

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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 500mgCHOLEBINE[®] 500mg Tablets

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	コレバイン錠 500mg：フィルムコーティング錠 コレバインミニ 83%：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・ 販売開始年月日	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
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 2023 年 7 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987128615138
コレバイン錠・ミニ

「添文ナビ（アプリ）」を使って GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子化された添付文書を閲覧いただけます。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者自らが内容を充実させ、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	7	VI. 薬効薬理に関する項目	25
1. 開発の経緯	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 製品の治療学的特性	7	2. 薬理作用	25
3. 製品の製剤学的特性	7		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	7	VII. 薬物動態に関する項目	32
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	8	1. 血中濃度の推移	32
6. RMPの概要	8	2. 薬物速度論的パラメータ	32
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	32
II. 名称に関する項目	9	4. 吸収	33
1. 販売名	9	5. 分布	33
2. 一般名	9	6. 代謝	33
3. 構造式又は示性式	9	7. 排泄	34
4. 分子式及び分子量	10	8. トランスポーターに関する情報	34
5. 化学名（命名法）又は本質	10	9. 透析等による除去率	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	10	10. 特定の背景を有する患者	34
		11. その他	35
III. 有効成分に関する項目	11		
1. 物理化学的性質	11	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	36
2. 有効成分の各種条件下における安定性	14	1. 警告内容とその理由	36
3. 有効成分の確認試験法、定量法	14	2. 禁忌内容とその理由	36
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
IV. 製剤に関する項目	15	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
1. 剤形	15	5. 重要な基本的注意とその理由	36
2. 製剤の組成	16	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
3. 添付溶解液の組成及び容量	16	7. 相互作用	39
4. 力価	16	8. 副作用	44
5. 混入する可能性のある夾雑物	16	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
6. 製剤の各種条件下における安定性	16	10. 過量投与	51
7. 調製法及び溶解後の安定性	17	11. 適用上の注意	52
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	17	12. その他の注意	52
9. 溶出性	17		
10. 容器・包装	17	IX. 非臨床試験に関する項目	53
11. 別途提供される資材類	18	1. 薬理試験	53
12. その他	18	2. 毒性試験	53
V. 治療に関する項目	19	X. 管理的事項に関する項目	55
1. 効能又は効果	19	1. 規制区分	55
2. 効能又は効果に関連する注意	19	2. 有効期間	55
3. 用法及び用量	19		
4. 用法及び用量に関連する注意	20		
5. 臨床成績	20		

3. 包装状態での貯法	55
4. 取扱い上の注意	55
5. 患者向け資材	55
6. 同一成分・同効薬	55
7. 国際誕生年月日	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	55
9. 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	55
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	56
11. 再審査期間	56
12. 投薬期間制限に関する情報	56
13. 各種コード	56
14. 保険給付上の注意	56
X I. 文献	57
1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	57
X II. 参考資料	59
1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	59
X III. 備考	60
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	60
2. その他の関連資料	61

略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

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。

* コレバイン顆粒 70%は 2004 年 11 月販売中止。

2. 製品の治療学的特性

- (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。（「V. 5. (7) その他」の項参照）
- (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）（「IV. 2. (2) 2) 胆汁酸及び脂質に対する作用」及び「VII. 7. 排泄」の項参照）
- (3) 外因性コレステロールの吸収を抑制する。（ラット）（「IV. 2. (2) 2) 胆汁酸及び脂質に対する作用」の項参照）
- (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) 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。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件：

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項：

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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)、排泄させる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)：

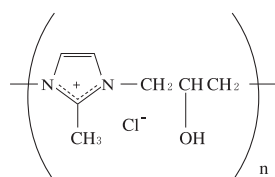
Colestimide(JAN)、Colestilan(INN)

(3) ステム (s t e m)：

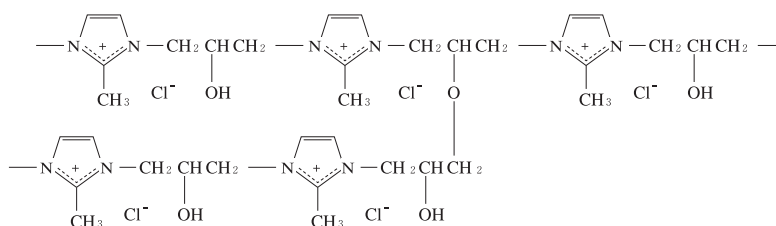
不明

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】

II. 名称に関する項目

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) 又は本質

2-Methylimidazole-epichlorohydrin copolymer (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

MCI-196 (治験番号)

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℃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

コレステリ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。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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、コレスチミドと混合し、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）を用いてコレスチミド溶液を調製した後、コレスチミドと混合し、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

コレスチミドを 80℃・1 日間加熱しても変化は認められず安定であった。120℃・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℃・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 ヶ月	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。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

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を行った。

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	規格内。なお、乾燥減量がわずかに増加した。
加速試験	40℃、75%RH		ポリエチレン二重袋 +金属缶*	6ヵ月	規格内。なお、乾燥減量がわずかに増加した。
苛酷試験	温度	50℃	ポリエチレン二重袋 +金属缶*	6ヵ月	規格内
	光	25℃、 白色蛍光灯 (1,000lx)	ポリエチレン二重袋	28日	規格内

* 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、定量法

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）

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：

コレバイン錠 500mg：フィルムコーティング錠

コレバインミニ 83%：フィルムコーティング粒

(2) 製剤の外観及び性状：

販売名	コレバイン錠 500mg				コレバインミニ 83%
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					/
識別コード	MKC141				
サイズ	長径 (mm) 約 16.8	短径 (mm) 約 7.1	厚さ (mm) 約 6.1	重量 (g) 約 0.6	

(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) 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

(5) その他：

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤：

販売名	コレパイン錠 500mg	コレパインミニ 83%
有効成分	日局 コレスチミド	
	1錠中 500mg	1g中 830mg
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度：

該当しない

(3) 熱量：

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 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	規格内
加速試験	40℃、75%RH		PTP*+アルミニウム袋	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	50℃	PTP*+アルミニウム袋	6ヵ月	規格内
	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	規格内

* 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	規格内
加速試験	40℃、75%RH		分包*	6ヵ月	規格内
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	規格内

* 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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報：

該当しない

(2) 包装：

コレバイン錠 500mg：100錠 [10錠 (PTP) × 10]

コレバインミニ 83%：1.81g × 70包

(3) 予備容量：

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説：

通常、成人にはコレステミドとして 1 回 1.5g 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。

<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）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠：

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」及び「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 1回あたりの製剤量は以下のとおりである。

	1回投与量 (1.5g)
コレバイン錠 500mg	3錠
コレバインミニ 83%	1.81g

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床薬理試験^{1,2)}：

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。

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。

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、成人にはコレステリドとして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。

(3) 用量反応探索試験^{3,4)} :

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 包中にコレステミド 1.25g 含有する顆粒剤、 1 包中にコレステミド 1.75g 含有する顆粒剤及びプラセボ顆粒剤			
投与方法	コレステミド 1 回 1.25g を 1 日 2 回、朝・夕食前投与。(L 群) コレステミド 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。 				

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 包中にコレステミド 1.5g 含有する顆粒剤及び 1 包中にコレステミド 1.5g 含有するミニ剤		
投与方法	コレステミド 1 回 1.5g 顆粒剤を 1 日 2 回、朝・夕食前投与。(A 群) コレステミド 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		コレステミド顆粒剤	コレステミドミニ剤
	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。			

<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。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験：

1) 有効性検証試験：

無作為化並行用量反応試験⁵⁾

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 包中にコレスチミド 1.5g 含有する顆粒剤及び 1 包中にコレスチミド 2.0g 含有する顆粒剤		
投与方法	コレスチミド 1 回 1.5g を 1 日 2 回、朝・夕食前投与。(L 群) コレスチミド 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)
<ul style="list-style-type: none"> 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。 			

比較試験⁶⁾

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 包中にコレスチミド 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	コレスチミド：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)
<ul style="list-style-type: none"> 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。 			

2) 安全性試験⁷⁾：

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 包中にコレスチミド 1.5g 含有する顆粒剤及び 1 包中にコレスチミド 2.0g 含有する顆粒剤		
投与方法	コレスチミド 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) 患者・病態別試験：

① 家族性高コレステロール血症⁸⁾

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。

② 冠動脈疾患を有する高コレステロール血症⁹⁾

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。

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容：

使用成績調査¹⁰⁾

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

特別調査（長期使用に関する調査）¹¹⁾

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

V. 治療に関する項目

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要：

該当しない

(7) その他：

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⁶⁾。

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。

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^{6, 1, 3, 5, 7, 12~15)}。

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^{8, 9)}

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。

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

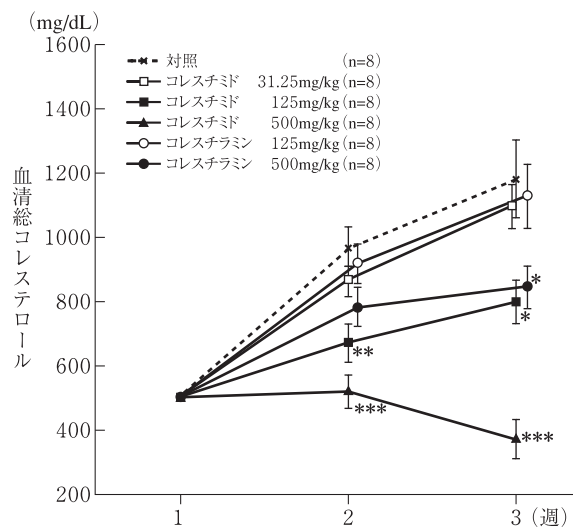
(1) 作用部位・作用機序：

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：

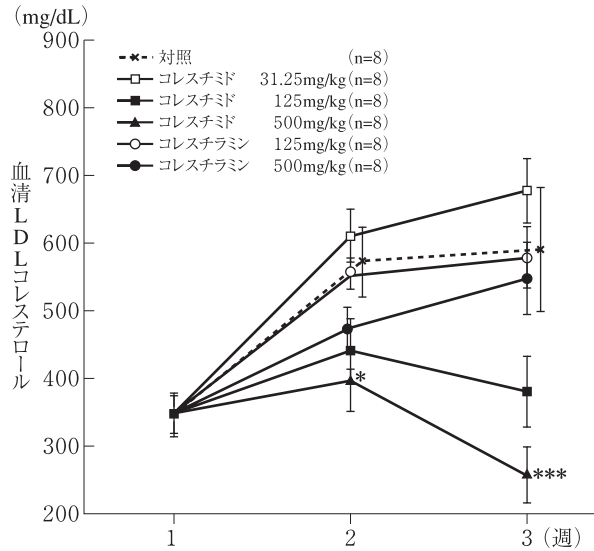
1) 脂質低下作用^{16, 17)}

- 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。



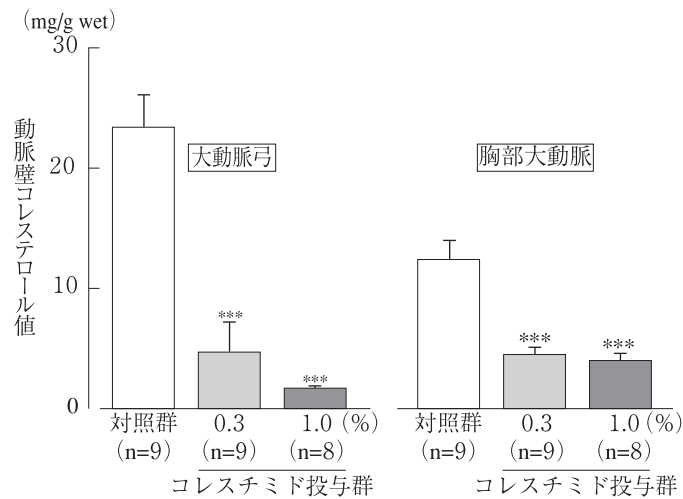
コレステロール食負荷ウサギに対する作用 (総コレステロール)
 平均値±標準誤差 * : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001
 (対照群に対するDunnettの多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

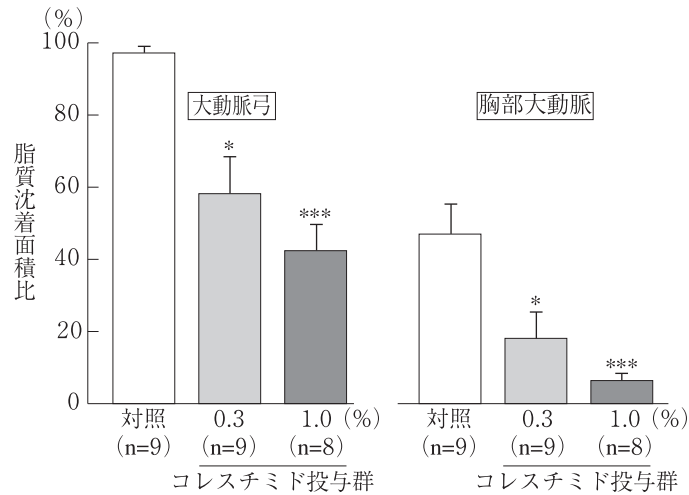


コレステロール食負荷ウサギに対する作用 (LDL-コレステロール)
 平均値±標準誤差 * : p<0.05, *** : p<0.001
 (対照群に対するDunnettの多重比較検定)

- 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テチド 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、コレスチミ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	コレスチミド	コレスチラミン
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、コレスチミ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。

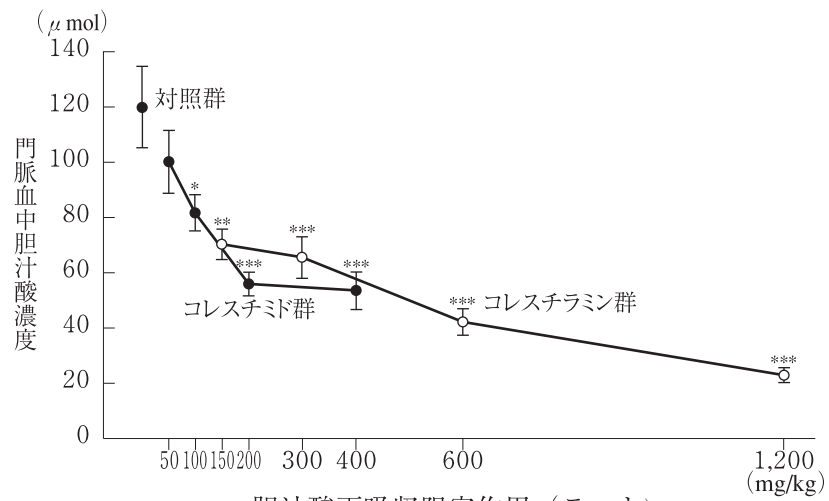
人工ミセル構成成分の吸着率

人工ミセル構成成分	コレスチミド	コレスチラミン
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

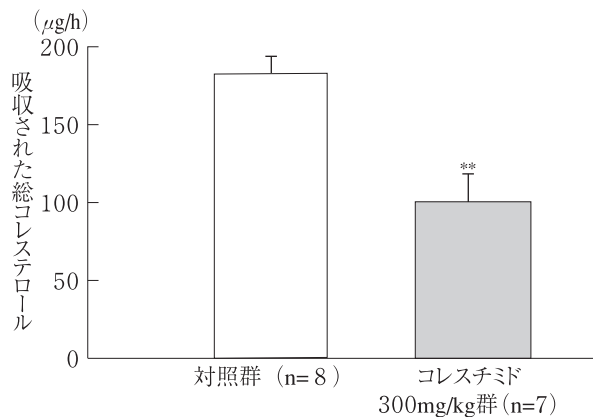
(単位：%)

VI. 薬効薬理に関する項目

- 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。

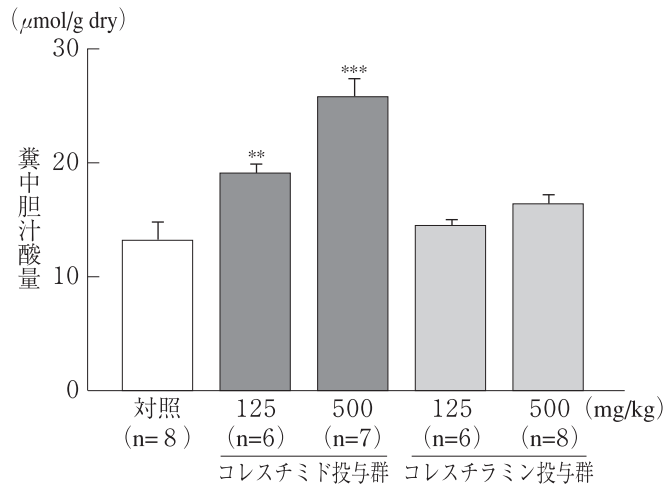


胆汁酸再吸収阻害作用 (ラット)
 平均値±標準誤差 * : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001
 (対照群に対するDunnettの多重比較検定)

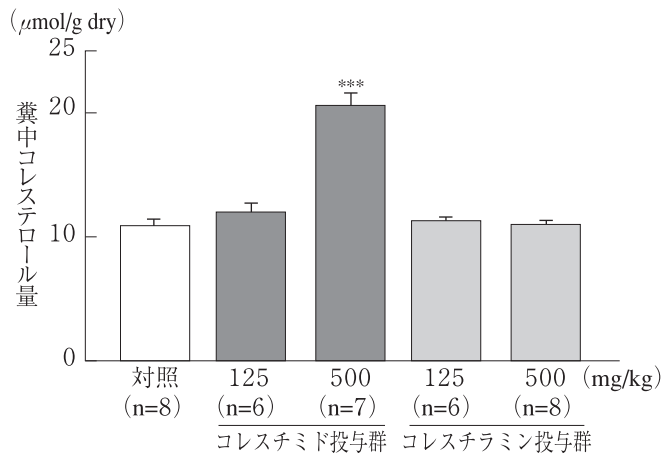


コレステロール吸収阻害作用 (ラット)
 平均値±標準誤差 ** : p<0.01
 (対照群に対するStudent's t-検定)

- 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。



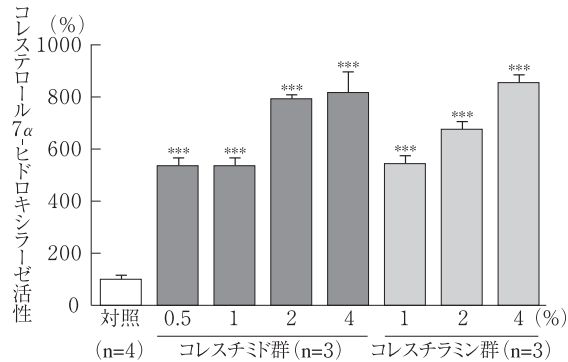
ウサギ糞中胆汁酸排泄に対する作用 (コレステロール食)
 平均値±標準誤差 **：p<0.01, ***：p<0.001
 (対照群に対するDunnettの多重比較検定)



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Dunnettの多重比較検定)

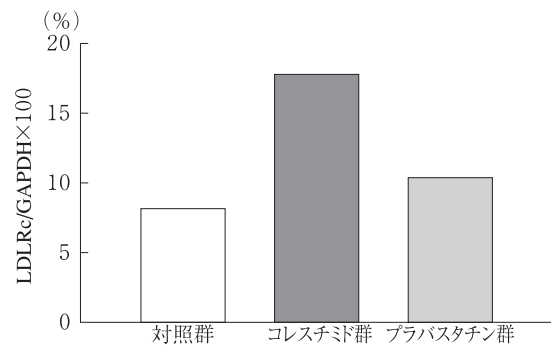
VI. 薬効薬理に関する項目

- 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-7 α -ヒドロキシラーゼの活性が有意に増加した。

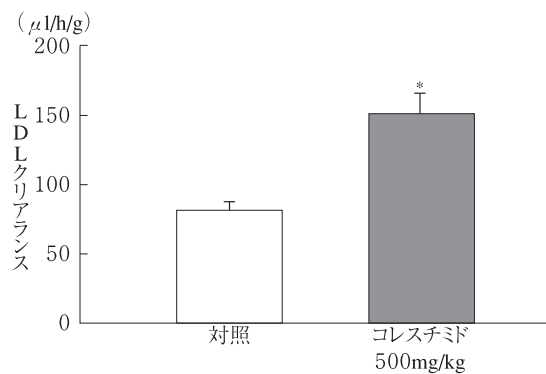


コレステロール 7 α -ヒドロキシラーゼ活性増加作用 (ラット)
 平均値±標準誤差 ***: p<0.001
 (対照群に対するDunnettの多重比較試験)

- 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¹²⁾

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チ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チ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。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度：

該当資料なし

(3) 中毒域：

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響：

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) 消失速度定数：

該当資料なし

(4) クリアランス：

該当資料なし

(5) 分布容積：

該当資料なし

(6) その他：

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因 :

該当資料なし

4. 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。

5. 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-コレスチミドをラットに 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。

(6) 血漿蛋白結合率 :

該当資料なし

6. 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 (CYP等) の分子種、寄与率 :

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

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率：

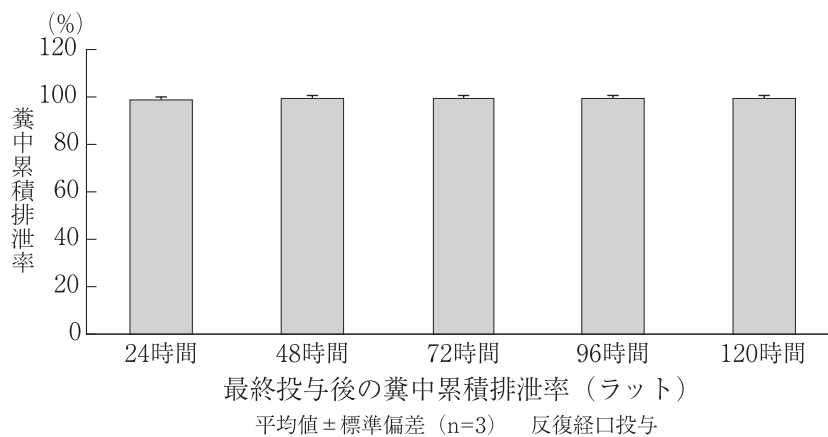
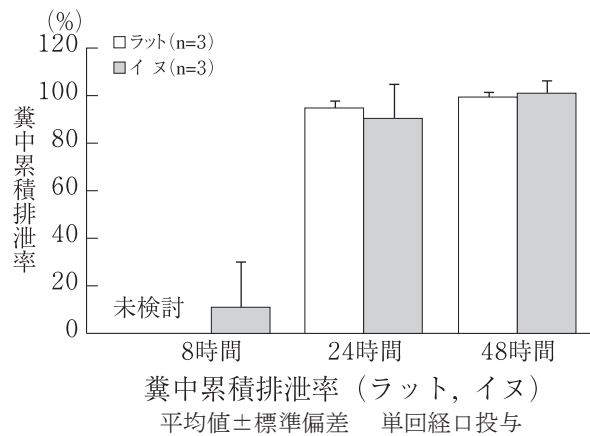
該当資料なし

7. 排泄

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 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。



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

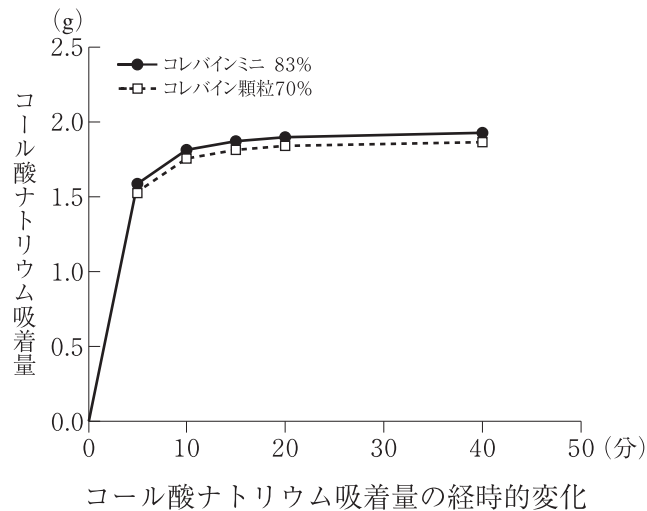
該当資料なし

11. その他

<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。

* コレバイン顆粒 70%は 2004 年 11 月販売中止。



<参考>動物でのデータ (ラット、イヌ)²⁰⁾

¹⁴C-コレスチミドをイヌに 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-コレスチミ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。コレスチミドをラットに 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。

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 胆道の完全閉塞した患者 [9.3.1 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.3 腸閉塞の患者 [9.1.2、11.1.1 参照]

<解説>

2.1 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。

2.2 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。

2.3 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注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。[9.1.1、11.2 参照]

8.3 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。

8.4 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。

8.5 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。

<解説>

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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)}。
- 8.4 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^{7), b~h)}。
- 8.5 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ⁱ⁾。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者：

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.2 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。[2.3、11.1.1 参照]

9.1.3 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。[11.1.1 参照]

9.1.4 嚥下困難のある患者

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。[14.1 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.5 痔疾患を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.6 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。

9.1.7 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。

<解説>

9.1.1 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こしやすい患者で、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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 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。

9.1.7 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⁾。

(2) 腎機能障害患者：

設定されていない

(3) 肝機能障害患者：

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 胆道の完全閉塞した患者

投与しないこと。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。[2.1 参照]

9.3.2 肝疾患・肝機能障害又はその既往歴のある患者（胆道の完全閉塞した患者を除く）

症状を悪化させるおそれがある。

<解説>

9.3.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項の解説 2.1 参照。

9.3.2 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% (16/603 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。

(4) 生殖能を有する者：

設定されていない

(5) 妊婦：

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。設定されていない

(6) 授乳婦：

設定されていない

(7) 小児等：

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

承認時までには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。

(8) 高齢者：

9.8 高齢者

9.8.1 便秘、腹部膨満感等の消化器症状が発現しやすい。〔11.1.1 参照〕

9.8.2 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。〔14.1.1 参照〕

<解説>

9.8.1 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。

9.8.2 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由：

10.2 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 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 ^{19)・m)} 。	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 ^{19)・m)} 。	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。
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。	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。

<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临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^{j)}。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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

コレステミド及びコレステ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 (%)	
			コレステミド	コレステラミン
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
ベラプロスト	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
トラビジル	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
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				
デオフィリン	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

一般名	臨床 1 回投与量 (mg)	試験濃度 ^{※1} (mg/mL)	吸着率 (%)	
			コレステミド	コレステラミン
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
セフト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

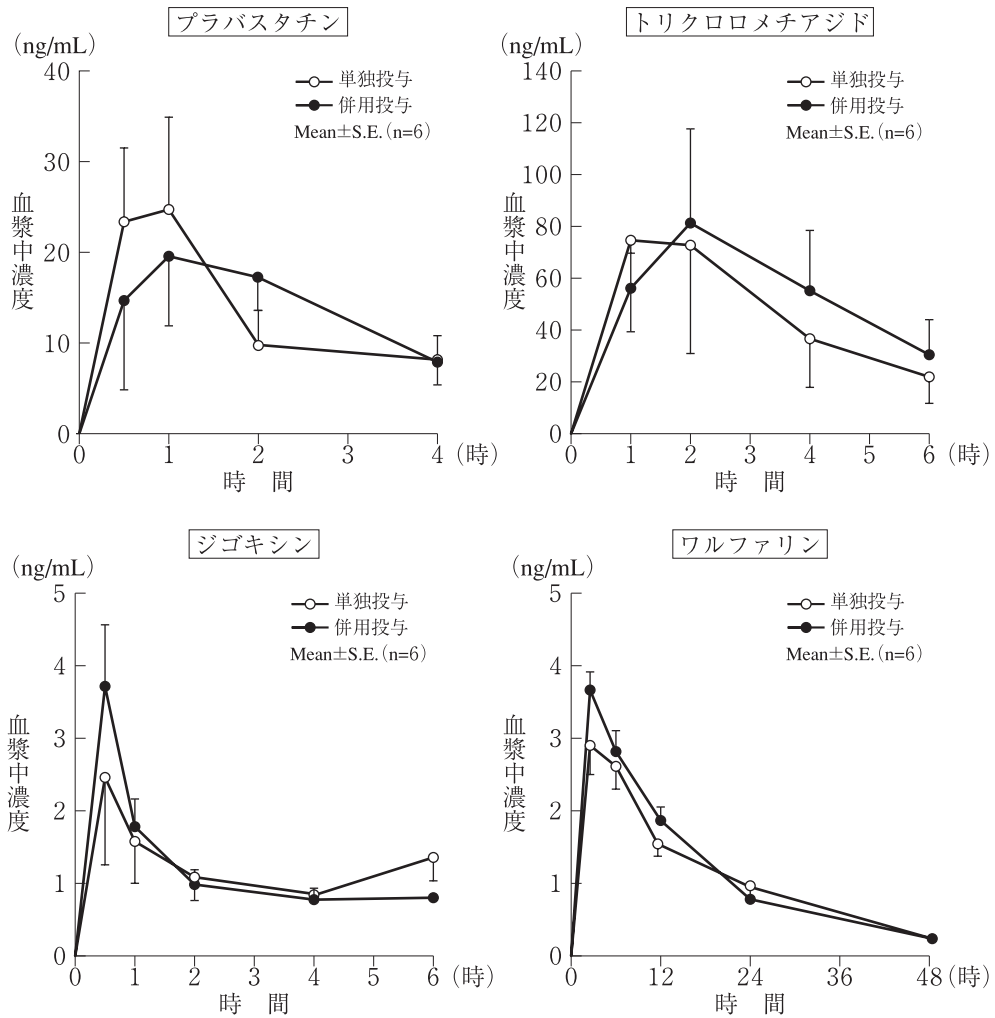
※1：() は臨床 1 回投与量との比

※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)}

コレステ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テミド 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テ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。



コレステ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⁾

コレステミ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 のコレステミドを等量混合し、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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状：

11.1 重大な副作用

11.1.1 腸管穿孔、腸閉塞（いずれも頻度不明）

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。[2.3、9.1.1、9.1.2、9.1.3、9.8.1 参照]

11.1.2 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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>

11.1.1 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。

11.1.2 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。

(2) その他の副作用：

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	便秘 ^{注)} (12.1%)、腹部膨満	腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、鼓腸放屁、口内乾燥、舌荒れ、痔の悪化、血便、排便痛	消化不良、食欲不振、口内炎
肝臓		肝機能障害 (AST、ALT、 γ -GTP、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等)	
皮膚		そう痒、発疹、肌荒れ、丘疹	
循環器		動悸、狭心症状、不整脈	
筋骨格系		CK 上昇、関節痛、背部痛 (頸部痛、腰痛等)	筋肉痛
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、浮腫 (顔面、四肢等)、胸痛、鼻出血、ピリピリ感、苦味、コリンエステラーゼ上昇	血糖低下、倦怠感、めまい、頻尿、しびれ感

注) [8.2 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：痒痒、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- ・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。

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			
痒痒	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)
筋骨格系症状			

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	錠・顆粒	ミニ	計
副作用の種類	発現件数 (%)		
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)
ビリビリ感	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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)
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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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) (%)		
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 of 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)
蕁麻疹	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)
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)
血中アミラーゼ増加	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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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)

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 糖尿病	1450 755	251 120	17.31 15.89

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

背景因子	区分	症例数	副作用等の発現	
			症例数	率 (%)
合併症	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
併用薬	なし	673	74	11.00
	あり	2713	427	15.74
	HMG-CoA還元酵素 阻害薬 フィbrate系高脂血症 用薬	1121 240	173 42	15.43 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	Ⅱa	249	41	16.47
	Ⅱb	289	44	15.22
	Ⅳ	13	0	0.00

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

背景因子	区分	症例数	副作用等の発現	
			症例数	率 (%)
WHO 表現型分類	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
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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 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。[9.1.4、9.8.2 参照]

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。

〈錠剤〉

14.1.2 1 錠ずつ服用させること。

14.1.3 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈解説〉

〈製剤共通〉

- 14.1.1
- ・ 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。
 - ・ 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。
 - ・ 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。

〈錠剤〉

- 14.1.2 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。
- 14.1.3 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報：

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報：

15.2 非臨床試験に基づく情報

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、類薬のコレステラミンの投与では、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⁾。

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」の項参照

(2) 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)。

(3) 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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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) 遺伝毒性試験：

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。

(4) がん原性試験：

該当資料なし

(5) 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。

(6) 局所刺激性試験：

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性：

該当資料なし

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

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 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、コレステラミン

7. 国際誕生年月日

1999年3月12日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
コレバイン錠 500mg	1999年3月12日	21100AMZ00241000	1999年5月7日	1999年7月21日
コレバインミニ 83%	2002年1月22日	21400AMZ00041000	2002年6月14日	2002年9月2日

9. 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

X. 管理的事項に関する項目

10. 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

11. 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。

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
コレバイン錠 500mg	2189014F1029	2189014F1029	103475204	610432003
コレバインミニ 83%	2189014D2024	2189014D2024	114956203	610462007

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 中谷矩章 他: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1217-1234
- 2) 小林美苗 他: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1203-1215
- 3) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1235-1262
- 4) 中谷矩章: Prog. Med. 2002 ; 22 (5) : 1293-1307
- 5) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1263-1304
- 6) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (8) : 1641-1692
- 7) MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1305-1347
- 8) MCI-196 北陸地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1435-1462
- 9) MCI-196 北陸地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1463-1489
- 10) 秦 真奈美 他: 新薬と臨床 2008 ; 57 (6) : 754-773
- 11) 秦 真奈美 他: 新薬と臨床 2008 ; 57 (6) : 775-793
- 12) MCI-196 広島地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1349-1359
- 13) 兵庫・東京 MCI-196 研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1361-1388
- 14) MCI-196 東京・神奈川地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1389-1409
- 15) MCI-196 東北地区研究会: 臨床医薬 1996 ; 12 (7) : 1411-1434
- 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 (PMID: 7078426)
- b) Beil, U. et al. : Arteriosclerosis 1982 ; 2 (1) : 44-57 (PMID: 7059323)
- c) Longenecker, J.B. et al. : Fed.Proc. 1965 ; 24 : 375-375
- d) Danielsson, A. et al. : Hepatogastroenterology. 1982 ; 29 (1) : 6-8 (PMID: 7095738)
- e) Gross, L. et al. : Ann.Intern.Med. 1970 ; 72 (1) : 95-96 (PMID: 5410402)
- f) Acuna, R. et al. : Rev.Med.Chil. 1977 ; 105 (1) : 27-28 (PMID: 882747)
- g) Shojania, A.M. et al. : CMAJ. 1986 ; 134 (6) : 609-610 (PMID: 3948073)
- h) Schneider, J. et al. : Lancet. 1986 ; 2 (8517) : 1211-1212 (PMID: 2877339)
- i) Eaves, E.R. et al. : Aust.NZ.J.Med. 1984 ; 14 (5) : 670-672 (PMID: 6597713)
- j) Takikawa, H. et al. : Int.J.Pharmacol.Ther. 2001 ; 39 (12) : 558-560 (PMID: 11770838)
- 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

X I . 文献

- m) 井澤 修 他 : 薬理と治療 1996 ; 24 (Suppl.4) : S613-S620
- 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 Colon Rectum. 1973 ; 16 (6) : 438-443 (PMID: 4769217)

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（2024年1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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎：

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性：

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

【試験方法】

・崩壊懸濁試験

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に製剤（錠剤はそのまま1個、ミニは1回分）を入れてピストンを戻し、シリンジに55℃のお湯20mLを吸い取り、筒先に蓋をして5分間自然放置した。5分後にシリンジを手で180度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。5分後に崩壊・懸濁が不十分な場合は、更に5分間放置後に同様の操作を行った。錠剤に関しては、計10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合は、錠剤1個に亀裂を入れて（シートの上から錠剤を乳棒で15回叩く）から同様の操作を行い、崩壊・懸濁状況を観察した。

・通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をチューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入した。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットして注入操作を行い、通過性を観察した。懸濁液注入後、懸濁液の注入に使用したシリンジを用いて20mLの水でフラッシングするとき、シリンジ及びチューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとした。

【試験結果】

< コレバイン錠 500mg >

適否*	通過サイズ	簡易懸濁法				備考
		水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
条3	8Fr.	○				通過性試験において、シリンジにごくわずかな残存物が認められた。また、8Fr.チューブ内にごくわずかな残存物が認められた。

条3：条件付き通過（備考欄参照）。

<コレバインミニ 83%>

適否*	通過 サイズ	簡易懸濁法				備考
		水(約 55℃)		亀裂→水(約 55℃)		
		5分	10分	5分	10分	
不適		悪	悪	悪	悪	使用量：1.81g フィルムコーティング 粒をそのまま及び乳鉢 ですり潰した後のいづ れにおいても、崩壊懸 濁試験で液が固まる状 況であった。 55℃のお湯の代わりに 常温の水を用いても、 結果は同様であった。

不適：経管投与に適さない

*：藤島一郎監修「内服薬 経管投与ハンドブック第4版」（2020年）表9 経管投与可否判定基準に基づく判定結果。

2) 懸濁液の安定性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし