008 ; 57 (6) : 754-773

特別調査(長期使用に関する調査) ¹⁵⁾

長期使用時(標準観察期間 1 年)の安全性及び有効性を検討するため, 2000 年 4 月から 2004 年 5 月までの間に 147 施設を対象に調査を実施した。安全性集計対象 574 例の副作用発現症例率は 15.51% (89/574 例)であり, 報告された副作用のうち, 副作用発現症例率 1.00%以上のものは, 便秘 18 件(3.14%), アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 13 件(2.26%), 腹部膨満 12 件(2.09%), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 12 件(2.09%), 血中トリグリセリド増加 11 件(1.92%), 肝機能異常 9 件(1.57%)であった。長期使用による遅発性の副作用はなく, 本剤の投与期間が長くなることにより副作用発現症例率が高くなることもなかった。副作用の詳細については「Ⅷ. 安全性(使用上の注意)等に関する項目」参照。

安全性解析対象症例から投与期間 48 週未満, 適応外使用, 表現型 WHO 分類 IV 型, コレステロール値不十分等の除外症例 251 例を除いた 323 例を有効性解析対象症例とした。総コレステロールの管理状況を改善, 無効, 悪化, 判定不能の 4 段階で評価した結果, 無効率*は 13.8% (42/304 例), 総コレステロール変化率は-11.8%であった(投与期間 48 週以上)。

*無効率(%)=(無効例+悪化例) / (有効性解析対象症例-判定不能例)×100

15) 秦 真奈美 他：新薬と臨牀 2008 ; 57 (6) : 775-793

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

コレステラミン

2. 薬理作用

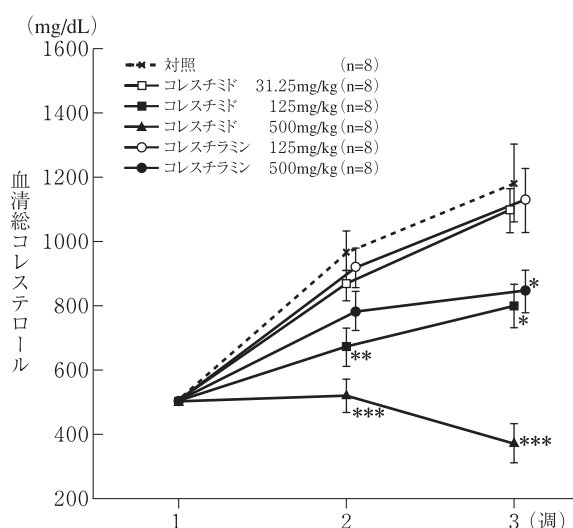
(1) 作用部位・作用機序：

コレステミドは消化管で胆汁酸を吸着し、その排泄促進作用により胆汁酸の腸肝循環を阻害し、肝におけるコレステロールから胆汁酸への異化を亢進する。その結果、肝のコレステロールプールが減少するため、この代償作用として、肝 LDL 受容体の増加による血中 LDL の取り込み亢進が生じ、血清総コレステロールが減少する。なお、外因性コレステロールの直接の吸着あるいは胆汁酸ミセル形成阻害によるコレステロール吸収阻害も血清総コレステロールの減少に寄与するものと考えられている。

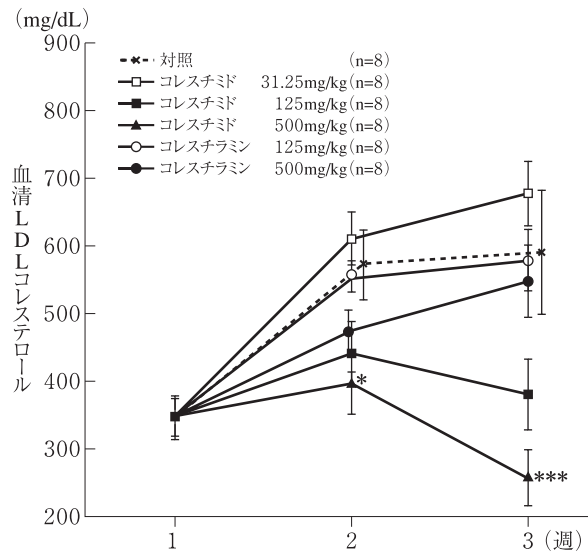
(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 脂質低下作用^{16, 17)}

- ① コレステロール食負荷ラットにおいて、コレステミドの 125 ~ 500mg/kg の経口投与により、血清総コレステロールの有意な上昇抑制作用が認められた。
- ② コレステロール食負荷ウサギにおいて、125, 500mg/kg の経口投与により、血清総コレステロール、LDL-コレステロールの用量依存的な上昇抑制作用が認められた。



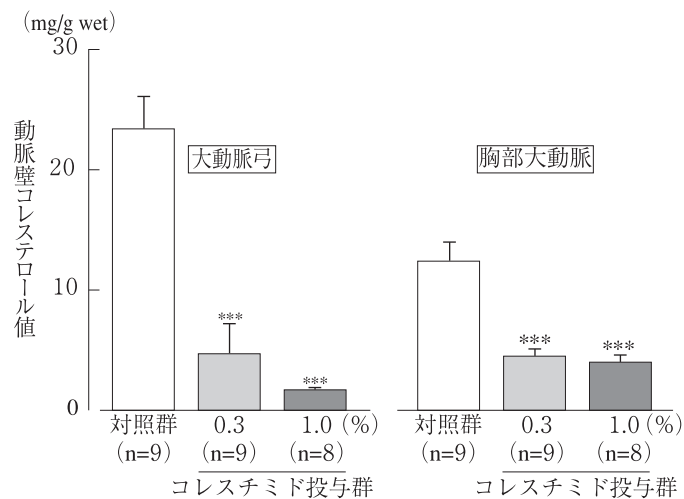
コレステロール食負荷ウサギに対する作用 (総コレステロール)
平均値±標準誤差 * : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001
(対照群に対するDunnettの多重比較検定)



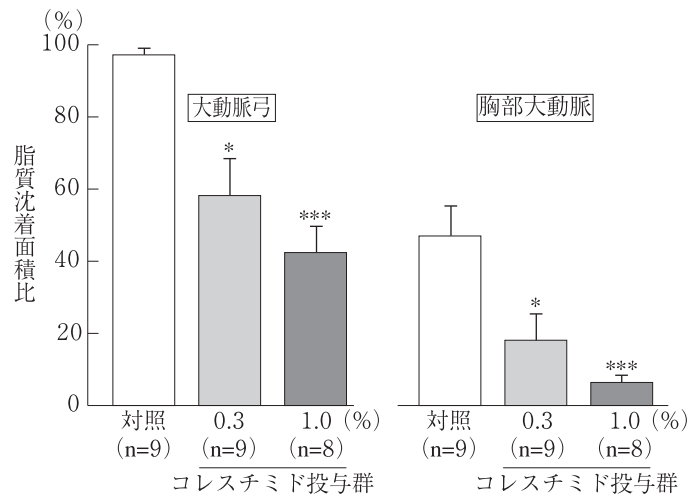
コレステロール食負荷ウサギに対する作用 (LDL-コレステロール)
 平均値±標準誤差 * : p<0.05, *** : p<0.001
 (対照群に対するDunnettの多重比較検定)

③ WHHL ウサギ (LDL 受容体欠損ホモ接合体) においても 125, 500mg/kg の投与により, 有意な血清総コレステロールの低下作用が認められた。

④ コレステロール食負荷ウサギにおいてコレスチミド 0.3% (130 ~ 190mg/kg), 1.0% (420 ~ 600mg/kg) 混餌投与により, 血清総コレステロールの有意な上昇抑制が認められるとともに, 動脈壁コレステロール含量と脂質沈着面積比の有意な減少が認められた。



ウサギ動脈硬化モデルに対する作用 (動脈壁コレステロール)
 平均値±標準誤差 *** : p<0.001
 (対照群に対するDunnettの多重比較検定)



ウサギ動脈硬化モデルに対する作用（脂質沈着面積比）
 平均値±標準誤差 *：p<0.05, ***：p<0.001
 (対照群に対するDunnettの多重比較検定)

2) 胆汁酸及び脂質に対する作用^{16~18)}

① *in vitro*において、コレステリドは各種胆汁酸に対し高い吸着活性を示した。

各種胆汁酸の最大吸着容量

胆汁酸	コレステリド	コレステラミン
コール酸	5.12	4.56
デオキシコール酸	5.24	4.10
ケノデオキシコール酸	5.95	4.26
グリココール酸	4.59	4.71
グリコデオキシコール酸	4.08	3.49
タウロコール酸	6.22	4.13
タウロデオキシコール酸	4.95	3.52
タウロケノデオキシコール酸	5.54	4.19

(単位：mmol/g)

② *in vitro*において、コール酸の吸着速度と解離速度を検討した結果、その吸着は速やかで、一方、その解離は遅いことが認められた。

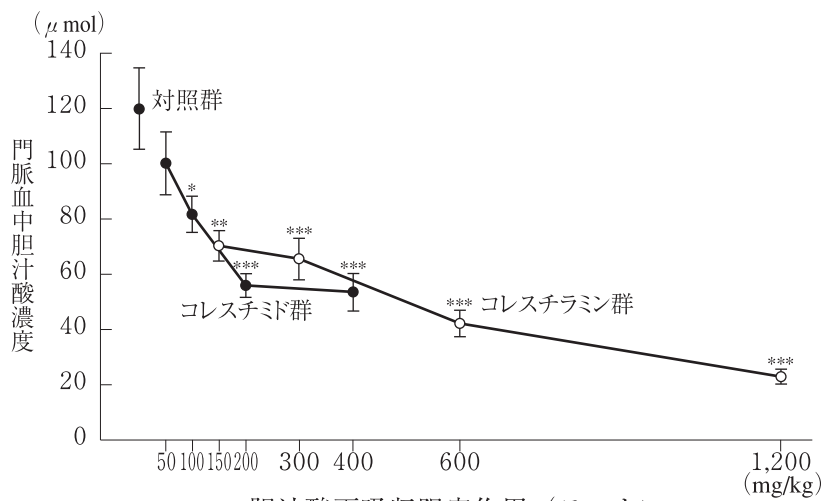
③ *in vitro*において人工の胆汁酸・脂質複合ミセルに対し、コレステリドはコール酸のみならず全ての構成脂質に対し、高い吸着活性を示した。

人工ミセル構成成分の吸着率

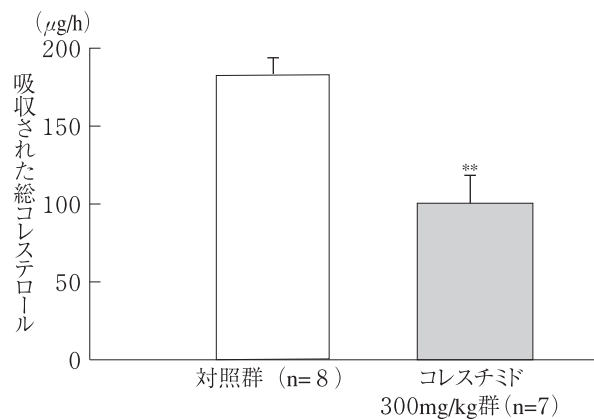
人工ミセル構成成分	コレステミド	コレステラミン
コール酸	61.5	40.0
オレイン酸	77.4	50.0
モノオレイルグリセロール	73.6	40.4
レシチン+リゾレシチン	71.0	37.7
コレステロール	75.7	41.9

(単位：%)

- ④ ラットにおいて、コレステミドの経口投与により、門脈血中総胆汁酸濃度と腹部リンパ管内の総コレステロール値は有意に減少し、胆汁酸の再吸収とコレステロールの吸収の阻害が示された。

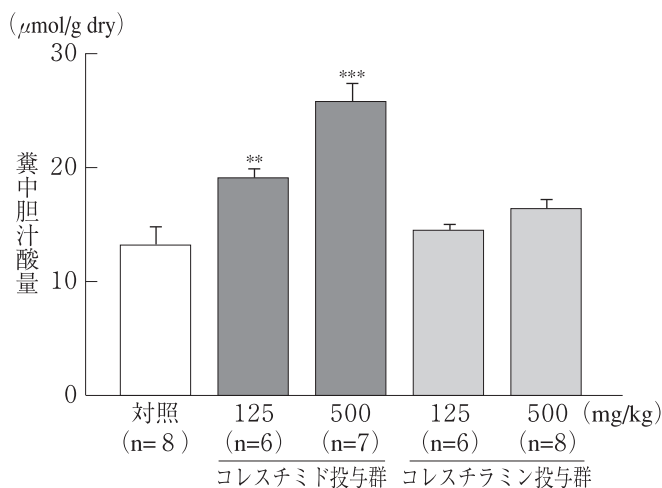


胆汁酸再吸収阻害作用 (ラット)
 平均値±標準誤差 * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001
 (対照群に対するDunnettの多重比較検定)

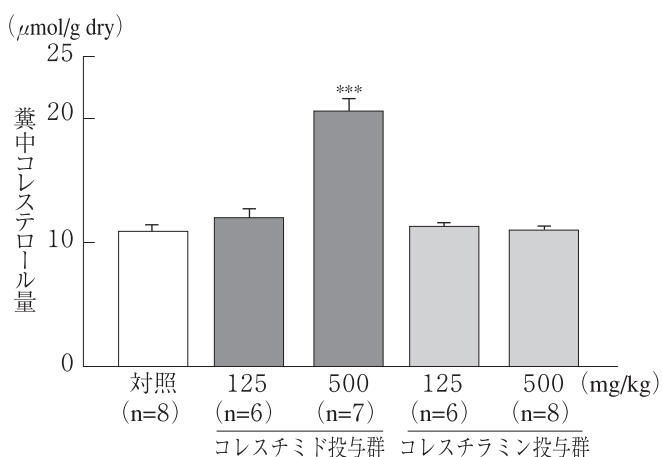


コレステロール吸収阻害作用 (ラット)
 平均値±標準誤差 ** : p<0.01
 (対照群に対するStudent's t-検定)

⑤ コレスチミドの経口投与により、ラットの糞中胆汁酸排泄量を用量依存的に増加させた。また、ウサギの糞中胆汁酸排泄量の有意な増加と、糞中コレステロール排泄量の有意な増加が認められた。

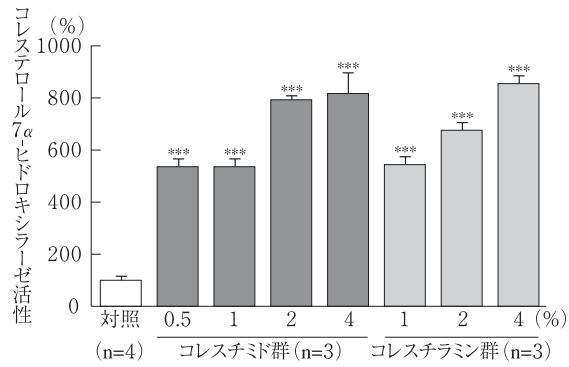


ウサギ糞中胆汁酸排泄に対する作用 (コレステロール食)
 平均値±標準誤差 **：p<0.01, ***：p<0.001
 (対照群に対するDunnnettの多重比較検定)



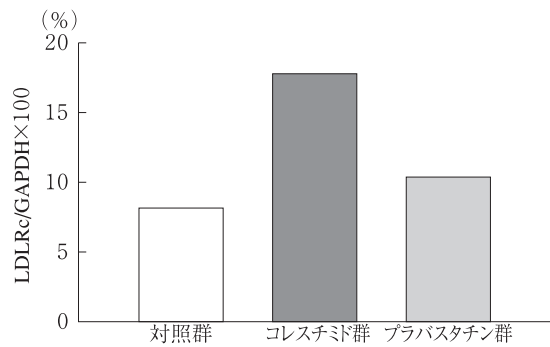
ウサギ糞中コレステロール排泄に対する作用 (コレステロール食)
 平均値±標準誤差 ***：p<0.001
 (対照群に対するDunnnettの多重比較検定)

⑥ ラットへの経口投与により肝臓内においてコレステロールから胆汁酸への異化を促進するコレステロール-7α-ヒドロキシラーゼの活性が有意に増加した。

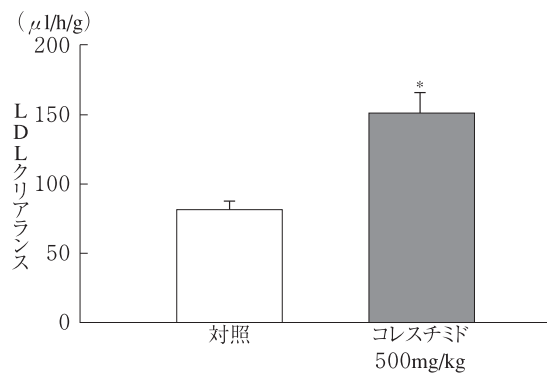


コレステロール 7α-ヒドロキシラーゼ活性増加作用 (ラット)
 平均値±標準誤差 ***: p<0.001
 (対照群に対するDunnettの多重比較試験)

- ⑦ ウサギへの経口投与により, 肝臓中の LDL 受容体 mRNA の発現は増加した。
 またハムスターへの経口投与により, 肝臓での LDL クリアランス活性は有意な増加を示した。



肝臓LDL受容体mRNAに対する作用 (ウサギ)



ハムスターLDLクリアランス活性に対する作用
 平均値±標準誤差 *: p<0.05
 (対照群に対するStudent's t-検定)

⑧ 参考

- 胆汁脂質に与える影響⁶⁾

高コレステロール血症患者 21 例に本剤を 1 日 3.0g (分 2) 12 週間投与し、血清脂質及び投与前後での胆汁中脂質を測定した。有効性及び安全性は他の試験結果とほぼ同程度と考えられた。胆汁中脂質濃度は投与前後でコレステロール、リン脂質、胆汁酸とも有意な変化はなく、また、胆汁中胆汁酸濃度はコール酸は上昇、ケノデオキシコール酸、デオキシコール酸は減少、リトコール酸、ウルソデオキシコール酸には変化が認められず、胆石形成指数は影響を受けなかった。

- 中性脂肪代謝に対する作用¹⁹⁾

ラットへの経口投与により、腹部リンパ管内の中性脂肪値は対照群との間において有意に減少し、その吸収阻害が示唆された。一方、肝臓細胞における中性脂肪の合成速度や、脂肪細胞からの遊離脂肪酸の放出に対しては、対照群との間に有意な作用は認められなかった。

- 脂肪酸の吸着作用¹⁸⁾

コレスチミド及びコレスチラミンは、ともに長鎖の脂肪酸であるオレイン酸に対しては、コール酸と同程度の最大吸着容量を示した。

最大吸着容量

生理活性物質	コレスチミド	コレスチラミン
カプリル酸	1.49	3.46
オレイン酸	5.01	4.09
コール酸	5.12	4.56

(単位 : mmol/g)

(3) 作用発現時間・持続時間 :

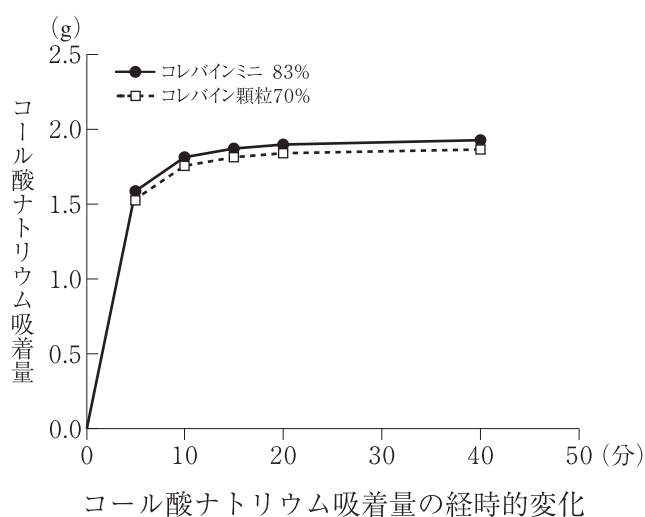
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

ラット、イヌにおける放射活性体を用いた薬物動態試験より、経口投与されたコレステミドは消化管から吸収されず、また消化管内で代謝又は分解されず、すべて糞中に排泄されることが明らかとなった。したがって、用量相関、性差、血球移行、胎児・乳汁中移行、蛋白結合、代謝物の同定、胆汁中排泄、腸肝循環等の検討は行わなかった。また、ヒトにおいてもコレステミドは吸収されないと考えられることから、ヒトでの検討も行わなかった。

<コレバインミニ 83%の生物学的同等性>

生物学的同等性を評価するためにコレバイン顆粒 70%を対照に、*in vitro*におけるコレバインミニ 83%のコール酸ナトリウム吸着試験を行った。両製剤ともコール酸ナトリウム吸着量は 10～15 分で飽和に達した。また、各測定時間ごとの両製剤の吸着量の比は 1.03～1.05 と一致した。



1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-7.相互作用」の項を参照のこと。

- (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル：
該当資料なし

- (2) 吸収速度定数：
該当資料なし

- (3) バイオアベイラビリティ：
該当資料なし

- (4) 消失速度定数：
該当資料なし

- (5) クリアランス：
該当資料なし

- (6) 分布容積：
該当資料なし

- (7) 血漿蛋白結合率：
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット, イヌ)²⁰⁾

¹⁴C-コレスチミドをラット及びイヌに 200mg/kg/day の用量で単回経口投与又はラットに 200mg/kg, 21 日間反復経口投与したとき, 血液中には放射能は検出されなかった。

4. 分布

- (1) 血液-脳関門通過性：
該当資料なし

- (2) 血液-胎盤関門通過性：
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性 :

該当資料なし

(4) 髄液への移行性 :

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性 :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット) ²⁰⁾

¹⁴C-コレステリドをラットに 200mg/kg/day の用量で単回経口投与又は 21 日間反復経口投与したとき,測定したすべての組織中に放射能は検出されず,また,投与終了後 120 時間の消化管内容物及び屍体中にも放射能は検出されなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット,イヌ) ²⁰⁾

¹⁴C-コレステリドをイヌに 200mg/kg の用量で単回経口投与又はラットに 200mg/kg の用量で 21 日間反復経口投与したとき,糞中に代謝物又は分解物の排泄は認められなかった。また,¹⁴C-コレステリドはラットの消化管内容物とのインキュベーションでは代謝又は分解されなかった。コレステリドをラットに 200 又は 600mg/kg の用量で 21 日間反復経口投与したとき,肝薬物代謝酵素系への影響は認められなかった。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

該当資料なし

(2) 排泄率：

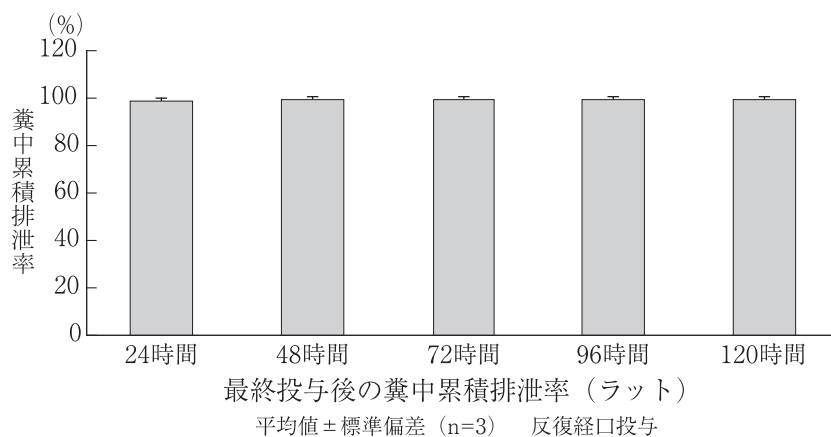
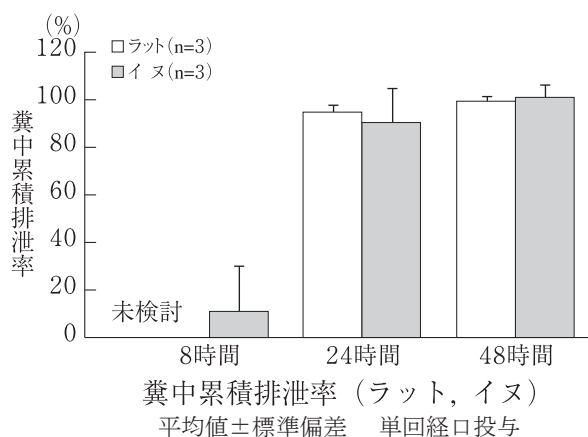
該当資料なし

(3) 排泄速度：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ(ラット, イヌ) ²⁰⁾

¹⁴C-コレステリドをラット及びイヌに 200mg/kg の用量で単回経口投与又はラットに 200mg/kg の用量で 21 日間反復経口投与したとき, 尿又は呼気中に放射能は排泄されず, 糞中に投与した放射能のほぼ全量が排泄された。



7. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

- (1) 胆道の完全閉塞した患者[本剤の血清コレステロール低下作用は、主に腸管内で胆汁酸と結合してその糞中排泄量を増大させることにより発現するため効果が期待できない。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 腸閉塞の患者[本剤が腸管内で膨潤し、腸管穿孔を起こすおそれがある。]

<解説>

- (1) 本剤の血清コレステロールの低下作用は主に腸管内における胆汁酸の吸着による腸肝循環の阻害作用によるものなので、当該患者においては効果が期待できないと考えられることから類薬に準じて設定した。
- (2) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- (3) 腸閉塞の患者に使用されたとの情報は入手していないが、本剤との関連性が否定できない腸管穿孔、腸閉塞様症状の症例が報告されている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 便秘の患者又は便秘を起こしやすい患者[症状を悪化させ、腹痛、嘔吐等があらわれるおそれがある。なお、症状が悪化した場合、腸閉塞に至るおそれがある。]
- (2) 腸管狭窄のある患者[本剤が腸管内で膨潤し、腸閉塞、腸管穿孔を起こすおそれがある。]
- (3) 腸管憩室のある患者[腸管穿孔を起こした例が報告されている。]
- (4) 高齢者又は嚥下困難がある患者[誤って気道に入った本剤が膨潤し、呼吸困難を起こした症例が報告されている。]
- (5) 痔疾患を有する患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- (6) 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]

- (7) 出血傾向を有する患者〔出血傾向を増強するおそれがある。〕
(8) 肝疾患・肝機能障害又はその既往歴のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

<解説>

- (1) 本剤の副作用としては、便秘の発現例が多く、また便秘の患者又は便秘を起しやすい患者で、本剤投与により、腹痛や嘔吐等を伴う腸閉塞様症状の症例が報告されている。
便秘については、腸管内で膨潤した本剤から大腸において水分が吸着され、本剤を含んだ内容物が固くなること、若しくは胆汁酸の作用である大腸での水・電解質の吸収調節作用が阻害されることにより発現するものと考えられる。
- (2) 腸管狭窄のある患者では、本剤が腸管内で膨潤し、腸閉塞や腸管穿孔を起こすおそれがある。
- (3) 腸管憩室のある患者で腸管穿孔を起こした症例が報告されている。
- (4) 高齢者又は嚥下困難のある患者で、本剤服用時に誤って気道に入った本剤が膨潤し、呼吸困難を起こした症例が報告されている。
- (5) 本剤の承認時までの臨床試験における副作用として、痔の悪化 0.3% (2/676 例) が認められていることから類薬に準じて設定した。
- (6) 本剤の承認時までの臨床試験における副作用として、腹痛 1.2% (8/676 例)、胃痛 0.7% (5/676 例) 等の消化器症状が認められたことから類薬に準じて設定した。
原因については不明であるが、便秘や膨満感から派生した可能性あるいは本剤の物理的刺激による可能性が考えられる。
- (7) 本剤の臨床試験では認められていないが、ラット 52 週慢性毒性試験の高用量群 (1,200mg/kg) で出血例が認められたことから類薬に準じて設定した²¹⁾。
- (8) 本剤の承認時までの臨床試験における副作用として、ALT(GPT)の上昇 4.2% (27/640 例)、AST(GOT)上昇 2.7% (16/676 例)、 γ -GTP の上昇 2.4% (15/633 例)、Al-P の上昇 2.0% (12/590 例) 等の肝機能検査値異常が認められたため、類薬に準じて設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。

- (1) 便秘又は便秘の増悪により腹痛、嘔吐等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、緩下剤の併用あるいは本剤を減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2) 腸管穿孔、腸閉塞に至った症例が報告されているので、投与中は腹痛、嘔吐等の症状に注意すること。(「重大な副作用」の項参照)

- (3) 誤って気道に入った本剤が膨潤し、呼吸困難を起こした症例が報告されているので、以下の事項に注意して服用させること。
- 1) 本剤は十分量(200mL程度)の水で服用させること。のどの奥に残った場合には、さらに水を飲み足させること。
 - 2) 温水(湯, 温かい茶等)にて服用すると膨らんで服用できない場合があるので常温の水又は冷水で服用させること。
 - 3) 口中に長く留めていると膨らんで服用できない場合があるので速やかに嚥下させること。
 - 4) 錠剤の場合は1錠ずつ服用させること。
- (4) 適用の前に十分な検査を実施し、高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。その際、LDL-コレステロール値を確認することが望ましい。
- LDL-コレステロール値は、トリグリセリド値が400mg/dL以下のときは次式より求めることができる。
- $$\text{LDL-コレステロール} = \text{総コレステロール} - (\text{トリグリセリド}/5 + \text{HDL-コレステロール})$$
- また、トリグリセリド値が400mg/dLを超える場合は超遠沈法等により測定する(トリグリセリドが極端な高値を示す例の中には、総コレステロールが高値を示してもLDL-コレステロールは正常値を示す場合がある)。
- なお、本剤は家族性高コレステロール血症ホモ接合体のLDL受容体完全欠損例では効果は期待できないと考えられる。
- (5) あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、肥満がある場合にはその是正につとめること。更に運動療法や、高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。
- (6) 糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群等の疾患の合併、血清脂質に悪影響を与える薬剤の服用、アルコール多飲等の二次的要因により高脂血症を呈している場合は原疾患の治療、薬剤の切り替え、アルコール摂取の制限等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すること。
- (7) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。また、本剤の投与により血中トリグリセリド値が上昇することがあるので、血中トリグリセリド値を定期的に検査し、異常上昇例に対しては投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (8) 脂溶性ビタミン(A, D, E, K)あるいは葉酸塩の吸収阻害が起こる可能性があるため、長期間投与の際にはこれらの補給を考慮すること。
- (9) 類薬(コレスチラミン)で、長期間の大量投与により高クロール性アシドーシスがあらわれたとの報告があるので十分注意すること。

<解説>

- (1) 本剤投与により便秘又は便秘の増悪により、腹痛や嘔吐等を伴う腸閉塞様症状の症例が報告されている。
- (2) 腸管穿孔や腸閉塞では、腹痛や嘔吐が症状としてみられることが多いことから注意を喚起するために設定した。

- (3) 1) 本剤は十分量(200mL程度)の水で服用させること。本剤服用時に誤って気道に入った本剤が膨潤し呼吸困難を起こした症例が報告されているため、のどの奥に残った場合にはさらに水を飲み足させ嚥下させること。
- 2) 本剤での崩壊性は極めて速やかであるので(崩壊時間は錠剤で3分以内,ミニで2分以内),温水では直ちに膨潤し服用できない場合がある。
- 3) 口中に長く留めていると膨潤し,服用できない場合がある。
- 4) 一度に2錠以上服用すると膨潤し服用できない場合があるので,錠剤の場合は1錠ずつ服用させること。
- (4) 本剤の適用において HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用により LDL-コレステロール低下効果の増強があげられているため,血清 LDL-コレステロールの測定値がその適用を決めることになると考えられる。そのため測定法を標準化しておく必要があると考え設定した。
- (5) 高コレステロール血症は,食事療法,運動療法等の非薬物療法がまず治療の基本であり,生活習慣を改善することによりリスクファクターの軽減を図ることの重要性を喚起し,安易な薬剤の使用を避ける必要がある。
- (6) 本剤を投与するにあたって,二次的要因により高脂血症を呈している場合は,先に原疾患の治療,薬剤の切り替え,アルコール摂取の制限等を可能な限り実施した上で本剤での治療を考慮すべきである。
- (7) 投与中は血中脂質値を定期的に検査し,治療に対する反応が認められない場合には漫然と投与すべきではない。
- また,本剤は血中トリグリセリド値を上昇させる傾向があるので,類薬にならない設定した。血中トリグリセリド値を上昇させる原因については不明であるが,類薬と同様に,本剤による胆汁酸の腸肝循環の阻害が VLDL-トリグリセリドの合成を亢進したためと推察している。血中トリグリセリド値が異常に上昇すると急性膵炎を引き起こすことが知られているので,定期的に血中トリグリセリド値を検査する必要があると考えられる^{a),b)}。
- (8) 本剤の長期投与試験では,脂溶性ビタミン又は葉酸塩の吸収阻害は認められていないが,類薬のコレスチラミンに脂溶性ビタミンの吸収阻害の報告がある。コレスチラミンでの吸収阻害により症状を示した例としては,ビタミン K の吸収阻害による出血のみであり,ビタミン K の静注により速やかに治癒している。ビタミン K は腸内細菌により合成されることが知られており,正常なヒトでは摂取を必要としないと考えられるが,本剤の長期投与においては,出血傾向を有する患者(例えば外科手術後間もない患者,血小板凝集抑制剤等により抗凝固療法を受けている患者, DIC 患者)には,ビタミン K あるいはプロトロンビン時間等を定期的に測定し,必要に応じビタミン K の補給を行うこと。その他の脂溶性ビタミン及び葉酸塩の吸収阻害については,あったとしても症状には結びつかないものと考えられるが,必要に応じ総合ビタミン剤や個々のビタミン剤の投与・補給をすること^{5), b~h)}。

- (9) 本剤では臨床試験においてアシドーシスは認められていないが、分子中に塩素イオンを含んでおり、また類薬に報告があるので設定した¹⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
酸性薬物 (フェニルブタゾン, ワルファリン, クロロチアジド等) テトラサイクリン フェノバルビタール 甲状腺及びチロキシン製剤 ジギタリス	併用薬の作用減弱を起こすおそれがある。本剤投与前 1 時間若しくは投与後 4～6 時間以上, 又は可能な限り間隔を空けて投与し, 併用薬の作用の変化についても慎重に観察すること。	同時に経口投与された場合に, 併用薬の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。
胆汁酸製剤 (ウルソデオキシコール酸, ケノデオキシコール酸)	胆汁酸製剤の作用減弱を起こすおそれがあるので, 可能な限り間隔を空けて投与すること。	
エゼチミブ カンデサルタンシレキセチル	併用薬の血中濃度が低下するおそれがあるので, 可能な限り間隔を空けて投与すること。	

<解説>

1) 酸性薬物, テトラサイクリン, フェノバルビタール, 甲状腺及びチロキシン製剤, ジギタリス

本剤と同時に上記薬剤を経口投与した場合, 本剤は併用薬剤を吸着し, 併用薬剤の吸収を遅延あるいは減少させるおそれがある。強心薬やワルファリン等少量で効果を示す薬剤ではわずかな吸着であっても臨床上の危険性は否定できないことより, 類薬のコレスチラミンで相互作用があると報告されている薬剤との併用には十分な注意が必要と考え, コレスチラミンの添付文書を参考に相互作用の項目を設定した。

[併用時の対応]

本剤投与前 1 時間若しくは本剤投与後 4～6 時間以上, 又は可能な限り本剤と間隔を空けて投与すること。併用薬剤の効果については慎重に検査又は観察をし, 効果の減弱がみられたときには, 本剤の投与を中止すること。

2) 胆汁酸製剤

本剤との併用により, ウルソデオキシコール酸の吸収が低下したとの報告がある²⁾。食前のコレスチミド投与はウルソデオキシコール酸の腸管からの吸収を阻害するので, ウルソデオキシコール酸の投与は食

間が望ましい。ケノデオキシコール酸については、コレスチラミンの添付文書を参考に相互作用の項目を設定した。

3) エゼチミブ

本剤との併用によりエゼチミブの血中濃度が低下するおそれがあるので、可能な限り間隔を空けて投与する必要がある^{k)}。

[参考]

1) 他の薬剤の吸着に関する検討^{l)}

薬剤は 500mL の腸液に均一に分布するものと仮定し、反応溶液として、コレスチミドあるいはコレスチラミンと他剤のそれぞれの臨床用量を局方第 2 液 (10nmol/L オレイン酸, 5mmol/L コール酸を含む) 500mL に加えた溶液を作成した。10 分間振とう後、薬剤に吸着した他剤をミニザルトフィルターを用いてろ過し、ろ液中の他剤濃度を測定し吸着率を求めた。

コレスチミド及びコレスチラミンへの他の薬剤の吸着

一般名	臨床 1 回投与量 (mg)	試験濃度 ^{※1} (mg/mL)	吸着率 (%)	
			コレスチミド	コレスチラミン
糖尿病治療剤				
アカルボース	100	0.2(1)	16	29
グリベンクラミド	2.5	0.25(50)	67	95
高脂血症用剤				
ベザフィブラート	200	0.4(1)	37	89
クリノフィブラート	200	0.4(1)	72	99
フルバスタチン	20	0.04(1)	83	97
ニコチン酸	200	0.4(1)	20	99
プラバスタチン	10	0.02(1)	16	72
シンバスタチン	5	0.01(1)	33	82
抗血小板剤				
アスピリン	660	1.32(1)	6	33
ペラプロスト	0.04	0.02(250)	30	71
イコサペント酸エチル	600	1.2(1)	12	84
サルボグレラート	100	0.2(1)	48	83
チクロピジン	100	0.2(1)	15	97
血液凝固阻害剤				
ワルファリン ^{※2}	5	0.01(1)	14	100
狭心症治療剤				
ジラゼブ	100	0.2(1)	10	85
ジピリダモール	25	0.05(1)	52	95
ニコランジル	5	0.01(1)	2	9
トラピジル	10	0.2(1)	13	24
降圧・利尿剤				
アテノロール	50	0.1(1)	0	0
バルニジピン	15	0.03(1)	28	88
ベタキソロール	20	0.04(1)	14	14
ビソプロロール	5	0.1(10)	11	18
カプトプリル	25	0.05(1)	71	94
エナラプリル	10	0.02(1)	64	99
フロセミド	80	0.16(1)	63	99
イミダプリル	10	1(50)	7	32
ニフェジピン	10	0.02(1)	18	99
ニカルジピン	20	0.04(1)	19	98

一般名	臨床1回投与量 (mg)	試験濃度 ^{※1} (mg/mL)	吸着率(%)	
			コレスチミド	コレスチラミン
スピロノラクトン	100	0.2(1)	70	98
テモカプリル	4	0.08(10)	29	85
テラゾシン	2	0.004(1)	17	27
トリクロルメチアジド	8	0.016(1)	74	100
抗不整脈用剤				
アブリンジン	30	0.06(1)	14	85
ジソピラミド	100	0.2(1)	2	0
メキシレチン	150	0.3(1)	14	15
プロプラノロール	10	0.02(1)	23	87
昇圧剤				
アメジニウム	10	0.02(1)	6	17
ジヒドロエルゴタミン	1	0.02(10)	93	98
イソプロテレノール	20	0.04(1)	13	12
ミドドリン	4	0.04(5)	10	10
免疫・炎症・アレルギー剤				
アクタリット	100	0.2(1)	2	39
ペミロラストカリウム	10	0.02(1)	7	83
フェニルブタゾン ^{※2}	200	0.4(1)	56	98
気管支喘息治療剤				
テオフィリン	200	0.4(1)	0	6
消化性潰瘍治療剤				
ファモチジン	20	0.04(1)	19	39
テブレノン	50	1(10)	53	78
抗菌・抗生物質製剤				
セファクロル	500	1(1)	20	57
セフボドキシムプロキセチル	100	0.2(1)	5	24
レボフロキサシン	100	0.2(1)	57	87
ミノサイクリン	100	0.2(1)	68	88
甲状腺ホルモン製剤				
レボチロキシシン ^{※2}	0.4	0.016(20)	62	80
黄体ホルモン製剤				
メドロキシプロゲステロン	400	0.8(1)	41	100
末梢循環障害治療剤				
パンテチン	600	1.2(1)	0	0
末梢神経障害治療剤				
メコバラミン	0.5	0.02(20)	0	9
頻尿治療剤				
タムスロシン	0.2	0.02(50)	29	95
免疫抑制剤				
シクロスポリン	300	0.6(1)	1	90
利胆剤				
ウルソデオキシコール酸 ^{※2}	50	0.1(1)	83	98

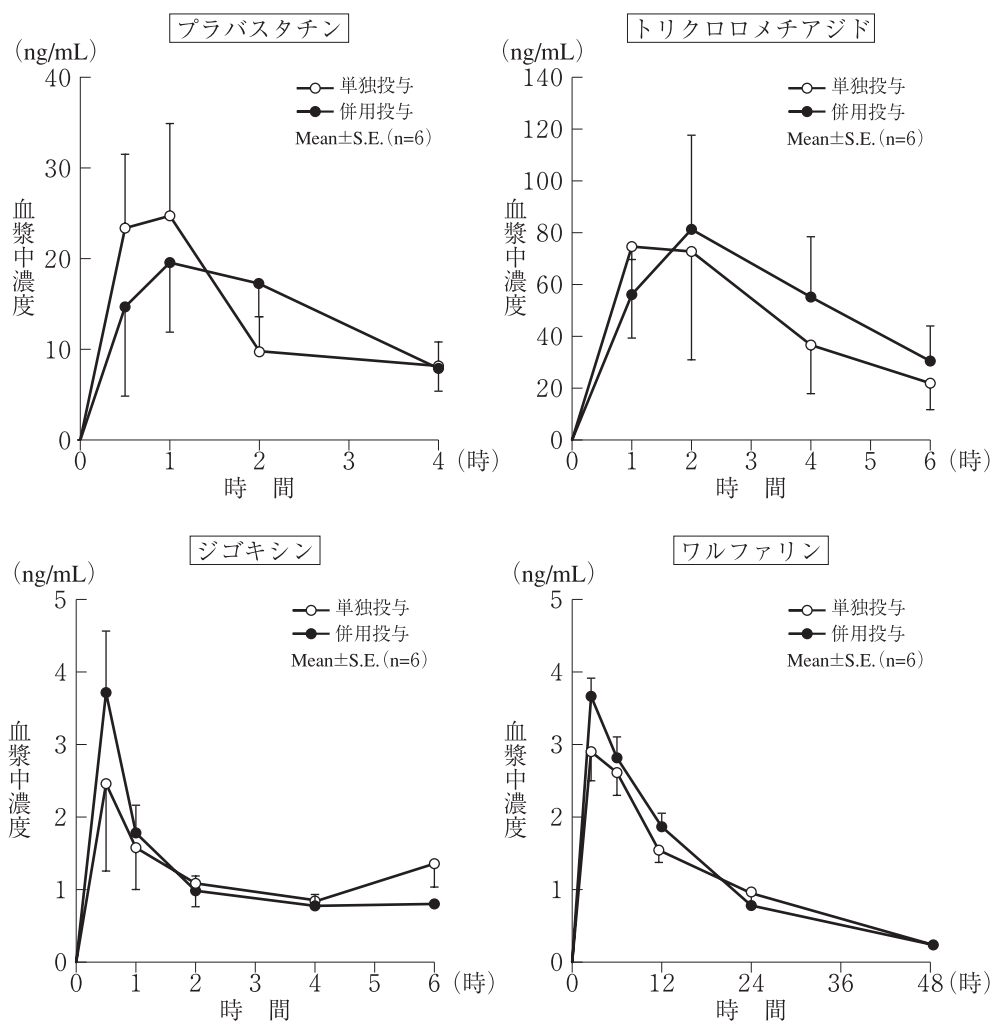
※1：()は臨床1回投与量との比
 ※2の薬剤は併用注意となっている。

2) 他の薬剤の吸収に及ぼす影響^{m)}

コレスチミドと他剤との併用により、他剤の吸収性に及ぼす影響をイヌを用いて検討した。併用他剤としてプラバスタチン(5mg)、トリクロロメチアジド(2mg)、ジゴキシシン(0.25mg)及びワルファリン(10mg)の4薬剤を選択し、1群3頭のビーグル犬に併用他剤を2×2クロス

オーバー法で単独投与あるいはコレスチミド 0.3g と併用投与後、血漿中薬物濃度推移を比較した。

いずれの薬剤においても単独投与とコレスチミドの併用投与で血漿中濃度推移に大きな違いは認められなかった。各薬剤の薬物動態パラメータである C_{max} 及び AUC は、単独投与と併用投与において、平均値の差が生物学的同等性試験の基準値である 20%以内を満足していた。



コレスチミド併用薬物のイヌ血漿中濃度推移

3) 脂溶性ビタミンに関する検討(*in vitro*)ⁿ⁾

コレステリドの脂溶性ビタミンに対する吸着率は以下のとおりであった。

方法：胆汁酸・脂質・ビタミン混合ミセル(6.4mM コール酸, 9.9mM オレイン酸, ビタミン A, D₃, E, K₁, 各 50 μ M 等を含む)と 6mg/mL のコレステリドを等量混合し, 37 $^{\circ}$ C, 60 分攪拌後, マイレックスフィルターでろ過し, ろ液中の脂溶性ビタミンを測定した。

脂溶性ビタミン吸着率(*in vitro*)

薬剤	溶液濃度 (μ M)	吸着率 (%)
ビタミン A	50	57.9
ビタミン D ₃		54.0
ビタミン E		62.2
ビタミン K ₁		78.4

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

承認時までの臨床試験では 676 例中 153 例(22.6%)の副作用が報告された。主な副作用は便秘 82 件(12.1%), 腹部膨満 42 件(6.2%), 嘔気 9 件(1.3%), 腹痛 8 件(1.2%)等であった。(錠 500mg, 顆粒 70%の承認時及びミニ 83%の剤形追加承認時)

市販後の使用成績調査及び特別調査(長期使用に関する調査)では 3,960 例中 590 例(14.9%)の副作用が報告された。主な副作用は便秘 141 件(3.6%), 腹部膨満 86 件(2.2%), ALT(GPT)上昇 51 件(1.3%), 肝機能異常 44 件(1.1%)等であった。(再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) 腸管穿孔, 腸閉塞(いずれも頻度不明)：腸管穿孔, 腸閉塞があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 高度の便秘, 持続する腹痛, 嘔吐等の異常が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 2) 横紋筋融解症(頻度不明)：横紋筋融解症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 筋肉痛, 脱力感, CK(CPK)上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

<解説>

- 1) 本剤との関連性が否定できない腸管穿孔, 腸閉塞様症状の症例が報告されている。
- 2) 本剤投与により横紋筋融解症を来したとされる症例が報告されている。

(3) その他の副作用^{注1)} :

種類 \ 頻度	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	便秘 ^{注2)} , 腹部膨満, 腹痛, 嘔気, 嘔吐, 消化不良, 下痢, 鼓腸放屁, 痔出血, 口内乾燥, 食欲不振	舌荒れ, 痔の悪化, 血便, 口内炎, 排便痛	
肝臓	肝機能障害(AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, Al-P, LDH, ビリルビンの上昇等)		
皮膚	癢痒, 発疹	肌荒れ, 丘疹	
循環器	動悸	狭心症状, 不整脈	
筋骨格系	CK(CPK)上昇	関節痛, 筋肉痛, 背部痛(頸部痛, 腰痛等)	
血液	ヘモグロビン減少, 白血球数減少	赤血球数減少, ヘマトクリット減少	
その他	アミラーゼ上昇, 頭痛, 倦怠感, 浮腫(顔面, 四肢等), めまい	胸痛, 頻尿, 鼻出血, しびれ感, ビリビリ感, 苦味	コリンエステラーゼ上昇, 血糖低下

注1) 発現頻度は承認時までの臨床試験, 使用成績調査及び特別調査(長期使用に関する調査)の結果を合わせて算出した。
 注2) 「重要な基本的注意」の(1)項参照

<解説>

- ・ 消化器：本剤が代謝, 吸収を受けずに消化管を通過することに由来すると考えられる。
- ・ 肝臓：肝機能障害が発現する理由については不明である。
- ・ 皮膚：癢痒, 発疹, 肌荒れ, 丘疹が認められたことから設定した。
- ・ 循環器：本剤は非吸収性であるが, 本剤投与との関連性が否定できない動悸, 狭心症状, 不整脈が認められたことから設定した。
- ・ 筋骨格系：本剤は非吸収性であるが, 本剤投与との関連性が否定できないCK(CPK)上昇, 関節痛, 筋肉痛, 背部痛が認められたことから設定した。
- ・ 血液：本剤は非吸収性であるが, 本剤投与との関連性が否定できない副作用が認められたことから設定した。
- ・ その他：本剤は非吸収性であるが, 本剤投与との関連性が否定できない副作用が認められたことから設定した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

1) 承認時における副作用症状発現率

錠 500mg, 顆粒 70%*の承認時及びミニ 83%の剤形追加承認時

*2004年11月販売中止

	錠・顆粒	ミニ	計
安全性評価対象例数	642例	34例	676例
副作用発現例数(%)	150例(23.4%)	3例(8.8%)	153例(22.6%)
副作用発現件数	201件	4件	205件
	錠・顆粒	ミニ	計
副作用の種類	発現件数(%)		
消化器症状			
便秘	82(12.8)		82(12.1)
腹部膨満感	42(6.5)		42(6.2)
嘔気	9(1.4)		9(1.3)
腹痛	7(1.1)	1(2.9)	8(1.2)
胃不快感	5(0.8)		5(0.7)
胃痛	5(0.8)		5(0.7)
胸やけ	4(0.6)		4(0.6)
心窩部痛	3(0.5)		3(0.4)
胃もたれ感	3(0.5)		3(0.4)
悪心	2(0.3)		2(0.3)
嘔吐	2(0.3)		2(0.3)
胃膨満	2(0.3)		2(0.3)
下痢	2(0.3)		2(0.3)
軟便	2(0.3)		2(0.3)
腹鳴	2(0.3)		2(0.3)
痔の悪化	2(0.3)		2(0.3)
胃灼熱感	1(0.2)		1(0.1)
心窩部不快感	1(0.2)		1(0.1)
腹部不快感	1(0.2)		1(0.1)
鼓腸放屁	1(0.2)		1(0.1)
排便時痛	1(0.2)		1(0.1)
口内乾燥	1(0.2)		1(0.1)
舌荒れ	1(0.2)		1(0.1)
血便	1(0.2)		1(0.1)
皮膚症状			
癢痒	2(0.3)	1(2.9)	3(0.4)
丘疹	1(0.2)		1(0.1)
皮疹	1(0.2)	1(2.9)	2(0.3)
肌荒れ	1(0.2)		1(0.1)
脂漏性皮膚炎		1(2.9)	1(0.1)
循環器症状			
動悸	1(0.2)		1(0.1)
不整脈	1(0.2)		1(0.1)
狭心症悪化	1(0.2)		1(0.1)

	錠・顆粒	ミニ	計
副作用の種類	発現件数(%)		
筋骨格系症状			
関節痛	1(0.2)		1(0.1)
頸部痛	1(0.2)		1(0.1)
その他			
胸痛	2(0.3)		2(0.3)
頭痛	1(0.2)		1(0.1)
頭重感	1(0.2)		1(0.1)
ピリピリ感	1(0.2)		1(0.1)
気分不良	1(0.2)		1(0.1)
末梢性浮腫	1(0.2)		1(0.1)
苦味	1(0.2)		1(0.1)
鼻出血	1(0.2)		1(0.1)

2) 承認時における臨床検査値異常

<錠・顆粒>

臨床検査値異常の種類		異常発現件数/ 前後実施例数(%)
血液学的検査	ヘモグロビン値低下	4/524 (0.8)
	赤血球数減少	4/527 (0.8)
	ヘマトクリット値低下	3/525 (0.6)
	白血球数減少	3/526 (0.6)
生化学的検査	ALT(GPT)の上昇	26/606 (4.3)
	AST(GOT)の上昇	16/603 (2.7)
	コリンエステラーゼの上昇	11/488 (2.3)
	Al-Pの上昇	12/590 (2.0)
	γ-GTPの上昇	12/599 (2.0)
	CK(CPK)の上昇	5/551 (0.9)
	LDHの上昇	3/594 (0.5)
	アミラーゼの上昇	2/463 (0.4)
	総ビリルビンの上昇	1/568 (0.2)

承認時臨床成績集計

<ミニ>

ミニ 83%臨床試験時にミニ 83%と顆粒 70%の臨床検査値の異常変動について調査した。結果は下表のとおりである。

臨床検査値異常の種類		異常発現件数/評価対象例数(%)	
		ミニ 83%	顆粒 70%
生化学的検査	ALT(GPT)の上昇	1/34	2/34
	AST(GOT)の上昇		1/34
	γ-GTPの上昇	3/34	5/34
	CK(CPK)の上昇		1/34
	TGの上昇	8/34	3/34

3) 市販後調査における副作用症状発現率

調査の種類	使用成績調査	特別調査 (長期使用)	合計
調査症例数	3,386	574	3,960
副作用等の発現例数(%)	501 (14.80)	89 (15.51)	590 (14.90)
副作用等の発現件数	686	144	830
	使用成績調査	特別調査 (長期使用)	合計
副作用等の種類	発現症例数(件数)(%)		
血液及びリンパ系障害	8 (0.24)	3 (0.52)	11 (0.28)
貧血	6 (0.18)	3 (0.52)	9 (0.23)
鉄欠乏性貧血	1 (0.03)	—	1 (0.03)
白血球増加症	1 (0.03)	—	1 (0.03)
代謝及び栄養障害	19 (0.56)	3 (0.52)	22 (0.56)
食欲不振	4 (0.12)	1 (0.17)	5 (0.13)
糖尿病	4 (0.12)	—	4 (0.10)
耐糖能障害	1 (0.03)	—	1 (0.03)
高トリグリセリド血症	5 (0.15)	—	5 (0.13)
高尿酸血症	3 (0.09)	2 (0.35)	5 (0.13)
食欲減退	3 (0.09)	—	3 (0.08)
精神障害	3 (0.09)	—	3 (0.08)
うつ病	2 (0.06)	—	2 (0.05)
不安障害	1 (0.03)	—	1 (0.03)
神経系障害	18 (0.53)	5 (0.87)	23 (0.58)
脳梗塞	1 (0.03)	1 (0.17)	2 (0.05)
浮動性めまい	6 (0.18)	3 (0.52)	9 (0.23)
頭痛	5 (0.15)	1 (0.17)	6 (0.15)
感覚減退	2 (0.06)	—	2 (0.05)
重症筋無力症	1 (0.03)	—	1 (0.03)
傾眠	—	1 (0.17)	1 (0.03)
緊張性頭痛	1 (0.03)	—	1 (0.03)
振戦	2 (0.06)	—	2 (0.05)
眼障害	1 (0.03)	—	1 (0.03)
眼瞼浮腫	1 (0.03)	—	1 (0.03)
耳及び迷路障害	2 (0.06)	—	2 (0.05)
耳鳴	2 (0.06)	—	2 (0.05)
心臓障害	4 (0.12)	1 (0.17)	5 (0.13)
狭心症	1 (0.03)	—	1 (0.03)
動悸	3 (0.09)	1 (0.17)	4 (0.10)
血管障害	3 (0.09)	1 (0.17)	4 (0.10)
潮紅	—	1 (0.17)	1 (0.03)
高血圧	1 (0.03)	—	1 (0.03)
レイノー現象	1 (0.03)	—	1 (0.03)
ほてり	1 (0.03)	—	1 (0.03)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5 (0.15)	—	5 (0.13)
喘息	1 (0.03)	—	1 (0.03)
鼻出血	1 (0.03)	—	1 (0.03)
咽喉刺激感	2 (0.06)	—	2 (0.05)
喉頭不快感	1 (0.03)	—	1 (0.03)
痰貯留	1 (0.03)	—	1 (0.03)

	使用成績調査	特別調査 (長期使用)	合計
副作用等の種類	発現症例数(件数)(%)		
胃腸障害	254 (7.50)	35 (6.10)	289 (7.30)
腹部不快感	4 (0.12)	3 (0.52)	7 (0.18)
腹部膨満	74 (2.19)	12 (2.09)	86 (2.17)
腹痛	13 (0.38)	—	13 (0.33)
上腹部痛	8 (0.24)	1 (0.17)	9 (0.23)
口唇炎	1 (0.03)	—	1 (0.03)
便秘	123 (3.63)	18 (3.14)	141 (3.56)
下痢	15 (0.44)	1 (0.17)	16 (0.40)
消化不良	7 (0.21)	—	7 (0.18)
鼓腸	8 (0.24)	1 (0.17)	9 (0.23)
胃潰瘍	2 (0.06)	—	2 (0.05)
胃腸障害	1 (0.03)	—	1 (0.03)
舌炎	1 (0.03)	—	1 (0.03)
血便排泄	—	1 (0.17)	1 (0.03)
痔核	1 (0.03)	—	1 (0.03)
腸管閉塞	2 (0.06)	—	2 (0.05)
軟便	4 (0.12)	—	4 (0.10)
メレナ	1 (0.03)	—	1 (0.03)
悪心	15 (0.44)	—	15 (0.38)
口腔内不快感	—	1 (0.17)	1 (0.03)
胃不快感	9 (0.27)	2 (0.35)	11 (0.28)
口内炎	1 (0.03)	1 (0.17)	2 (0.05)
舌障害	2 (0.06)	—	2 (0.05)
嘔吐	5 (0.15)	—	5 (0.13)
心窩部不快感	1 (0.03)	2 (0.35)	3 (0.08)
口の感覚鈍麻	1 (0.03)	—	1 (0.03)
消化管運動障害	1 (0.03)	—	1 (0.03)
出血性大腸潰瘍	1 (0.03)	—	1 (0.03)
肝胆道系障害	39 (1.15)	10 (1.74)	49 (1.24)
肝機能異常	35 (1.03)	9 (1.57)	44 (1.11)
肝障害	4 (0.12)	1 (0.17)	5 (0.13)
皮膚及び皮下組織障害	24 (0.71)	5 (0.87)	29 (0.73)
薬疹	1 (0.03)	—	1 (0.03)
皮膚乾燥	1 (0.03)	—	1 (0.03)
湿疹	1 (0.03)	1 (0.17)	2 (0.05)
発疹(顔面発疹)	1 (0.03)	—	1 (0.03)
顔面浮腫	2 (0.06)	—	2 (0.05)
皮下出血	1 (0.03)	—	1 (0.03)
癢痒症	10 (0.30)	2 (0.35)	12 (0.30)
紫斑	1 (0.03)	—	1 (0.03)
発疹	8 (0.24)	2 (0.35)	10 (0.25)
蕁麻疹	1 (0.03)	—	1 (0.03)
乾皮症	1 (0.03)	—	1 (0.03)
筋骨格系及び結合組織障害	10 (0.30)	4 (0.70)	14 (0.35)
関節痛	2 (0.06)	—	2 (0.05)
背部痛	2 (0.06)	—	2 (0.05)
側腹部痛	1 (0.03)	1 (0.17)	2 (0.05)
筋痙攣	1 (0.03)	1 (0.17)	2 (0.05)
筋痛	2 (0.06)	—	2 (0.05)
四肢痛	1 (0.03)	1 (0.17)	2 (0.05)
シェーグレン症候群	—	1 (0.17)	1 (0.03)
筋骨格硬直	2 (0.06)	—	2 (0.05)

	使用成績調査	特別調査 (長期使用)	合計
副作用等の種類	発現症例数(件数)(%)		
腎及び尿路障害	5 (0.15)	1 (0.17)	6 (0.15)
頻尿	3 (0.09)	—	3 (0.08)
腎機能障害	2 (0.06)	1 (0.17)	3 (0.08)
全身障害及び投与局所様態	19 (0.56)	2 (0.35)	21 (0.53)
無力症	—	1 (0.17)	1 (0.03)
腹部不快感	1 (0.03)	—	1 (0.03)
胸痛	1 (0.03)	—	1 (0.03)
異常感	3 (0.09)	—	3 (0.08)
倦怠感	4 (0.12)	—	4 (0.10)
浮腫	1 (0.03)	—	1 (0.03)
末梢性浮腫	6 (0.18)	—	6 (0.15)
口渇	4 (0.12)	1 (0.17)	5 (0.13)
臨床検査	138 (4.08)	34 (5.92)	172 (4.34)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	38 (1.12)	13 (2.26)	51 (1.29)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (0.65)	12 (2.09)	34 (0.86)
血中アマラーゼ増加	5 (0.15)	1 (0.17)	6 (0.15)
血中ビリルビン増加	5 (0.15)	2 (0.35)	7 (0.18)
血中コレステロール増加	1 (0.03)	—	1 (0.03)
血中コリンエステラーゼ減少	—	1 (0.17)	1 (0.03)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	25 (0.74)	4 (0.70)	29 (0.73)
血中クレアチニン減少	1 (0.03)	—	1 (0.03)
血中クレアチニン増加	2 (0.06)	2 (0.35)	4 (0.10)
血中ブドウ糖増加	2 (0.06)	—	2 (0.05)
血中乳酸脱水素酵素増加	12 (0.35)	2 (0.35)	14 (0.35)
血圧上昇	1 (0.03)	—	1 (0.03)
血中トリグリセリド増加	29 (0.86)	11 (1.92)	40 (1.01)
血中尿素増加	2 (0.06)	2 (0.35)	4 (0.10)
血中尿酸減少	1 (0.03)	2 (0.35)	3 (0.08)
血中尿酸増加	6 (0.18)	2 (0.35)	8 (0.20)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 (0.59)	5 (0.87)	25 (0.63)
ヘマトクリット減少	4 (0.12)	—	4 (0.10)
ヘモグロビン減少	6 (0.18)	—	6 (0.15)
高比重リポ蛋白減少	3 (0.09)	—	3 (0.08)
肝機能検査値異常	1 (0.03)	—	1 (0.03)
血小板数減少	—	1 (0.17)	1 (0.03)
赤血球数減少	3 (0.09)	—	3 (0.08)
体重減少	—	1 (0.17)	1 (0.03)
白血球数減少	4 (0.12)	3 (0.52)	7 (0.18)
白血球数増加	3 (0.09)	1 (0.17)	4 (0.10)
血小板数増加	5 (0.15)	—	5 (0.13)
血中アルカリホスファターゼ増加	15 (0.44)	—	15 (0.38)
肝酵素上昇	1 (0.03)	—	1 (0.03)

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :

1) 使用成績調査における要因別副作用発現率

背景因子	区分	症例数	副作用等の発現	
			症例数	率(%)
解析対象症例		3386	501	14.80
性	男	1186	145	12.23
	女	2199	356	16.19
年齢	15歳未満	7	2	28.57
	15～65歳未満	2072	277	13.37
	65歳以上	1306	222	17.00
BMI	18.5未満	81	15	18.52
	18.5～25.0未満	1594	227	14.24
	25.0～30.0未満	907	122	13.45
	30.0以上	204	44	21.57
家族性	なし	2061	284	13.78
	あり	209	26	12.44
	不明	1114	191	17.15
WHO 表現型分類	II a	1547	236	15.26
	II b	1644	236	14.36
	IV	52	10	19.23
	不明	137	19	13.87
罹病期間	1年未満	1338	183	13.68
	1～5年未満	835	143	17.13
	5年以上	508	86	16.93
合併症	なし	778	77	9.90
	あり	2602	423	16.26
	高血圧症	1450	251	17.31
	糖尿病	755	120	15.89
	心疾患	540	105	19.44
	肝機能障害	521	90	17.27
	腎機能障害	208	46	22.12
アレルギー体質	なし	2999	429	14.30
	あり	242	47	19.42
	不明	144	25	17.36
1日投与量(平均)	2.0g未満	491	73	14.87
	2.0～3.0g未満	467	53	11.35
	3.0～4.0g未満	2393	371	15.50
	4.0～5.0g未満	24	4	16.67
	5.0g以上	0	0	-
食前後投与	食前	2535	392	15.46
	食後	793	99	12.48
投与期間(累積)	4週未満	3366	498	14.80
	4～8週未満	3141	391	12.45
	8～12週未満	2852	302	10.59
	12～16週未満	2554	243	9.51
	16週以上	1704	170	9.98

背景因子	区分	症例数	副作用等の発現	
			症例数	率(%)
併用薬	なし	673	74	11.00
	あり	2713	427	15.74
	HMG-CoA 還元酵素 阻害薬	1121	173	15.43
	フィブレート系高脂血症 用薬	240	42	17.50
併用療法	なし	1413	197	13.94
	あり	1969	304	15.44
投与前 総コレステロール	240mg/dL 未満	940	135	14.36
	240～280mg/dL 未満	1730	269	15.55
	280mg/dL 以上	677	91	13.44

2) 特別調査における要因別副作用発現率

背景因子	区分	症例数	副作用等の発現	
			症例数	率(%)
解析対象症例		574	89	15.51
性	男	211	26	12.32
	女	363	63	17.36
年齢	15歳未満	2	1	50.00
	15～65歳未満	358	43	12.01
	65歳以上	214	45	21.03
BMI	18.5未満	13	1	7.69
	18.5～25.0未満	238	44	0.18
	25.0～30.0未満	177	28	0.16
	30.0以上	47	4	0.09
家族性	なし	386	51	13.21
	あり	28	7	25.00
	不明	160	31	19.38
WHO 表現型分類	II a	249	41	16.47
	II b	289	44	15.22
	IV	13	0	0.00
	不明	18	3	16.67
罹病期間	1年未満	235	28	11.91
	1～5年未満	119	19	15.97
	5年以上	83	21	25.30
合併症	なし	121	10	8.26
	あり	452	126	17.48
	高血圧症	259	49	18.92
	糖尿病	123	23	18.70
	心疾患	90	14	15.56
	肝機能障害	93	24	25.81
	腎機能障害	37	10	27.03
	不明	1	0	0.00
アレルギー体質	なし	43	5	11.63
	あり	508	80	15.75
	不明	23	4	17.39

背景因子	区分	症例数	副作用等の発現	
			症例数	率(%)
1日投与量(平均)	2.0g未満	70	6	8.57
	2.0～3.0g未満	52	10	19.23
	3.0～4.0g未満	446	73	16.37
	4.0～5.0g未満	4	0	0.00
	5.0g以上	1	0	0.00
食前後投与	食前	464	74	15.95
	食後	100	12	12.00
	その他	10	3	30.00
投与期間(累積)	4週未満	571	89	15.59
	4～8週未満	538	71	13.20
	8～12週未満	505	60	11.88
	12～16週未満	476	56	11.76
	16～24週未満	458	52	11.35
	24～48週未満	418	45	10.77
	48週以上	335	36	10.75
併用薬	なし	131	10	7.63
	あり	443	79	17.83
	HMG-CoA還元酵素 阻害薬	118	24	20.34
	フィブレート系高脂血症 用薬	66	6	9.09
併用療法	なし	263	48	18.25
	あり	310	41	13.23
投与前 総コレステロール	240mg/dL未満	178	19	10.67
	240～280mg/dL未満	266	43	16.17
	280mg/dL以上	115	25	21.74

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌(次の患者には投与しないこと) <抜粋>

(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9. 高齢者への投与

高齢者では、便秘、腹部膨満感等の消化器症状が発現しやすいので注意すること。

<解説>

使用成績調査において加齢に従い胃腸障害のうち、便秘、腹部膨満感の発現が多くみられた。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

<解説>

ラット及びウサギを用いた生殖毒性試験においては, 母獣及び胎児には影響を与えなかったが, 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については, 安全性は確立していない。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

<解説>

承認時まで実施された臨床試験では, 小児を対象として試験は実施されておらず, 小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時(錠剤) :

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
〔PTP シートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

<解説>

平成 8 年 3 月 27 日付薬連発第 240 号に基づき, PTP 誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

15. その他の注意

類薬(コレステラミン)で, 動物実験(ラット)において既知発ガン物質によって誘発される腸腫瘍の発生頻度が上昇するとの報告がある。

<解説>

動物を用いた長期投与試験及びがん原性試験において、組織変化は認められなかった。しかし、類薬のコレスチラミンの投与では、ラットにおいて腸腫瘍の発生頻度が増加したとの報告がある⁹⁾。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験²²⁾ :

経口投与で 150, 500, 1,500mg/kg, *in situ* 試験では 10^{-3} g/mL を最高用量として一般薬理試験を実施した。

(1) 一般症状及び中枢神経系に及ぼす影響

1,500mg/kg (p.o.) で 60, 120 分後に体温の上昇が認められた(ラット)。

(2) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

10^{-3} g/mL で摘出回腸の収縮振幅を 12%抑制し(ウサギ), 静止張力の上昇(モルモット)が認められた。

(3) 呼吸及び循環器系に及ぼす影響

10^{-3} g/mL で摘出心房の陽性変時作用が認められた(モルモット)。

(4) 消化器系に及ぼす影響

1,500mg/kg (p.o.) で胃液量減少, 総酸度減少, pH 上昇が認められ, 水浸拘束ストレス潰瘍形成を抑制した(ラット)。

(5) 水及び電解質代謝に及ぼす影響

500mg/kg (p.o.) で K^{+} 尿中排泄量, 1,500mg/kg (p.o.) で Cl^{-} 尿中排泄量がそれぞれ増加した(ラット)。

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験^{21, 23 ~ 27)}

(1) 単回投与毒性試験 :

マウスとラットに 1,000mg/kg, イヌに 5,000mg/kg まで単回経口投与した。マウスとラットでは 1,000mg/kg でも死亡例及び投薬に起因した異常は認められず, LD_{50} は各々 1,000mg/kg 以上と結論された。

イヌでは 5,000mg/kg でも死亡例は認められなかった。1,000mg/kg 以上で黄色便, 3,000mg/kg 以上で嘔吐が観察されたが, 体重, 血液・生化学検査結果, 病理検査結果等には異常は認められず, LD_{50} は 5,000mg/kg 以上と結論された。

(2) 反復投与毒性試験：

ラットの反復投与毒性試験

13 週間投与試験においては、200mg/kg 以上で肝逸脱酵素の軽度の上昇が認められ、無毒性量は 100mg/kg であった。26 週間投与試験では、800mg/kg で体重増加抑制が認められ、無毒性量は 400mg/kg であった。52 週間投与試験では、1,200mg/kg で出血による死亡及び腹部膨満、排便量減少又は無排便、体重増加抑制、摂餌量の増加が認められ、無毒性量は 500mg/kg であった。なお、各試験において認められた死亡以外の変化は、休薬により回復した。

イヌの反復投与毒性試験

13 週間投与試験では 300mg/kg 以上で体重増加抑制が認められ、無毒性量は 100mg/kg であった。26 週間投与試験では 1,200mg/kg で嘔吐が認められ、無毒性量は 300mg/kg であった。しかし、52 週間投与試験では、2,000mg/kg においても毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験：

ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験(100, 240, 600mg/kg)、胎児の器官形成期投与試験(100, 400, 800mg/kg)及び周産期及び授乳期投与試験(100, 400, 800mg/kg)、ウサギを用いた胎児の器官形成期投与試験(100, 250, 600mg/kg)を実施した。

各試験の最高用量においても、親動物の一般状態、生殖能、並びに胎児の発生及び出生児の発達において毒性学的変化は認められなかった。

無毒性量は、それぞれ妊娠前及び妊娠初期投与試験で 600mg/kg、胎児の器官形成期投与試験で 800mg/kg、周産期及び授乳期投与試験で 800mg/kg、ウサギの胎児の器官形成期投与試験で 600mg/kg と判断した。

(4) その他の特殊毒性：

遺伝毒性試験(復帰突然変異, 染色体異常, 小核), がん原性試験(マウス, ラット)においていずれも陽性所見は得られていない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：処方箋医薬品^注
注)注意-医師等の処方箋により使用すること
(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱いについて：
該当しない
- (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：
「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目-14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

コレバイン錠 500mg：100錠(10錠×10), 500錠(10錠×50)
コレバインミニ 83%：1.81g×70包, 1.81g×280包

7. 容器の材質

コレバイン錠 500mg
PTP包装：PTP (ポリ塩化ビニリデンフィルム, アルミニウム箔) + アルミニウム袋(アルミニウムラミネートフィルム) + 紙箱
コレバインミニ 83%
分包：アルミニウムポリエチレンラミネートフィルム + 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

プラバスタチンナトリウム, シンバスタチン, フルバスタチンナトリウム, アトルバスタチン, プロブコール, ベザフィブラート, コレスチラミン

9. 国際誕生年月日

1999年3月12日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

・ コレバイン錠 500mg

承認年月日：1999年3月12日

承認番号：21100AMZ00241000

・ コレバインミニ 83%

承認年月日：2002年1月22日

承認番号：21400AMZ00041000

11. 薬価基準収載年月日

コレバイン錠 500mg：1999年5月7日

コレバインミニ 83%：2002年6月14日

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2010年12月24日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

コレバイン錠 500mg, 顆粒 70%*：1999年3月12日～2005年3月11日
(終了)

コレバインミニ 83%：2002年1月22日～2005年3月11日(終了)

* コレバイン顆粒 70%は2004年11月販売中止。

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
コレバイン錠 500mg	103475204	2189014F1029	610432003
コレバインミニ 83%	114956203	2189014D2024	610462007

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (8) : 1641-1692
- 2) 中谷矩章 他: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1217-1234
- 3) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1235-1262
- 4) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1263-1304
- 5) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1305-1347
- 6) MCI-196 広島地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1349-1359
- 7) 兵庫・東京 MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1361-1388
- 8) MCI-196 東京・神奈川地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1389-1409
- 9) MCI-196 東北地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1411-1434
- 10) MCI-196 北陸地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1435-1462
- 11) MCI-196 北陸地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1463-1489
- 12) 小林美苗 他: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1203-1215
- 13) 中谷矩章: Prog. Med. 2002 ; 22 (5) : 1293-1307
- 14) 秦 真奈美 他: 新薬と臨牀 2008 ; 57 (6) : 754-773
- 15) 秦 真奈美 他: 新薬と臨牀 2008 ; 57 (6) : 775-793
- 16) 三津家正之 他: 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-577-S-584
- 17) 三津家正之 他: 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-585-S-594
- 18) 島田浩志 他: 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-601-S-606
- 19) 鈴木一夫 他: 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-595-S-599
- 20) 小松貞子 他: 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-639-S-650
- 21) Liao, J. et al. : 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-521-S-546
- 22) 渡辺庸子 他: 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-621-S-637
- 23) 高松康雄 他: 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-651-S-655
- 24) Ryle, P.R. et al. : 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-479-S-493
- 25) Hawkins, C.H. et al. : 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-495-S-511
- 26) Hawkins, C.H. et al. : 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-513-S-519
- 27) Liao, J. et al. : 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-547-S-576

2. その他の参考文献

- a) Beil, U. et al. : Metabolism 1982 ; 31 (5) : 438-444
- b) Beil, U. et al. : Arteriosclerosis 1982 ; 2 (1) : 44-57
- c) Longenecker, J.B. et al. : Fed.Proc. 1965 ; 24 : 375-375
- d) Danielsson, A. et al. : Hepato-gastroenterol. 1982 ; 29 : 6-8
- e) Gross, L. et al. : Ann.Intern.Med. 1970 ; 72 : 95-96
- f) Acuna, R. et al. : Rev.Med.Chil. 1977 ; 105 : 27-28
- g) Shojanian, A.M. et al. : Can.Med.Assoc.J. 1986 ; 134 : 609-610
- h) Schneider, J. et al. : Lancet, II (8517) 1986 : 1211-1212

- i) Eaves, E.R.et al. : Aust.NZ.J.Med. 1984 ; 14 : 670-672
- j) Takikawa, H. et al. : Int.J.Pharmacol.Ther. 2001 ; 39 (12) : 558-560
- k) Baxter, K. : Stockley's Drug Interactions 8th ed., Pharmaceutical Press
2008 ; 1088-1088
- l) 鈴木一夫 他 : 薬理と治療 2001 ; 29 (1) : 37-44
- m) 井澤 修 他 : 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S-613-S-620
- n) 田辺三菱製薬(株) : MCI-196 と脂溶性ビタミンとの相互作用(社内資料)
- o) Nigro, N. D. et al. : Dis. Col. and Rect. 1973 ; 16 (6) : 438-443

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(2022年3月現在, 外国で発売はしていない。)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし