

**2011年5月改訂(第16版)D11
*2009年10月改訂

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%

コレステリド錠・粒

CHOLEBINE[®]

500mg Tablets, Mini 83%


	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	
**再審査結果	2010年12月	

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

【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	コレステリド500mg	コレステリド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。

〈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。〕
- (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¹⁻³⁾

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 フェニバルビタル 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	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こと。	

4. 副作用

** 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)

(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^{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、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、AIP、LDH、ビリルビンの上昇等)		
** 皮膚		掻痒、発疹	肌荒れ、丘疹	
** 循環器		動悸	狭心症症状、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

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。〕

9. その他の注意

類葉(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】⁴⁾

〈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】^{5~15)}

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で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^{14, 15)}

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^{16~18)}

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¹⁸⁾

*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^{16, 17)}

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^{16, 17)}

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^{16, 17)}

(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。

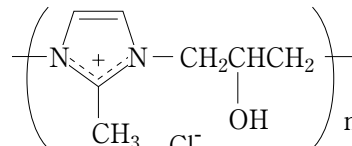
(2) コレステロール食負荷ウサギにおいて、プラバスタチンナトリウム(HMG-CoA還元酵素阻害剤)と併用することにより血中コレステロール低下作用に対する併用効果が認められた。

【有効成分に関する理化学的知見】

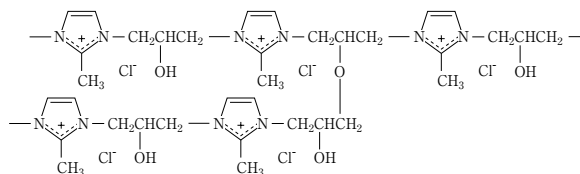
一般名：コレステミド、 Colestimide (JAN),
Colestilan (INN)

化学名：2-Methylimidazole-epichlorohydrin copolymer

構造式：



【I】



【II】

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はなく、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

- 1) 川井瑞恵 他：薬理と治療 1996；24(Suppl.4)：S-607-S-611
- 2) 井澤 修 他：薬理と治療 1996；24(Suppl.4)：S-613-S-620
- **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)：S-639-S-650
- 5) 小林美苗 他：臨床医薬 1996；12(7)：1203-1215
- 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(8)：1641-1692
- 10) MCI-196研究会：臨床医薬 1996；12(7)：1305-1347
- 11) MCI-196東京・神奈川県研究会：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) :
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

* 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