

貯 法：室温保存

有効期間：3年

承認番号	22100AMX01409
販売開始	1985年7月

QUEPeL01

コレステラミン製剤

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

クイストラ[®]粉末44.4%

Questran[®] Powder

Questran[®]
sanofi

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 完全な胆道の閉塞により胆汁が腸管に排泄されない患者
[本剤は、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、コレステロールを低下させる薬剤であるため効果がない。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	9g中にコレステラミン4g（無水物として）を含有
添加剤	アラビアゴム末、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、無水クエン酸、香料、黄色5号、精製白糖

3.2 製剤の性状

性状・剤形	微橙白色の粉末である
-------	------------

4. 効能又は効果

- 高コレステロール血症
- レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去

5. 効能又は効果に関連する注意

〈高コレステロール血症〉

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。なお、Fredrickson分類のいずれに属するかを診断することが望ましい。

家族性高コレステロール血症のヘテロ接合体例は本剤に比較的良好に反応し、ホモ接合体例でも単独あるいは他剤との併用により反応することがある。

6. 用法及び用量

〈高コレステロール血症〉

通常成人にはコレステラミン無水物として1回4gを水約100mLに懸濁し、1日2～3回服用する。

〈レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去〉

通常成人にはコレステラミン無水物として1回4gを水約100mLに懸濁し、1日3回服用する。レフルノミド製剤投与による重篤な副作用発現時にはコレステラミン無水物として1回8gを水約200mLに懸濁し、1日3回服用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去〉

- 7.1 通常、本剤1回9g（コレステラミン無水物として4g）を1日3回服用する場合、服用期間は17日間を目安とする。レフルノミド製剤投与による重篤な副作用発現時には、本剤1回18g（コレステラミン無水物として8g）を1日3回服用し、服用期間は11日間を目安とすること。
なお、患者の臨床症状及び検査所見の推移により服用期間を調節すること。
- 7.2 レフルノミド製剤投与中止後に妊娠を希望する女性には、本剤による薬物除去法施行後少なくとも2回、血漿中レフル

ノミドの活性代謝物であるA771726濃度を測定し、2回の測定値が胎児へのリスクが極めて低いと考えられる0.02 μ g/mL未満であることを確認する。血漿中A771726濃度の測定間隔は14日以上とする。血漿中A771726濃度が0.02 μ g/mL以上であった場合、本剤の投与を継続すること。

8. 重要な基本的注意

〈高コレステロール血症〉

- 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、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 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、血中トリグリセライド値を定期的に検査し、異常上昇例に対しては、適当な処置を講ずること。
- 8.3 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。[9.5、9.6 参照]
- 8.4 長期間の大量投与により高クロール性アシドーシスを起こすとの報告があるので、十分留意すること。

〈レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去〉

- 8.5 本剤は陰イオン交換樹脂であり、本剤に結合する可能性のある薬剤を併用している場合には、本剤によるレフルノミドの活性代謝物の体内からの除去効果が減弱するおそれがあるので注意すること。[10.2 参照]

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 便秘を起こしやすい患者又は痔疾患の患者
症状を増悪させるおそれがある。
- 9.1.2 消化管潰瘍又はその既往歴のある患者
物理的な刺激により症状を増悪させるおそれがある。
- 9.1.3 出血傾向のある患者
ビタミンKの吸収を阻害するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝疾患・肝機能障害又はその既往歴のある患者

AST、ALT上昇等の肝機能検査値異常の発現頻度が高くなるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[8.3 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[8.3 参照]

9.7 小児等

〈レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去〉

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

慎重に投与すること。肝・腎機能が低下している場合が多く、また、体重が少ない傾向があるなど副作用が発現しやすい。

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
抗リウマチ剤 メトトレキサート サラゾスルファピリジン 非ステロイド性抗炎症剤 ピロキシカム テノキシカム メロキシカム ジクロフェナク イブプロフェン フェニルブタゾン ナプロキセン フルフェナム酸アルミニウム 副腎皮質ホルモン剤 ヒドロコルチゾン 免疫抑制剤 ミコフェノール酸 モフェチル チアジド系降圧利尿剤 クロルタリドン メチクラン メフルシド テトラサイクリン フェノバルビタール バンコマイシン塩酸塩 甲状腺ホルモン製剤 ジギタリス強心配糖体 ラロキシフェン塩酸塩 フィブラート系薬剤 ベザフィブラート フェノフィブラート [8.5 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。 これらの薬剤の吸収障害を避けるために、本剤投与前4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あけて慎重に投与する。	本剤は陰イオン交換樹脂であり、消化管内で胆汁酸、陰イオン性物質や酸性物質等と結合してその吸収を遅延・抑制させる。
ワルファリン [8.5 参照]	ワルファリンの吸収が障害され、抗凝血作用が減弱されるおそれがあるので、併用する場合は薬剤の吸収障害を避けるために、本剤投与前4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あけて慎重に投与する。	
フルバスタチンナトリウム等 [8.5 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下するので、本剤投与後少なくとも3時間経過後に投与する。	
エゼチミブ [8.5 参照]	エゼチミブの血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与前2時間あるいは投与後4時間以上の間隔をあけて投与する。	
ケノデオキシコール酸 [8.5 参照]	ケノデオキシコール酸の作用を減弱するおそれがある。	
アカルボース	アカルボースの作用に影響を及ぼすおそれがある。	外国での健康成人を対象とした併用試験においてアカルボースの効果（特に食後インスリン値の上昇の抑制）が増強されたとの報告がある。
スピロラクトン	高クロール性アシドーシスを来すとの報告がある。	機序不明である。本剤との相加作用が考えられる。

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 腸閉塞（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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	便秘 ^(注)	硬便 ^(注) 、胃・腹部膨満感、腹鳴、食欲不振、嘔気・嘔吐、下痢、軟便、腹痛、心窩部痛、胃・腹部不快感、胸やけ	胃潰瘍、肉肉腫脹
肝臓	ALT上昇	AST上昇、Al-P上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇	肝機能異常
腎臓		BUN上昇、クレアチニン上昇	
血液		白血球増多、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少	
皮膚		発疹、そう痒感	顔面紅潮、熱感、紅斑
筋肉		CK上昇	
その他		口腔内アフタ、血清カリウム、血清リン、血清尿酸の上昇、血清カリウム、血清カルシウム、ビタミンDの低下	めまい、頭痛、硝子体出血、耳鳴、毛細管拡張、排尿障害、疲労

注) このような症状があらわれた場合には、緩下剤の併用あるいは減量休薬を考慮し、重症の場合には投与を中止すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

服用時には水に懸濁し、粉末のまま服用しないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた動物実験において既知発がん物質によって誘発される腸腫瘍の発生頻度が本剤との併用により上昇すると報告がある。

16. 薬物動態

ヒトの薬物動態に関する検討を実施していないため、ラットに¹⁴C標識化合物を投与して検討を行った動物実験の成績を記載する。

16.2 吸収

ラットに¹⁴C-コレステラミン200mg (56～77μCi)/kgを水に懸濁してゾンデにより経口投与し、その吸収について検討した。その結果、投与後0.5、1、2、4、8、12、24及び48時間のいずれの時点においても血中に有意な放射能は検出されなかった。また、コレステラミン200mg (25μCi)/kg/日を連日7日間ゾンデにより経口投与した結果、血液中には毎回投与後1時間、最終投与後24、48、72及び96時間のいずれの時点においても有意な放射能は検出されなかった¹⁾。

16.3 分布

ラットに¹⁴C-コレステラミン200mg (56～77μCi)/kgをゾンデにより経口投与し、投与後1、4、12、24及び96時間の全身オートラジオグラムを作製した。その結果、96時間を除くいずれの時点においても放射能は、消化管内容物にのみみられ、組織内には認められなかった。また、投与後96時間では、いずれの消化管においても認められなくなった¹⁾。

16.5 排泄

ラットに¹⁴C-コレステラミン200mg (56~77 μ Ci)/kgをゾンデにより経口投与し、投与後96時間までの尿、糞中排泄について検討した。その結果、投与後24時間で尿中へ0.037%、糞中へ96.5%、48時間までにはそれぞれ0.045%、98.1%が排泄され、以後排泄量の増大はほとんどみられなかった。また、連日投与における累積排泄率の変化は認められず、消化管内蓄積あるいは排泄速度の遅延はみられなかった¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(高コレステロール血症)

17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (一般臨床試験)

高コレステロール血症患者304例のうち214例 (70.4%) に高コレステロール血症の改善効果が認められ、このうち146例 (48.0%) に15%以上の血清総コレステロールの低下が認められた²⁻⁷⁾。

高コレステロール血症304例における血清総コレステロールの低下率

	20%以上 低下	19.9~15% 低下	14.9~10% 低下	9.9~5% 低下	±5%未満 の変動	5%以上 上昇
症例数 (%)	96 (31.6)	50 (16.4)	68 (22.4)	46 (15.1)	34 (11.2)	10 (3.3)

投与前血清総コレステロール値 \geq 220mg/dL

また、家族性高コレステロール血症の重症例 (投与前血清総コレステロール値が300mg/dL以上) 9例に対する16週間投与において、血清総コレステロールは投与中平均16%、LDL-コレステロールは21%の低下が認められた。

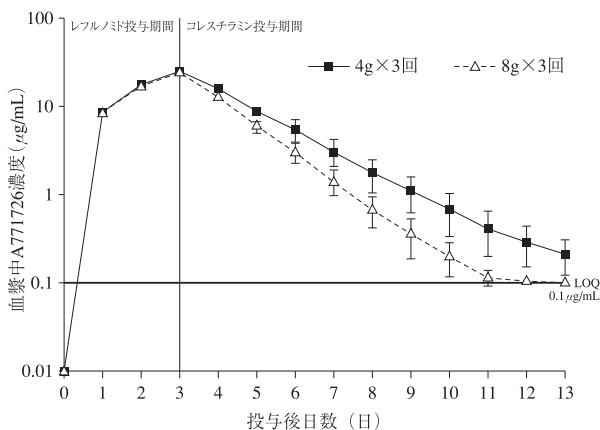
総投与例329例中73例 (22.2%) に副作用あるいは自・他覚症状の異常が認められた。

主な副作用は便秘49例 (14.9%)、胃・腹部膨満感6例 (1.8%)、硬便、嘔気、食欲不振及び下痢各4例 (1.2%)、そう痒感3例 (0.9%) であった。

(レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去)

17.1.2 国内臨床試験

健康成人男子12例にレフルノミド100mgを3日間反復経口投与し、その後コレステラミン無水物として4g1日3回、8g1日3回を10日間反復投与した。その結果、レフルノミドの活性代謝物であるA771726濃度は速やかに低下し、消失半減期は通常の約14日間からそれぞれ35.7 \pm 8.7時間及び22.5 \pm 2.8時間 (平均 \pm S.D.) に短縮した⁸⁾。



レフルノミド100mgを1日1回3日間反復経口投与しその後コレステラミンを10日間反復経口投与したときの血漿中A771726濃度推移 (平均 \pm S.D., n=6)

副作用が12例中6例 (10件) に発現した。

主な副作用はALT上昇4件、水様・泥状便、CK上昇^{注)}、腹痛、AST上昇、上腹部膨満感及び総コレステロール低下各1件であった。CK上昇以外の副作用は、本剤又はレフルノミドのどちらに起因する事象かは特定できなかった。

注) レフルノミド投与期間中に発現

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

腸管内において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、外因性のコレステロールの吸収が阻害される。また、排泄量の増大による胆汁酸の減少を補償するために、肝においてはコレステロールから胆汁酸への異化が亢進する。これらの作用により血中コレステロールを低下させると考えられている⁹⁾。

またコレステラミンが、胆汁中に排泄されたレフルノミドの活性代謝物を吸着することにより消化管からの再吸収を抑制し、レフルノミドの活性代謝物の体外排泄を促進させると考えられている。

18.2 血中コレステロール低下作用

コレステロール高含有飼料を給与したラット、ニワトリ、ウサギ、ブタにおいて血中コレステロールを著明に低下させ、また食中脂質により誘発させたニワトリのアテローム性動脈硬化に対する治療効果が、その血中コレステロール低下作用と相関して認められた¹⁰⁻¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：コレステラミン

Colestyramine

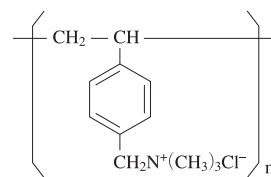
化学名：Polystyrene benzyltrimethylammonium chloride

分子式：(C₁₂H₁₈NCl)_n

分子量：(211.73) × n

性状：本品は白色～微黄白色の粉末で、わずかな特異なにおいがあり、味はない。本品は水、エタノール (95)、クロロホルム又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

200g [瓶]

23. 主要文献

- 1) 横島徹熹 他：基礎と臨床. 1982;16(8):4187-96
- 2) 重松 洋 他：動脈硬化. 1982;10(1):143-54
- 3) 重松 洋 他：臨床と研究. 1983;60(8):2783-7
- 4) 内藤周幸 他：薬理と治療. 1983;11(8):3157-64
- 5) 松沢佑次 他：動脈硬化. 1983;11(3):693-711
- 6) 馬淵 宏 他：臨床と研究. 1983;60(9):3103-9
- 7) 五島雄一郎 他：医学のあゆみ. 1983;125(12):1058-94
- 8) 保田国伸 他：新薬と臨床. 2003;52(7):959-68
- 9) 藤井道也 他：基礎と臨床. 1982;16(14):7699-714
- 10) Huff J W, et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1963;114:352-5
- 11) 安田耕太郎 他：基礎と臨床. 1982;16(11):5741-59
- 12) 北島省吾 他：基礎と臨床. 1982;16(11) :5760-79
- 13) Kim D N, et al. : Exp Mol Pathol. 1979;31:318-32
- 14) Vahouny G V, et al. : Am J Clin Nutr. 1978;31:S208-10
- 15) 安田耕太郎 他：基礎と臨床. 1982;16(11):5721-34

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社

コールセンター くすり相談室

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-109-905

25. 保険給付上の注意

25.1 健保適用の対象

本剤は、他の製剤の用量に比して大量に投与され、かつ、微粉末の製剤であるため、服用時に患者の肉体的負担が大きいことから、一般に高コレステロール血症の治療剤の選択においては、他の薬剤が優先して使用されるものであること。ただし、家族性高コレステロール血症の重症例の治療においては、不可欠な製剤として使用されるものであること。(昭和60年7月19日保険発第78号厚生省保険局医療課長通知)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号