

(平成23年3月)

品 目 一 覧

(目 次)

成分名	投与経路	備考	頁 (上部両肩)
コレステミド(経口)*	内服	コレステロール低下薬	1
アカルボース(経口)*	内服	糖吸収抑制薬	13
オメプラゾール(経口)*	内服	胃酸分泌抑制薬	26
メペンゾラート臭化物(経口)	内服	下部消化管痛改善薬	40
ポリカルボフィルカルシウム(経口)	内服	便通異常改善薬	50
プロピペリン塩酸塩(経口)	内服	排尿改善薬	60
セルニチンポーレンエキス(経口)	内服	排尿改善薬	71
ピランテルパモ酸塩(経口)*	内服	ぎょう虫駆除薬	78
ヒアルロン酸ナトリウム*	点眼	涙液補助用点眼薬	87
メナテトレノン(経口)	内服	骨粗鬆症用薬	96

* 過去3年の検討結果で保留になり、今回再提案された成分

コレステミド（医療用販売名 コレバインミニ 83%）

これまで厚生労働省医薬食品局審査管理課長宛に医学関係学会から寄せられた医療用医薬品の有効成分の一般用医薬品への転用についての意見に対して、その対策等につき日本薬学会としての考え方を以下に記す。

医学関係学会からの意見に対する考え方

指摘意見	医学会名	対策等
① メタボリックシンドロームに対して有効性があるかのような記載は不合理である。血清コレステロール、あるいは LDL-C コレステロール低下のために用いる薬剤として評価すべきである。	日本動脈硬化学会	当該箇所の表現を見直し、書き改めた (P3 1.(1))。 また、「血清コレステロール、あるいは LDL-C コレステロール低下のために用いる薬剤として評価すべきである。」とのご指摘に対しては、対象者の症状を、食事などの生活習慣の改善に努めてもなお境界領域の高 LDL コレステロール血症が改善されない場合に限定することで、問題ないと考える (P4 2.(1))。
② 医薬品としての効能についての有効性	日本動脈硬化学会	無作為化プラセボ対象大規模臨床試験の報告はないものの、米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III, ATP III)において第一選択薬に挙げられている (P3 1.(1)) ことや、6 年間の再審査期間においても有用性が確認されている (P4 1.(5))。また、トリグリセリド値を上昇させるとの報告があったが、その後の使用成績調査では上昇を認めなかった (P3 1.(1)) ことから、適正使用する限りにおいて有用性は明らかなものとする。また、医療機関受診を勧めても受診行動をとらない場合に関しては、薬剤師に介入させ、販売時に定期的な血中コレステロール値の評価の必要性を説明し、同意を得た上で販売する。さらに、受診行動をとらない消費者に対しては販売を

		自粛することで対応可能と考える (P5 2.(2))。
<p>③ 医薬品としての安全性について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・妊婦の服用による葉酸欠乏症の合併 ・高齢者における便秘 ・脂溶性薬剤の吸収阻害 	<p>日本動脈硬化学会 日本循環器学会</p>	<p>ご懸念の内容は、本剤を使用する際に最も注意を払うべき点と考える。本剤を禁忌とする対象者に妊婦ならびに高齢者を明記 (P7 4.(1)) し、販売時には薬剤師に対面により服用者の背景を確認させ、上記に該当する場合には販売せず、受診を勧奨する等の適切な介入 (P6 3.(2)②③⑤) を行うことでリスクを回避できるものとする。また、他の薬剤を服用中の場合にも販売しないことで対応可能と考える。</p>
<p>④ 投与中は血中脂質値ならびに血中トリグリセリド値の定期的な検査が必要である。</p>	<p>日本動脈硬化学会</p>	<p>販売に際し、薬剤師に食事、運動などの生活習慣の改善に対する助言および定期的な検診を受けることの必要性について指導させる (P7 4.(1))。一定期間 (約 4 週間) の服用の後、検診等の指示を行うが、受診行動をとらない消費者に対しては販売を自粛する (P6 3.(2)③) ことで対応可能と考える。</p>

概要

何らかの脂質異常を有する人口は、潜在患者も入れると4,400万人とも言われ、エビデンスの定まっていない民間療法、サプリメントに頼るケースも少なくない。コレステミドをはじめとする陰イオン交換樹脂製剤は高コレステロール血症の第一選択薬として長年使用されている。有効性と安全性の情報が集積された製剤であり、食事などの生活習慣の改善に努めてもなお境界領域にある高LDLコレステロール血症が改善されない場合に用いる一般用医薬品としての有用性が期待される。

1. 一般用医薬品への利用の合理性

(1) スイッチ化の合理性及びリスク - ベネフィット評価

中性脂肪やコレステロールが高い高脂血症の人は、高脂血症と適正值の境界の人、つまり潜在患者も入れると4,400万人もいる(平成18年厚生労働省循環器疾患基礎調査)。さらに、国民栄養調査から見ると、男性は30代から、女性は50代からほぼ2人に1人が高脂血症の状態にあると考えられており、消費者の関心も高く、民間療法、サプリメントも普及しているのが現状である。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版」によると、従来の「高脂血症」は「脂質異常症」と名称を変更し、LDL-コレステロール値、トリグリセリド値、HDL-コレステロール値で定義することとした。

米国の National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III, ATP III) において本剤を含む陰イオン交換樹脂製剤は高コレステロール血症の第1選択薬の一つと位置付けられている。¹⁾ 本剤は、臨床試験の際、トリグリセリド値を上昇させるという報告があったが、その後の使用成績調査ではこの上昇を認めなかった。^{2, 3)} 他の薬剤との併用において、酸性薬物その他の薬剤が本剤に吸着する可能性があるため、これら薬剤の作用が減弱することがあり、この点に関しては薬剤師が薬歴管理を把握して原則として他剤を服用している消費者には販売しないと共に、医療用医薬品としては可能な限り多剤服用との間隔を空けて服用していることを説明するなど消費者の理解を得る必要がある。なお、本剤はまだ欧米諸国において一般用医薬品としては販売されていない。

近年、いわゆる特定保健用食品や栄養機能食品に関する情報(テレビコマーシャルを含む)が増加している。これらの情報には、過剰な誇大宣伝文句が散見される。医学・薬学の常識を有しない一般消費者はこれらの誇大宣伝に惑わされる可能性が高い。それより、作用機序・副作用など多くの情報が明らかにされている一般用医薬品を増加し、薬剤師の適切な指導の下で販売する方が安全面・効果面など優れた制度と言える。平成24年度には6年制を卒業する優秀な薬剤師も増加することになり、信頼性も増すことになろう。

(2) 医療用医薬品としての開発の経緯

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㈱（現：田辺三菱製薬㈱）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。

再審査期間：コレバイン錠500 mg、顆粒70%*： 1999年3月12日～2005年3月11日

コレバインミニ83%：2002年1月22日～2005年3月11日

*コレバイン顆粒70%は2004年11月発売中止

上記、再審査され、再評価された。

（3）当該分野における位置づけ

高コレステロール血症治療薬には、1) スタチン系薬剤（HMG-CoA還元酵素阻害作用）、2) 陰イオン交換樹脂（胆汁酸の吸着）、3) プロブコール（LDLの異化亢進）、4) 植物ステロール（ソイステロール）などが報告されている。⁶⁾

肝臓では、コレステロールの生合成代謝のほかに、コレステロールから胆汁酸への異化代謝が行われており、生成された胆汁酸は、生体内異物や不要となった生体内物質と共に胆汁の構成成分となり、胆管を通じて十二指腸に分泌されている。このようにして、生体内にとって不要なものを腸管内に排出し、糞便と共に体外に排泄するが、一方で、胆汁酸は、貴重なコレステロールから作り出される有用物質であることから、回腸末端部で、そのほとんどが再吸収され、肝臓に回収される腸肝循環を形成している。

本剤は内服後腸管において、胆汁酸と結合し、胆汁酸の再吸収を阻害し、胆汁酸の便中への排泄を促進する。したがって本剤によって、胆汁の腸肝循環が阻害されると、肝臓へ戻る胆汁酸が減り、肝臓はコレステロールの代謝を高める。これによりコレステロールが必要となり、肝臓は血中からコレステロールの取り込みを増すため血中のコレステロールの減少が期待される。すなわち、肝臓のコレステロール産生を阻害するスタチン系の薬剤とは異なる薬理作用により、血中のコレステロールを下げる作用がある。

（4）本剤の安定性等

有効成分の安定性については、苛酷試験 {50℃・暗所・6ヶ月、ポリエチレン二重袋+金属缶、並びに 25℃・白色蛍光灯 (1,000lx)・28日、ポリエチレン二重袋} 及び長期保存試験 (室温、暗所・36ヵ月) といった各種条件下における安定性の確認を行っているが、特に問題となることはない。

（5）当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果残存の有無

コレバイン錠の再審査期間は6年（1999年3月12日～2005年3月11日）、コレバインミニ83%の再審査期間は2002年1月22日～2005年3月11日である。

2. 一般用医薬品としての有効性について

（1）想定される一般用医薬品の有効性

- 一般用医薬品としては、境界領域の高 LDL コレステロール血症が対象となる。
- 食事などの生活習慣の改善に努めてもなお境界領域の高コレステロール血症が改善されない場合に対象とする。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

本剤は、LDL コレステロールを低下させ、HDL コレステロールを上昇させる。高 LDL 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消費者に適している。

高コレステロール血症に関しては医療用コレバイン錠 500mg とコレバインミニ 83% (フィルムコーティング粒) が用いられている。コレバインミニ 83%のデータによると、臨床試験において、高コレステロール血症に対する改善度は、71.4%であり、コレステロールは 13.3%低下し、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ている。^{4, 5)} これらの結果から、一般用医薬品とした場合、1 包中にコレスチミド 1.5g 含有するコレバインミニ 83%を 1 回 1.5g、1 日 2 回、朝・夕食前投与で境界領域の高 LDL コレステロール血症に効果が期待できると考えられる。高 LDL コレステロールに対する投与という性質上、本剤は長期的な投与になる可能性が極めて高い。したがって、薬剤師は薬歴管理を厳重に行うと共に、受診や検診を受けない消費者に対しては販売を自粛する等の処置が必要となる。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

- ① 副作用の概要：総症例数 676 例中 153 例 (22.6%) の副作用が報告されている。主な副作用は便秘 82 件 (12.1%)、腹部膨満感 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)
- ② 重大な副作用：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。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。
- ③ 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が必要である。
- ④ 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- ⑤ 小児に対する投与：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。)
- ⑥ 禁忌：(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。〕。

- ⑦ 慎重投与：(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。〕。
- ⑧ 相互作用（併用禁忌のみ）：併用禁忌は認められていない。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シン製剤、ジギタリス、ケノデオキシコール酸等の薬剤との併用は、作用減弱を起こすおそれがある。

（2）一般用医薬品とした場合の安全性

薬剤間相互作用：併用注意の薬剤がある。酸性薬物（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シン製剤、ジギタリス、ケノデオキシコール酸等の薬剤との併用は、作用減弱を起こすおそれがある。また、本剤はその他の薬剤を吸着する可能性があることから、他剤を服用している患者には販売しない。薬剤師は薬歴を管理し、この点を留意すべきである。なお、本剤を服用中、主な併用薬剤では吸着による作用減弱は無いものの、^{2, 3)} 次のような薬剤〔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シン製剤、ジギタリス、ケノデオキシコール酸〕を服用する場合、作用が減弱することから、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になっている。

- ① 留意すべき副作用とその対処方法：便秘、腹部膨満感、嘔気、腹痛などである。これらの副作用が出た場合は、一般用医薬品としては、使用を中止すべきである。
- ② 消費者による的確な症状・疾患把握の可否：本来、高コレステロール血症の場合、消費者による的確な症状の把握は困難である。医療機関における受診あるいは健康診断などにおいてコレステロールが基準値よりもやや高めで境界領域と判断された人を対象に使用されるのが適切である。併せて、食事や運動などの生活習慣の改善について薬剤師の適切な助言が必要となる。
- ③ 重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響（推定）：医療機関における受診あるいは健康診断などにおいてコレステロールが基準値よりもやや高めで境界領域と判断された人が対象であり、一定程度服用（約4週間）した後、再度健康診断など処置を薬剤師が的確に指示すべきであると共に受診行動をとらない消費者に対しては販売を自粛する必要がある。
- ④ 医師への初回診察が必要かどうか：医療機関における受診あるいは健康診断などにお

いてコレステロールが基準値よりもやや高めであると確認される必要がある。

⑤ 同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：不適切な繰り返し使用による危険性に関するエビデンスは現在存在しない。販売段階における薬剤師によるモニタリングと定期的検診の勧奨が必須である。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

- 次の患者には、本剤を禁忌とする。1) 胆道の完全閉塞した患者、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、4) 便秘の患者又は便秘を起こしやすい患者、5) 高齢者又は嚥下困難がある患者、6) 痔疾患を有する患者、7) 消化管潰瘍を有する患者、8) 出血傾向を有する患者、9) 肝疾患・肝機能障害を有する患者。また、妊婦や高齢者に対しても禁忌とすべきである。
- 本剤を高コレステロール血症に用いる場合には、健康診断等で境界領域のコレステロール値異常が確認された場合に適用を考慮すること。併せて、食事、運動や喫煙などの生活習慣の改善について適切な助言をすること。本剤使用中は定期的な検診を受けることを指導する。
- 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よう、薬剤師が適宜指導する必要がある。
- 本剤の臨床試験の際に、トリグリセリドが増加することが認められたが、市販後の3000例を超える使用成績調査ではトリグリセリドの上昇は認められなかった。^{4, 5)}
- 本剤は十分量の水（200 ml 程度）で服用させる。
- 温水にて服用させ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。
- 口中に長く留めていると膨らんで服用ができない場合があるので、薬剤師はこの点を指導する必要がある。
- 錠剤の場合は1錠ずつ服用させる。

(2) 有効性

医療用医薬品の適用から、境界領域の高コレステロール血症に対して有効である。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

① 用法・用量

コレステミドとして、通常、成人1回1.5 g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。

② 効能・効果

境界領域の高LDLコレステロール血症

(4) 包装単位（投与日数の制限）

コレバインミニ83%（4週間分56包/箱）

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

上記した禁忌対応の消費者に対しては販売を原則禁止する。また、他剤との併用による薬効減少が考えられることから、薬剤師は薬歴を把握し多剤を服用している消費者には販売しない措置が必要である。また食事や運動などの生活習慣の改善に対する助言、定期的な検診を受けることの必要性について指導する。

(6) 薬剤師の研修（必要ない場合は項目は立てない）

薬剤師は、生涯学習、公開講座、各種シンポジウムや学会参加等を通じて次のことに留意する必要がある。1) 高コレステロール血症および脂質異常症の病態生理に関する情報、2) 治療効果のモニタリングに関する情報、3) 禁忌症、薬物間相互作用、副作用に関する注意を消費者に促すための情報、4) 対象症状を予防し緩和するための生活指導に関する情報、5) 繰り返し購入する人への対処方法や助言に関する情報など。

(7) 販売実践ガイドランスの要否

症状の把握や継続使用の可否、副作用の早期発見や他剤との併用による薬効変化に対処に関するガイドランスが必要である。

(8) 参考文献

- 1) National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III, ATP III)
- 2) 中谷矩章: Prog. Med., 22 (5), 1293 (2002)
- 3) インタビューフォーム
- 4) 秦真奈美ら: 新薬と臨床, 57, 754 (2008)
- 5) 秦真奈美ら: 新薬と臨床, 57, 794 (2008)
- 6) 今日の治療薬 2007 (南江堂)
- 7) MCI-196 研究会: 臨床医薬, 12 (7), 1263 (1996)
- 8) MCI-196 研究会: 臨床医薬, 12 (8), 1641 (1996)

5. OTC 医薬品として海外での販売状況

(1) OTC 医薬品としての販売の有無

欧米諸国において一般用医薬品としては販売されていない。

(2) 販売されている場合には有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本検討結果による候補成分との比較を行うこと

6. 付帯資料

- 1) コレバイン錠 500 mg、コレバインミニ 83% 添付文書、2009 年 10 月改訂 (第 15 版)



**2009年10月改訂(第15版)D10
*2007年10月改訂

日本標準商品分類番号
872189

処方せん医薬品^{注)}

高コレステロール血症治療剤

コレバイン[®]錠 500mg
コレバイン[®]ミニ=83%

コレステミド錠・粒

CHOLEBINE[®]

500mg Tablets, Mini83%

貯 法：室温保存

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

	錠500mg	ミニ83%
承認番号	21100AMZ00241	21400AMZ00041
薬価収載	1999年5月	2002年6月
販売開始	1999年7月	2002年9月
国際誕生	1999年3月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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。〕

【組成・性状】

	錠500mg(1錠中)	ミニ83%(1g中)
有効成分	コレステミド500mg	コレステミド830mg
添加物	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	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
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5.8mm 重量：約0.6g	
識別コード	MKC141	

【効能・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

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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。〕

2. 重要な基本的注意

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)口中に長く留めっ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。

LDL-コレステロール＝

総コレステロール－(トリグリセリド/5
 ＋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(コレステラミン)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。

3. 相互作用^{1,2)}

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 フェナルビタール 甲状腺及びチロキシン製剤 ジギタリス ケノデオキシコール酸	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。
イオパノ酸	類薬(コレステラミン)でイオパノ酸の造影機能を減弱することが知られているので、本剤が完全に排泄されてからイオパノ酸を使用する。	イオパノ酸の吸収を阻害するおそれがある。

4. 副作用

総症例数676例中153例(22.6%)の副作用が報告されている。主な副作用は便秘82件(12.1%)、腹部膨満感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)

(1) 重大な副作用

- 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。

(2) その他の副作用

種類	頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器		便秘(12.1%) ^{注)} 、腹部膨満感	腹痛、嘔気、嘔吐、消化不良、下痢、鼓腸放屁、痔出血、口内乾燥、舌荒れ、血便、食欲不振		口内炎
肝臓			肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等)		
皮膚			痒疹、丘疹、発疹、肌荒れ		
循環器			動悸、不整脈、狭心症状		
筋骨格系			CK(CPK)上昇、関節痛		背部痛(頸部痛、腰痛等)、筋肉痛
血液			赤血球数減少、ヘモグロビン値低下、白血球数減少、ヘマトクリット値低下		
その他			コリンエステラーゼ上昇、アミラーゼ上昇、胸痛、頭痛、ビリビリ感、倦怠感、浮腫(顔面、四肢等)、苦味、鼻出血、めまい	しびれ感	血糖低下、頻尿

注)「重要な基本的注意」の(1)項参照

5. 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。

6. 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。〕

7. 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。)

8. 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。〕

9. 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。

【薬物動態】³⁾

〈参考〉

¹⁴C-コレステミドをラット及びイヌに経口投与した場合、消化管内で代謝又は分解されず、また、吸収されずにすべて糞中に排泄された。

【臨床成績】⁴⁻¹⁴⁾

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。

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例/98例)

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。

(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と比較すると次のようになった。

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)

2. HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用^{13,14)}

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。

【薬効薬理】

1. 作用機序¹⁵⁻¹⁷⁾

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. 胆汁酸及びコレステロール吸着作用¹⁷⁾

*In vitro*でコレステミドは各種胆汁酸を吸着した。また、胆汁酸・脂質複合体ミセルに対してもその構成成分(コール酸、オレイン酸、モノオレイルグリセロール、リン脂質、コレステロール)を吸着した。

3. 胆汁酸及びコレステロールの吸収抑制、排泄促進作用^{15,16)}

ラットへ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は有意に減少した。また、ウサギへの経口投与により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。

4. LDL-レセプターに対する作用^{15,16)}

ウサギへの経口投与により肝臓中のLDL-レセプターmRNA発現は増加した。また、ハムスターへの経口投与によりLDLクリアランスが増加した。

5. 血中コレステロール低下作用^{15,16)}

(1) コレステロール食を負荷したラット及びウサギにおいて、血中コレステロール低下作用が認められ、ウサギにおいてはその作用に基づくと考えられる動脈壁脂質沈着抑制作用が認められた。

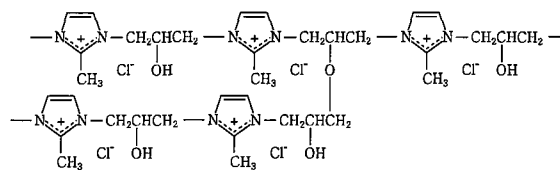
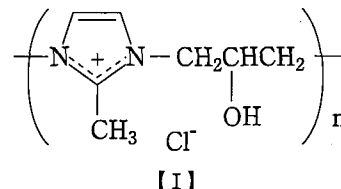
(2) コレステロール食負荷ウサギにおいて、プラバスタチンナトリウム(HMG-CoA還元酵素阻害剤)と併用することにより血中コレステロール低下作用に対する併用効果が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：コレステミド, Colestimide (JAN),
Colestilan (INN)

化学名：2-Methylimidazole-epichlorohydrin copolymer

構造式：



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。

性状：白色～微黄白色の粉末でにおいては、各種の溶媒にほとんど溶けない。

【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

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 川井瑞恵 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) : S-607-S-611
- 井澤 修 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) : S-613-S-620
- 小松貞子 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) : S-639-S-650
- 小林美苗 他：臨床医薬 1996; 12(7) : 1203-1215
- 中谷矩章 他：臨床医薬 1996; 12(7) : 1217-1234
- MCI-196研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1235-1262
- MCI-196研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1263-1304
- MCI-196研究会：臨床医薬 1996; 12(8) : 1641-1692
- MCI-196研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1305-1347
- MCI-196東京・神奈川地区研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1389-1409
- MCI-196東北地区研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1411-1434
- MCI-196広島地区研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1349-1359
- MCI-196北陸地区研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1435-1462
- MCI-196北陸地区研究会：臨床医薬 1996; 12(7) : 1463-1489
- 三津家正之 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) : S-577-S-584

16) 三津家正之 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) :
S-585-S-594

17) 島田浩志 他：薬理と治療 1996; 24(Suppl.4) : S-601-S-606

** 2. 文献請求先

* 田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280