

貯 法：室温保存
有効期間：3年
規制区分：処方箋医薬品^注

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[®] Tablets
日本薬局方 コレスチミド顆粒
コレバイン[®]ミニ83%
CHOLEBINE[®] Mini

	錠500mg	ミニ83%
承認番号	21100AMZ00241	21400AMZ00041
販売開始	1999年7月	2002年9月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること


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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	コレバイン錠500mg	コレバインミニ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

3.2 製剤の性状

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 短径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mm) (g) 約16.8 約7.1 約6.1 約0.6	

4. 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

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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはコレスチミドとして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。

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

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。[14.1.1参照]

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。

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。

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。

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]

10. 相互作用

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 ^{1),2)} 。	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。可能な限り間隔を空けて投与すること ^{1),3)} 。	
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。可能な限り間隔を空けて投与すること。	

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。

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、9.1.1-9.1.3、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。

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]

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。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。

15. その他の注意

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。

16. 薬物動態

16.2 吸収

¹⁴C-コレステリミドをラット及びイヌに経口投与した場合、投与した¹⁴C-コレステリミドは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⁴⁾。[16.3-16.5参照]

16.3 分布

[16.2参照]

16.4 代謝

[16.2参照]

16.5 排泄

[16.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

高コレステロール血症患者に、コレステミドとして1回1.5gを1日2回(朝・夕食前)12週間経口投与した第Ⅲ相比較対照試験における全般改善度の改善率(改善以上)は71.4%(70/98例)であった。

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。

副作用発現頻度は25.5%(28/110例)であった。主な副作用は便秘14.5%(16/110例)、腹部膨満感8.2%(9/110例)であった⁵⁾。

17.1.2 国内臨床試験

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^{5), 6), 7), 8), 9), 10), 11), 12), 13)}。

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)

17.1.3 国内一般臨床試験(HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用試験)

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中の家族性高コレステロール血症患者に、コレステミドとして1回1.5gを1日2回(朝・夕食前)12週間経口投与したところ、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、それぞれ9~13%(n=9~12)及び14~18%(n=9~12)であった。

副作用発現頻度は18.8%(3/16例)であった。副作用の内訳は便秘、腹部膨満感いずれも12.5%(2/16例)であった¹⁴⁾。

17.1.4 国内一般臨床試験(HMG-CoA還元酵素阻害剤との併用試験)

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中の冠動脈疾患を合併した高コレステロール血症患者に、コレステミドとして1回1.5gを1日2回(朝・夕食前)12週間経口投与したところ、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、それぞれ11~16%(n=6~7)及び19~27%(n=6~7)であった。副作用発現頻度は38.5%(5/13例)であった。副作用の内訳は便秘23.1%(3/13例)、腹部膨満感15.4%(2/13例)であった¹⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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^{16), 17), 18)}。

18.2 胆汁酸及びコレステロール吸着作用

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¹⁸⁾。

18.3 胆汁酸及びコレステロールの吸収抑制、排泄促進作用

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^{16), 17)}。

18.4 LDL-レセプターに対する作用

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^{16), 17)}。

18.5 血中コレステロール低下作用

18.5.1 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^{16), 17)}。

18.5.2 コレステロール食を負荷したウサギにおいて、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¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：コレステミド(Colestimide)

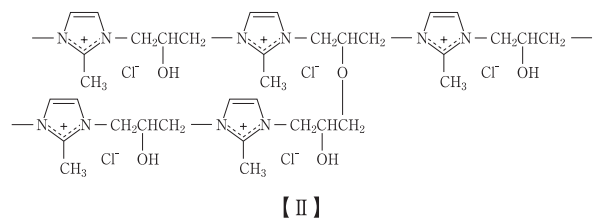
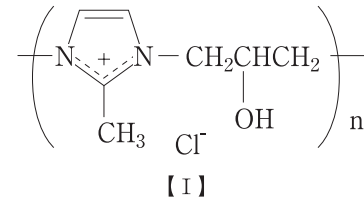
化学名：2-Methylimidazole-epichlorohydrin copolymer

分子式：(C₇H₁₁N₂OCl)_n

分子量：(174.68)_n

性状：白色～微黄白色の粉末である。水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。吸湿性である。

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。

22. 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、1.81g×280包

23. 主要文献

- 1) 鈴木一夫, 他: 薬理と治療. 2001; 29(1): 37-44
- 2) 井澤 修, 他: 薬理と治療. 1996; 24(Suppl.4): S613-S620
- 3) Takikawa H, et al.: Int J Clin Pharmacol Ther. 2001; 39(12): 558-560
- 4) 小松貞子, 他: 薬理と治療. 1996; 24(Suppl.4): S639-S650
- 5) MCI-196研究会: 臨床医薬. 1996; 12(8): 1641-1692
- 6) 中谷矩章, 他: 臨床医薬. 1996; 12(7): 1217-1234
- 7) MCI-196研究会: 臨床医薬. 1996; 12(7): 1235-1262
- 8) MCI-196研究会: 臨床医薬. 1996; 12(7): 1263-1304
- 9) MCI-196研究会: 臨床医薬. 1996; 12(7): 1305-1347
- 10) 兵庫・東京MCI-196研究会: 臨床医薬. 1996; 12(7): 1361-1388
- 11) MCI-196東京・神奈川地区研究会: 臨床医薬. 1996; 12(7): 1389-1409

- 12) MCI-196東北地区研究会: 臨床医薬. 1996; 12(7):
1411-1434
- 13) MCI-196広島地区研究会: 臨床医薬. 1996; 12(7):
1349-1359
- 14) MCI-196北陸地区研究会: 臨床医薬. 1996; 12(7):
1435-1462
- 15) MCI-196北陸地区研究会: 臨床医薬. 1996; 12(7):
1463-1489
- 16) 三津家正之, 他: 薬理と治療. 1996; 24(Suppl.4):
S577-S584
- 17) 三津家正之, 他: 薬理と治療. 1996; 24(Suppl.4):
S585-S594
- 18) 島田浩志, 他: 薬理と治療. 1996; 24(Suppl.4):
S601-S606

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10