

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 2008 に準拠して作成

クエストラ[®]粉末44.4%

Questran[®]

コレスチラミン製剤

剤 形	散剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること
規 格 ・ 含 量	クエストラン9g中にコレスチラミン4g（無水物として）を含有する。
一 般 名	和名：コレスチラミン（JAN） 洋名：Colestyramine（JAN, r-INN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2009年（平成21年） 6月26日 薬価基準収載年月日：2009年（平成21年） 9月25日 発 売 年 月 日：1985年（昭和60年） 7月19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q&A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連：くすり相談室(平日9:00～17:00) TEL:0120-109-905 医療関係者向け製品情報サイト:サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/ 

本 I F は 2012 年 10 月 作 成 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 作 成 し た。
最新 の 添 付 文 書 情 報 は、医 薬 品 医 療 機 器 情 報 提 供 ホ ー ム ペ ー ジ
<https://www.pmda.go.jp/> に て ご 確 認 く だ さ い。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IFを薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯…………… 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
- 2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名(命名法)…………… 2
 - (2) 洋名(命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
- 3. 構造式又は示性式…………… 2
- 4. 分子式及び分子量…………… 2
- 5. 化学名(命名法)…………… 3
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3
- 7. CAS登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 4
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
- 3. 有効成分の確認試験法…………… 5
- 4. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状…………… 6
 - (2) 製剤の物性…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等…………… 6
- 2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 6
 - (3) その他…………… 6
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 6
- 4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
- 5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
- 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 7
- 7. 溶出性…………… 7
- 8. 生物学的試験法…………… 7

- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
- 10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
- 11. 力価…………… 8
- 12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 8
- 14. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果…………… 9
- 2. 用法及び用量…………… 9
- 3. 臨床成績…………… 10
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 10
 - (2) 臨床効果…………… 10
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験…………… 11
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験…………… 11
 - (5) 検証的試験…………… 12
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 12
 - 2) 比較試験…………… 12
 - 3) 安全性試験…………… 12
 - 4) 患者・病態別試験…………… 13
 - (6) 治療的使用…………… 13
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)…………… 13
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要…………… 13

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 14
- 2. 薬理作用…………… 14
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 14
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 14
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 18

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法…………… 19
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 19
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 19
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 19
 - (4) 中毒域…………… 19
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 19
 - (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因…………… 19
- 2. 薬物速度論のパラメータ…………… 19
 - (1) コンパートメントモデル…………… 19
 - (2) 吸収速度定数…………… 19
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 19
 - (4) 消失速度定数…………… 19

(5) クリアランス	19	14. 適用上の注意	34
(6) 分布容積	19	15. その他の注意	34
(7) 血漿蛋白結合率	19	16. その他	34
3. 吸収	20		
4. 分布	20	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1) 血液－脳関門通過性	20	1. 薬理試験	35
(2) 血液－胎盤関門通過性	20	(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に 関する項目」参照）	35
(3) 乳汁への移行性	20	(2) 副次的薬理試験	35
(4) 髄液への移行性	20	(3) 安全性薬理試験	35
(5) その他の組織への移行性	21	(4) その他の薬理試験	36
5. 代謝	22	2. 毒性試験	36
(1) 代謝部位及び代謝経路	22	(1) 単回投与毒性試験	36
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の 分子種	22	(2) 反復投与毒性試験	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	22	(3) 生殖発生毒性試験	38
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	22	(4) その他の特殊毒性	39
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22		
6. 排泄	22	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	22	1. 規制区分	40
(2) 排泄率	22	2. 有効期間又は使用期限	40
(3) 排泄速度	22	3. 貯法・保存条件	40
7. 透析等による除去率	22	4. 薬剤取扱い上の注意点	40
		(1) 薬局での取り扱いについて	40
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意 すべき必須事項等）	40
1. 警告内容とその理由	23	5. 承認条件等	40
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23	6. 包装	40
3. 効能又は効果に関連する使用上の 注意とその理由	23	7. 容器の材質	40
4. 用法及び用量に関連する使用上の 注意とその理由	23	8. 同一成分・同効薬	41
5. 慎重投与内容とその理由	23	9. 国際誕生年月日	41
6. 重要な基本的注意とその理由及び処 置方法	24	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
7. 相互作用	25	11. 薬価基準収載年月日	41
(1) 併用禁忌とその理由	25	12. 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	41
(2) 併用注意とその理由	26	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	42
8. 副作用	27	14. 再審査期間	42
(1) 副作用の概要	27	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	42
(2) 重大な副作用と初期症状	27	16. 各種コード	42
(3) その他の副作用	27	17. 保険給付上の注意	42
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検 査値異常一覧	28		
(5) 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	31	XI. 文 献	
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	33	1. 引用文献	43
9. 高齢者への投与	33	2. その他の参考文献	43
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33	XII. 参考資料	
11. 小児等への投与	34	1. 主な外国での発売状況	44
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34	2. 海外における臨床支援情報	46
13. 過量投与	34		
		XIII. 備 考	
		その他の関連資料	48

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

コレスチラミンは、1952年、米国ローム・エンド・ハース社において化学合成された強塩基性の陰イオン交換樹脂である。その後コレスチラミンを経口投与すると腸管内に分泌される胆汁酸が吸着され、腸管における胆汁酸の再吸収が抑制されることが明らかになり¹⁾²⁾、1966年にブリストルグループのミード・ジョンソン社（製品名：Questran®）が、「部分的胆道閉塞に伴うそう痒症の軽減」を適応として承認を取得した。一方、腸肝循環からの胆汁酸を排除することにより、肝におけるコレステロールから胆汁酸への異化を亢進させ、又食中コレステロールの腸管からの吸収量を減少させることにより血中コレステロールを低下させることから³⁾⁴⁾、1973年に米国ミード・ジョンソン社が「高コレステロール血症」の適応追加を行った。また、西ドイツ、英国においてもそれぞれ1968年（製品名：Quantalan®50）、1969年（製品名：Questran®）に「部分的胆道閉塞に伴うそう痒症の軽減」及び「高コレステロール血症」の適応で承認されている。

本邦においては、1976年ミード・ジョンソン社より導入され、1978年より第Ⅰ相試験を開始した。その後第Ⅱ相試験（1979年～）、第Ⅲ相試験（1979～1982年）を実施し、Ⅱ型高脂血症に対する有効性が認められ、1984年「高コレステロール血症」の適応により承認され、ブリストル萬有製薬株式会社（現ブリストル・マイヤーズ株式会社）より発売された。しかし、その後多くの高脂血症治療薬が開発され、コレスチラミン製剤の使用量が減少してきたことから2002年5月に販売中止が決定された。

アベンティス ファーマ社（現サノフィ社）が申請中であった抗リウマチ剤レフルノミド（製品名：アラバ®錠）は、その活性代謝物が腸肝循環を受けるために半減期が約2週間と長く、重篤な副作用が発現した場合などに速やかに体内から消失させる必要がある。その体内からの除去に有効な本剤は、レフルノミドの安全性確保には必要不可欠のものであるため、アベンティス ファーマ社が2002年末ブリストル製薬有限会社より製造承認を承継し、「レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去」の適応追加を申請、2003年4月承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. レフルノミドの活性代謝物の血漿中濃度を低下させ、体内からの消失を促進する。
2. 腸管から吸収されずに腸管内で胆汁酸と結合し、胆汁酸の糞中への排泄を促進する。
3. 家族性高コレステロール血症に対し、改善効果を示す。
4. 副作用

＜高コレステロール血症＞

国内臨床試験及び使用成績調査の総症例1,594例中272例（17.1%）、365件の副作用が認められ、その主なものは便秘174件（10.9%）、胃・腹部膨満感64件（4.0%）、食欲不振32件（2.0%）、嘔気・嘔吐23件（1.4%）、ALT（GPT）上昇6.2%（85/1369）、AST（GOT）上昇4.2%（58/1378）、Al-P 上昇1.7%（21/1265）であった（再審査終了時）。

重大な副作用として、腸閉塞が報告されている（海外報告）。

＜レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去＞

国内臨床試験及び使用成績調査の総症例144例中19例（13.2%）、26件の副作用が認められ、その主なものは、嘔気・嘔吐4件（2.8%）、下痢3件（2.1%）、便秘2件（1.4%）、ALT（GPT）上昇7件（4.9%）、AST（GOT）上昇3件（2.1%）であった（再審査終了時）。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

クエストラ[®]粉末44.4%

(2) 洋名

Questran[®]44.4% Powder

(3) 名称の由来

特になし

2．一般名

(1) 和名（命名法）

コレスチラミン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

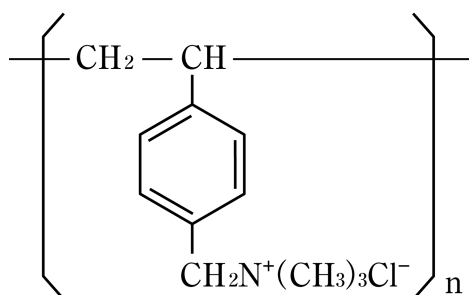
Colestyramine（JAN, r-INN）

(3) ステム

不明

3．構造式又は示性式

構造式：



4．分子式及び分子量

分子式： $(\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NCl})_n$

分子量： $(211.73) \times n$

Ⅱ． 名称に関する項目

5． 化学名(命名法)

英 名 : Polystyrene benzyltrimethylammonium chloride (JAN)

日本名 : ポリスチレン塩化ベンジルトリメチルアンモニウム (JAN)

6． 慣用名、別名、略号、記号番号

略語 : CSA (国内) Dowex 1-X2, MK-135 (海外)

治験薬名 : Cholestyramine

その他の名称 : Cholestyramine Resin

Cholestyramin

7． CAS 登録番号

11041-12-6

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、わずかに特異なにおいがあり、味はない。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

3種の湿度条件下に曝気の状態での7日間保存したときの水分量（%）は下表のとおりであり、吸湿しやすいことが確認された。

表Ⅲ－1．吸湿性

保存期間 保存条件	水分（%）								
	時 間			日					
	2	5	8	1	2	3	5	6	7
25℃-50%RH	3.6	5.3	7.1	11.4	15.4	17.7	—	19.3	18.7
40℃-75%RH	12.5	18.5	21.4	24.4	24.6	—	25.4	25.4	25.8
40℃-90%RH	10.5	14.6	20.4	26.8	30.5	—	32.4	32.2	32.2

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約230℃より着色し始めたが、融点は認められなかった。示差熱分析では、窒素気流中の245℃で熱分解反応と思われるピークがみられた。

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

本品0.5g に水50mL を加え、かき混ぜながら5分後に測定するとき、pH は4.0～6.0である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件		保存形態	保存期間	試験結果の概要
長期保存試験	室温		密栓した褐色瓶	42 ヲ月	変化なし
苛酷試験	温度	40℃		8 ヲ月	変化なし
		50℃		6 ヲ月	
		60℃		4 週間	
	湿度	50～70%RH (室温)	8 週間	Initial の水分量 9～13%が 約 19%	
		40℃-75%RH	4 週間	約 28%	
		40℃-90%RH	4 週間	約 35%	
				までそれぞれ増加。 75%RH、90%RH では、 外観の膨潤が認められた。 他の試験項目に変化は認められなかった。	
光	人工気象装置 (約 3 万lx)	ポリエチレンシートで 覆ったシャーレ	7 日間	変化なし	
	室内散光下 (約 600lx)		3 ヲ月	水分の増加が認められたが、他の試験項目に変化は認められなかった。	

3. 有効成分の確認試験法

1. 本品0.5g に食用赤色3号溶液（2→1000）100mL を加え、5分間振り混ぜた後、ろ過するとき、ろ液は無色～微赤色である。
2. 本品0.2g に水酸化ナトリウム試液5mL を加えて水浴上で加熱するとき、アミンようなにおいを発し、そのガスは潤した赤色リトマス紙を青変する。
3. 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 3030cm^{-1} 、 1616cm^{-1} 、 1489cm^{-1} 及び 828cm^{-1} 付近に吸収を認める。
4. 本品1g に水40mL、希硝酸10mL を加え、振り混ぜた後ろ過するとき、ろ液は塩化物の定性反応(2)を呈する。

4. 有効成分の定量法

1. 電位差滴定法により定量する。
2. 2-ナフトエ酸ナトリウム交換容量によりイオン交換容量を測定する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

散剤（用時懸濁し服用）

微橙白色の粉末で味は甘い。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

pH：本品9g に水100mL を加え、かき混ぜながら5分後に測定するとき pH は3.0～5.0である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

クエストラン9g 中にコレスチラミン4g（無水物として）を含有する。

(2) 添加物

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) その他

特になし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

1. コレスチラミン無水物として1回4g を服用する場合は、水約100mL に懸濁して服用すること。
2. コレスチラミン無水物として1回8g を服用する場合は、水約200mL に懸濁して服用すること。

Ⅳ．製剤に関する項目

4．製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－１．製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件		保存形態	保存期間	試験結果の概要
長期保存試験	室温		200g 瓶*	42 ヶ月	変化なし
苛酷試験	湿度	室温, 50～70%RH	ろ紙で覆った褐色瓶	8 週間	約12%の水分増加が認められたが、他の試験項目に変化は認められなかった。
		40℃,90%RH		4 週間	約30%の水分増加、膨潤や色が濃くなる傾向が認められたが、他の試験項目に変化は認められなかった。
	光	人工気象装置(3 万 lx)	ポリエチレンシートで覆ったシャーレ	7 日間	変化なし
		室内散光下(約 600lx)		3 ヶ月	水分の増加が認められたが、他の試験項目に変化は認められなかった。

*200g 瓶：ポリエチレン製内蓋付ガラス瓶

5．調製法及び溶解後の安定性

表Ⅳ－２．懸濁後の安定性

懸濁状態		保存条件	保存期間	結果
水	100mL メスフラスコ (90mg/mL)	室温	14 日間	変化なし
		40℃	14 日間	
		60℃	3 日間	
第 1 液 (pH 約 1.2)	100mL メスフラスコ (90mg/mL)	37℃	3 日間	
第 2 液 (pH 約 6.8)	100mL メスフラスコ (90mg/mL)			

6．他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7．溶出性

該当資料なし

8．生物学的試験法

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 日局「塩化物の定性反応」により確認する。
2. 日局「赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法」により確認する。
3. イオン交換能

本品1g に水40mL を加え、5分間振り混ぜた後遠心分離する。この沈殿物に食用赤色3号試液（2→1000）30mL を加え、5分間振り混ぜた後ろ過するとき、ろ液は無色～微赤色を呈する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

1. 電位差滴定法により定量する。
2. 2-ナフトエ酸ナトリウム交換容量によりイオン交換容量を測定する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

[瓶]

本 体：ガラス

キャップ：金属（鋼）

中 蓋：ポリエチレン

14. その他

特になし

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

レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去

2. 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。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去の場合

1. 通常、クエストラン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。
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0.02μg/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0.02μg/mL以上であった場合、本剤の投与を継続すること。

<解説>

1. 本邦で実施された、本剤によるレフルノミド（抗リウマチ剤、商品名：アラバ®錠）の活性代謝物除去法の検討試験¹⁾結果（「V-3. 臨床効果の項目」10頁参照）に基づいて設定。
レフルノミド服用中の関節リウマチ患者における定常状態の血漿中 A771726濃度を30μg/mLと仮定し、本剤投与による薬物除去法を実施した場合、A771726が0.02μg/mL未満（血漿中濃度の定量限界であり、且つ胎児へのリスクが極めて低いと考えられる濃度）に低下すると考えられる本剤の投与期間は、コレステラミン無水物として4g1日3回又は8g1日3回の投与量で、それぞれ17日及び11日と推定されたことから投与期間を設定。
2. レフルノミド（商品名：アラバ®錠）は動物実験（ラット及びウサギ）で催奇形性作用が認められており、患者が妊娠を希望する際には活性代謝物である A771726を速やかに且つ確実に体内から除去する必要があるため。
動物における生殖発生毒性試験の結果及び血漿中濃度の定量限界から0.02μg/mLを安全域値として設定。A771726濃度が確実に0.02μg/mL未満になっていることを確認するために、測定を少なくとも2回実施し、また、A771726の消失半減期が約14日であることを考慮し、1回目と2回目の測定間隔は14日以上と設定。
なお、薬物除去法を行わない場合は、薬物クリアランスの個体差により、血漿中 A771726濃度が0.02μg/mL未満になるまでに、最長で2年かかることがある。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

1. 血清総コレステロールの低下効果^{5~10)}

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。

表V-1. 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。

[重松 洋 他：動脈硬化 10(1)：143-154, 1982]

[重松 洋 他：臨床と研究 60(8)：2783-2787, 1983]

[内藤周幸 他：薬理と治療 11(8)：3157-3164, 1983]

[松沢佑次 他：動脈硬化 11(3)：693-711, 1983]

[馬淵 宏 他：臨床と研究 60(9)：3103-3109, 1983]

[五島雄一郎 他：医学のあゆみ 125(12)：1058-1094, 1983]

2. レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去効果¹¹⁾

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4g 1日3回、8g 1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 ± 8.7 時間及び 22.5 ± 2.8 時間（平均 $\pm$ S.D.）に短縮した。

V. 治療に関する項目

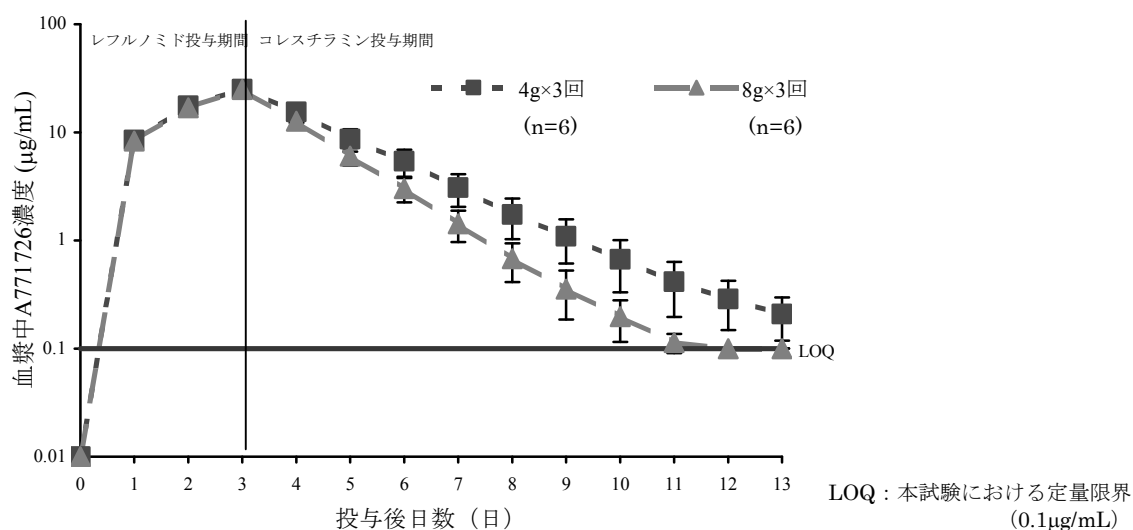


図 V-1. レフルノミド100mg を1日1回3日間反復経口投与しその後コレステラミンを10日間反復経口投与したときの血漿中 A771726濃度推移 (平均±S. D., n=6)

[保田国伸 他：新薬と臨床 52(7)：959-968, 2003]

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験¹²⁾

健康成人男子18例を5例、10例、3例の3群に分け、それぞれプラセボ、コレステラミン無水物として12g/日、24g/日を1日3回毎食前に2週間反復経口投与を行った。その結果、自覚症状では、一過性の軽度便秘および硬便が各1例に認められ、また投与終了後に一過性の軟便が4例に認められた。尿検査では、24g/日投与群において Ca 排泄量増大が認められた。血液学的検査および血液生化学的検査では、12g/日投与群の2例に軽度の AST(GOT)、ALT(GPT) 上昇が認められたが各群間には差がなく、その他の検査項目にも本剤投与によると思われる異常は認められなかった。血清総コレステロール及びβ-リポ蛋白に対しても低下作用を有することが確認され、これらの低下作用には用量相関は認められなかった。以上の成績から、コレステラミン無水物として24g/日までの投与では重篤な副作用もなく、忍容性は良好であることが確認された。

[藤井道也 他：基礎と臨床 16(14)：7699-7714, 1982]

注：本剤の「高コレステロール血症」における承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1. 高コレステロール血症⁵⁾

血清総コレステロール値が220mg/dL 以上の本態性高脂質血症患者44例を対象に、コレステラミン無水物として8g/日 (1日2回、朝・夕食前) または12g/日 (1日3回、毎食前) を8週間経口投与した。コレステラミン投与後血清総コレステロールは、投与2週間目から有意に低下し、以後8週目まで低下が持続した。副作用として便秘5例、下痢1例が認められ、便秘の2例は投与中止にて症状が消失し、他の例は継続投与可能であった。臨床検査値異常として AST(GOT)、ALT(GPT)、CPK、LDH の一過性軽度上昇が認められたのみで他の異常は認められなかった。以上の成績より、コレステラミン無水物として8g/日あるいは12g/日のいずれの投与量においても、血清総コレステロールを著明に低下させ、高コレステロール血症に対して有効であることが確認された。

[重松 洋 他：動脈硬化 10(1)：143-154, 1982]

V. 治療に関する項目

2. レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去¹¹⁾

健康成人男子18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4g 1日1回、4g 1日3回、8g 1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76.4±18.5時間、35.7±8.7時間及び22.5±2.8時間（平均±S.D.）に短縮した。因果関係が否定できない有害事象は ALT(GPT) 上昇5件、CK(CPK) 上昇1件、水様・泥状便1件、腹痛1件、AST(GOT) 上昇1件、上腹部膨満感1件、総コレステロール低下1件であった。

「V-3. 臨床効果の項目」10頁参照

[保田国伸 他：新薬と臨牀 52(7)：959-968, 2003]

注：本剤の「レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去」における承認された用法・用量は以下のとおりである。

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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

1. 高コレステロール血症¹⁰⁾

血清総コレステロール値が220mg/dL 以上の高脂質血症患者334例を対象に、コレステラミン無水物として12g/日（111例）、ニコモール1200mg/日（111例）、デキストラン硫酸ナトリウム900mg/日（112例）を各々1日3回毎食後16週間投与した。その結果、コレステラミン群の最終全般改善度における中等度改善以上は72.1%で、血清総コレステロールは4週目から投与期間を通じて有意に低下した（最終全般改善度及び有用性評価対象症例は252例）。副作用として便秘13例、胃・腹部膨満感6例、悪心・嘔吐3例、発疹3例、そう痒感2例、食欲不振2例、顔面紅潮・熱感1例、下痢1例、心窩部不快感1例、毛細管拡張1例が認められた。また、臨床検査値異常として ALT(GPT) の上昇13例、AST(GOT) の上昇12例、Al-P の上昇7例、CPK の上昇1例が認められた。

[五島雄一郎 他：医学のあゆみ 125(12)：1058-1094, 1983]

3) 安全性試験

長期投与試験（高コレステロール血症）

血清総コレステロール値が220mg/dL 以上の高脂質血症患者94例を対象に、コレステラミン無水物として1回4g を1日2～3回52週間（1年）以上投与した。その結果、血清総コレステロール値は投与前値に比べ全期間を通じて有意な低下を示し、安定した効果の持続が認められた。投与中止が必要となるような重篤な副作用も少なく、長期間投与による蓄積毒性のような作用も認められなかった。

[社内資料]

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

「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」の適応症に関して、それぞれの再審査の結果、クエストランの有効性、安全性等については特に問題ないと考えられ、再審査申請時点の効能又は効果、用法及び用量に変更はなかった。

使用成績調査

「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」適応症に関して、それぞれの使用実態下において、本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握することを目的として実施した。その結果、それぞれの適応症における本剤の安全性及び有効性に関して問題となる点は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

コレステミド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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。

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レフルノミド活性代謝物の再吸収量が減少し、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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

高コレステロール血症

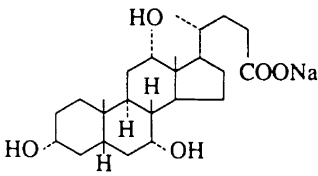
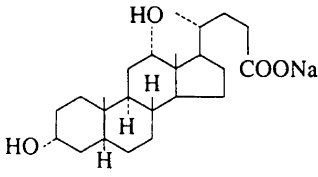
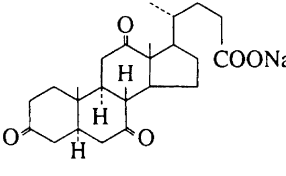
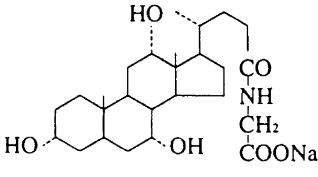
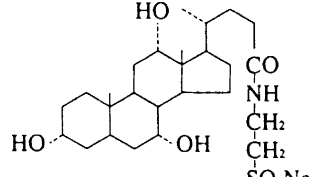
1. *in vitro* における胆汁酸結合能*1)

コレステラミンと5種の胆汁酸との *in vitro* での結合能を検討した結果、そのイオン交換容量はタウロコール酸>グリココール酸>コール酸>デオキシコール酸>デヒドロコール酸の順に高かった(表VI-1)。

以上のことから、コレステラミンはステロイド骨格内の水酸基が多いほど、あるいは遊離型より抱合型に対する方が大きなイオン交換容量を示す傾向がみられた。

VI. 薬効薬理に関する項目

表Ⅵ－１．胆汁酸に対するコレスチラミンのイオン交換容量

試料	構造式	イオン交換容量 (meq/g)		
		直接滴定法 ⁺	抽出法 ⁺ (抽出溶媒)	硫酸発色法 ⁺⁺
コール酸ナトリウム		3.75	3.83 (CH ₃ COC ₂ H ₅)	3.77
デオキシコール酸ナトリウム		3.63	3.59 (CH ₃ COC ₂ H ₅)	—
デヒドロコール酸ナトリウム		3.20	3.04 (CH ₂ Cl ₂)	—
グリココール酸ナトリウム		*	*	3.91
タウロコール酸ナトリウム		*	*	4.01

*測定せず，一測定できず

+…胆汁酸 2.4meq : コレスチラミン 0.25g

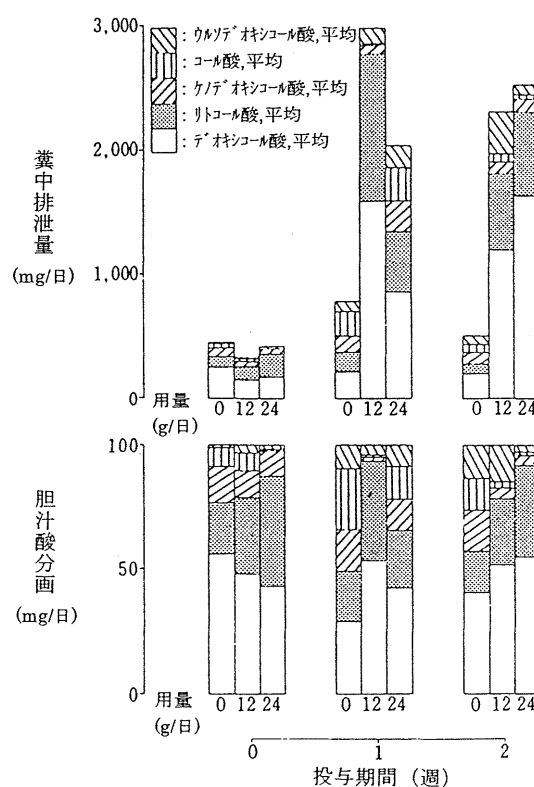
++…胆汁酸 0.9meq : コレスチラミン 0.1g

VI. 薬効薬理に関する項目

2. 糞中胆汁酸排泄に及ぼす効果

(1) ヒトにおける効果¹²⁾

健康成人男子18例を対象にコレスチラミン無水物12g/日（10例）、24g/日（3例）、プラセボ（5例）を2週間経口投与（1日3回、毎食前）した。その結果、糞中総胆汁酸排泄量はコレスチラミン両投与群とも投与2週目にはプラセボ群に比べ約5倍まで増大した。また、胆汁酸の分画定量では、コレスチラミン投与によりデオキシコール酸及びリトコール酸の著明な増加が認められた。



図VI-1. コレスチラミン投与によるヒト糞中総胆汁酸排泄の変化

(2) ニワトリにおける効果¹³⁾

8週齢の雄性ヒナに表VI-2に示す飼料を10週間給餌したときの糞中胆汁酸排泄量について検討した。

その結果、表VI-2に示したようにいずれの群においてもコレスチラミン添加により糞中総胆汁酸排泄量が2.3～2.9倍まで増大していたが、用量相関はみられなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

表VI-2. アテローム食給餌ヒナにおけるコレステラミンの糞中胆汁酸排泄に及ぼす効果

飼料の種類（給餌期間）	糞中総胆汁酸排泄量 (mg/body/日)
基本食(10週)	32.1±9.2
アテローム食*(10週)	48.9±29.7
アテローム食*(6週)→基本食(4週)	33.9±7.4
アテローム食*+1%コレステラミン(10週)	137.3±41.2
アテローム食*+2%コレステラミン(10週)	111.7±23.7
アテローム食*(6週)→アテローム食+1%コレステラミン(4週)	138.0±35.3
アテローム食*(6週)→アテローム食+2%コレステラミン(4週)	118.3±32.5
アテローム食*(6週)→基本食+1%コレステラミン(4週)	98.3±28.6
アテローム食*(6週)→基本食+2%コレステラミン(4週)	84.7±16.2

*：基本食+2%コレステロール+5%綿実油

3. 脂質代謝に及ぼす効果（ウサギ）¹⁴⁾

9 週齢の雄性ウサギに、基本食、コレステロール食（基本食+1%コレステロール）、コレステラミン 1%又は 2%添加したコレステロール食をそれぞれ 10 週間給餌した。その結果、コレステロール食群では、基本食に比べ血清総コレステロール値が約 22 倍に上昇したが、コレステラミン 1%又は 2%を添加したコレステロール食群では、用量依存的に血清総コレステロール値の上昇を抑制した。

また、コレステラミン 1%又は 2%を添加したアテローム食*を 16 週間給餌したところ、用量依存的な血清総コレステロール値上昇抑制作用あるいは低下作用が認められた。さらに肝中総コレステロール値についても同様の変化が認められた。

*：アテローム食：基本食+2%コレステロール+3%綿実油

4. 胆汁酸動態に及ぼす影響（ラット）¹⁵⁾

8週齢の Wistar 系ラットに、1%又は2%添加した基本食あるいはコレステロール食（基本食+1%コレステロール）を4週間給餌した。その結果、胆汁酸合成量については、基本食あるいはコレステロール食にコレステラミンを添加したいずれの群においても、コレステラミン無添加群に対して有意な増加が認められた。胆汁酸分泌量については、コレステロール食に2%コレステラミンを添加した群において有意な減少が認められ、基本食にコレステラミンを添加した群においては、減少傾向は認められたが、有意な減少ではなかった。

表VI-3. 胆汁酸動態に及ぼすコレステラミンの影響

	基 本 食			コレステロール食		
	コレステラミン 無添加 (control)	1% コレステラミン	2% コレステラミン	コレステラミン 無添加 (control)	1% コレステラミン	2% コレステラミン
胆汁酸分泌量 (mg/日)	167.3±53.8	146.4±26.6	137.5±36.6	221.8±52.8	197.8±59.5	141.8±51.0 ⁺⁺
胆汁酸合成量 (mg/日)	3.4±0.5	15.6±3.3 ^{**}	14.2±4.2 ^{**}	5.9±2.3 ^{**}	13.7±3.9 ^{*,++}	14.8±2.1 ^{*,++}
胆汁酸プール量 (mg/ラット)	21.4±2.0	22.3±2.7	24.5±1.8 ^{**}	20.9±2.8	17.0±2.5 ^{*,+}	16.8±2.5 ^{*,++}
代謝回転数	7.7±1.8	6.6±1.3 [*]	5.6±1.4 [*]	10.6±2.1	11.5±2.3 ^{**}	8.3±2.2

平均値±S.D. n=8

*：p<0.05, **：p<0.01 (vs control)

+：p<0.05, ++：p<0.01 (vs コレステラミン無添加コレステロール食)

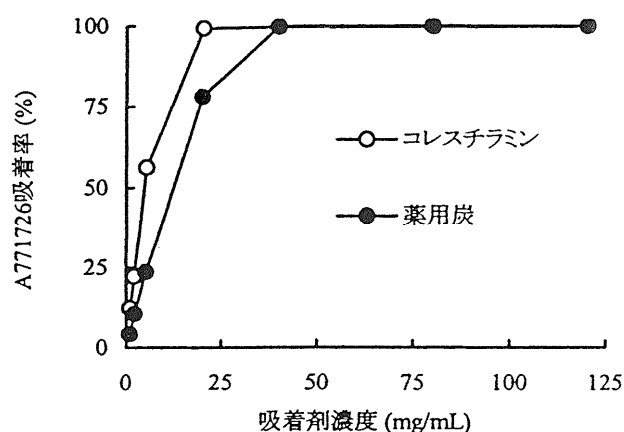
VI. 薬効薬理に関する項目

レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去

レフルノミドの活性代謝物 A771726 の吸着 (*in vitro*) *²⁾

in vitro において、レフルノミドの活性代謝物である A771726 のコレスチラミン及び薬用炭への吸着能を比較検討した。

¹⁴C-A771726 水溶液 (10mg/mL) にコレスチラミン又は薬用炭 (1~120mg/mL) を加えてインキュベートしたとき、コレスチラミン及び薬用炭はそれぞれ 20.4 及び 40.1mg/mL の添加濃度で 99% 以上の A771726 を吸着し、25mg/mL 以下においてはコレスチラミンの方が薬用炭より吸着能が強かった。



図VI-2. コレスチラミン及び薬用炭への A771726 の吸着 (*in vitro*)

¹⁴C-A771726 水溶液 (10mg/mL) に吸着剤 (1~120mg/mL) を加え 37°C、60 分インキュベートした。

(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

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
- (4) 中毒域

(1)～(4)については、該当しない

(本剤は高分子化合物であること、水及び有機溶媒に溶けないこと、胃腸内 pH において安定であることなどから、消化管より吸収されないと考えられるため、ヒトの薬物動態に関する検討は実施していない。)

<参考：ラット¹⁶⁾>

ラットに¹⁴C-コレスチラミン200mg/kg を単回経口投与、および1日1回7日間反復経口投与を行った結果、血中にはいずれの測定ポイントにおいても有意な放射能は検出されなかった。

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) コンパートメントモデル
- (2) 吸収速度定数
- (3) バイオアベイラビリティ
- (4) 消失速度定数
- (5) クリアランス
- (6) 分布容積
- (7) 血漿蛋白結合率

(1)～(7)については、該当しない

(本剤は高分子化合物であること、水及び有機溶媒に溶けないこと、胃腸内 pH において安定であることなどから、消化管より吸収されないと考えられるため、ヒトの薬物動態に関する検討は実施していない。)

<参考：ラット¹⁶⁾>

ラットに¹⁴C-コレスチラミン200mg/kg を単回経口投与、および1日1回7日間反復経口投与を行った結果、血中にはいずれの測定ポイントにおいても有意な放射能は検出されなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

該当資料なし

<参考：ラット¹⁶⁾>

ラットに¹⁴C-コレスチラミン200mg (56～77 μ Ci) /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、コレスチラミン200mg (25 μ Ci) /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。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII－4－(5) その他の組織への移行性の項目」21頁参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし（本剤は消化管より吸収されないと考えられる。）

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし（本剤は消化管より吸収されないと考えられる。）

(4) 髄液への移行性

該当資料なし（本剤は消化管より吸収されないと考えられる。）

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット¹⁶⁾＞

1. オートラジオグラフィー

ラットに¹⁴C-コレスチラミン200mg/kg を単回経口投与し、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、24時間までは、消化管内容物にのみ放射能が認められ、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。

2. 組織内分布

ラットに¹⁴C-コレスチラミン200mg/kg を単回経口投与し、96時間までの組織内分布について検討した。その結果、投与後1時間の胃で投与量の0.01±0.01%が認められた以外血液及び組織中には放射能は認められなかった。また、投与12時間までは投与放射能の87.4～92.8%が消化管内容物に認められ、特に1、4時間では胃、小腸及び盲腸内容物、12時間では盲腸及び大腸内容物に大部分の放射能が検出されたが、投与後24、96時間では90%以上の放射能が糞中に回収された。

表Ⅶ－１. コレスチラミンの体内分布率（200mg/kg：単回経口投与）

組織	% of dose				
	1 時間	4 時間	12 時間	24 時間	96 時間
血液	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
大脳	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
小脳	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
心臓	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
肺	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
肝臓	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
腎臓	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
脾臓	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
胃	0.01±0.01	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
小腸	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
盲腸	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
大腸	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
胃内容物	67.15±6.36	21.06±2.37	0.23±0.11	0.04±0.00	0.03±0.00
小腸内容物	20.48±8.23	14.88±2.73	0.69±0.30	0.03±0.00	0.04±0.01
盲腸内容物	0.18±0.07	54.96±0.61	47.46±10.63	1.93±0.88	0.06±0.01
大腸内容物 ^{a)}	0.10±0.04	1.88±1.73	38.92±12.13	0.68±0.16	0.03±0.00
残余組織	—	—	—	0.07±0.05	0.06±0.01
尿	—	—	0.04±0.03	0.04±0.00	0.03±0.00
糞	—	—	—	91.99±1.99	96.36±1.69
合計	87.91±2.73	92.78±1.92	87.35±3.86	94.78±1.30	96.61±1.70

平均±S.E. n=3

a)：盲腸内容物は除く

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
- (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

(1)～(5)については、該当資料なし

(本剤は消化管より吸収されないので、代謝を受けずそのまま糞中に排泄されるものと考えられる。)

6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

(1)～(3)については、該当資料なし

<参考：ラット¹⁶⁾>

1. 単回投与

ラットに¹⁴C-コレスチラミン200mg/kg を単回経口投与し、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。

2. 反復投与

ラットに¹⁴C-コレスチラミン200mg/kg を7日間連続経口投与し、尿、糞中排泄について検討した。最終投与後48時間までには単回投与の場合と同様に尿中に0.039%、糞中に99.7%が排泄され、連続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。

7. 透析等による除去率

該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

1. 本剤の作用機序から、このような患者ではコレステロール低下の効果が得られないことから設定。
2. 過敏症に対する一般的な留意事項として記載。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2 用法及び用量」の項 9頁参照

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

- (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。〕
- (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。〕
- (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。〕
- (4)肝疾患・肝機能障害又はその既往歴のある患者〔AST(GOT)、ALT(GPT)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。〕
- (5)高齢者〔「9. 高齢者への投与」の項参照〕

<解説>

- (1)本剤の最も多い副作用は便秘であり、臨床試験^{注)}及び再審査^{注)}終了時までの集計で1,594例中174件（10.9%）に認められている。特に痔疾患患者では症状を悪化させる可能性があることから設定。
- (2)臨床試験^{注)}において因果関係は不明であるが、胃潰瘍が1例発現した。潰瘍またはその既往のある患者では物理的な刺激などにより症状を悪化させる可能性があることから設定。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) ビタミン K の吸収阻害の可能性を考慮して設定。

本剤を長期投与すると、ビタミン K 欠乏により低プロトロンビン血症が起こり、出血傾向が増強される場合があるが、これは通常注射によるビタミン K 投与により速やかに回復し、ビタミン K の経口投与により、再発を防ぐことができると考えられている。

(4) 「高コレステロール血症」における承認時までの臨床試験及び再審査終了時までの集計で、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇が、1378例中58件 (4.2%) 及び1369例中85件 (6.2%) にそれぞれ認められた。また、「レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去」における承認時までの臨床試験及び再審査終了時までの集計で、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇が、144例中、3件 (2.1%) 及び7件 (4.9%) にそれぞれ認められた。一方、第Ⅲ相一般臨床試験^{注)}の結果を、肝疾患・肝機能障害の合併あるいは既往歴の有無で層別した時、肝疾患・肝機能障害を合併しているか既往のある患者では、そうでない患者に比して血清 AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇の程度が大きく、肝機能検査値異常の発現率も約2倍であったため。

(5) 一般に高齢者では生理機能が低下しているため。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤の適用にあたっては次の点に十分留意すること。

<高コレステロール血症>

- (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。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。
- (2) 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。
- (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、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。
- (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。
- (5) 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>

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。（「7. 相互作用」の項参照）

<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>

服用時には水に懸濁し、粉末のまま服用しないこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<解説>

1. 高コレステロール血症

- (1) 一般的に、高脂血症の治療に際しては、高脂血症を Fredrickson 分類（後に WHO 分類に改編）に従って6つのタイプに分け、それに基づいて治療方針が決定される。

本剤の臨床試験^{注)}の成績では、本剤は Fredrickson 分類（WHO 分類）のⅡa型、Ⅱb型（すなわち高コレステロール血症）に優れた効果を示した。

また、家族性高コレステロール血症に対しては、明確にヘテロ接合体例と診断された例における臨床試験で優れた効果が認められた。更に、WHO 分類Ⅱ型の家族歴有りの症例は通常家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体例である可能性が高いことから、第Ⅲ相一般臨床試験及び二重盲検試験^{注)}の結果をⅡ型の家族歴の有無別に検討したところ、家族歴有りの群でも無しの群と同様な臨床効果が認められた。

- (2) 高コレステロール血症治療の基本はあくまで食事療法や運動療法であることから記載。

- (3) 血清総コレステロールの低下に関しては、一般臨床試験及び二重盲検試験^{注)}においてそれぞれ15.2及び17.4%が不変、2.7及び1.2%が悪化との結果であった。また、血清トリグリセリドに関しては、特にⅡb型において投与初期に上昇を示す例がみられたため。

- (4) 本剤は高用量で使用すると、脂溶性ビタミン（A, D, E, K）あるいは葉酸塩の吸収を妨げる可能性があるため。なお、臨床試験^{注)}ではビタミンDの低下が1例認められたのみであった。

- (5) 動物実験において電解質バランスの変化が認められていること、及び本剤の薬理作用からも可能性が否定できないことから設定。

2. レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去

レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去効果は、活性代謝物が本剤に吸着され排泄されることによるものであるため。

3. 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

本剤は粉末のままでは服用することが困難なため。

注)：「高コレステロール血症」における承認時までの臨床試験を指す。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

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

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 メチ克蘭 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	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阻害を避けるために、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	ワルファリンの吸収が阻害され、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阻害を避けるために、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	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	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	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。
スピロノラクトン	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。本剤との相加作用が考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用の概要

<高コレステロール血症>

国内臨床試験及び使用成績調査の総症例1,594例中272例(17.1%)、365件の副作用が認められ、その主なものは便秘174件(10.9%)、胃・腹部膨満感64件(4.0%)、食欲不振32件(2.0%)、嘔気・嘔吐23件(1.4%)、ALT(GPT)上昇6.2%(85/1369)、AST(GOT)上昇4.2%(58/1378)、Al-P上昇1.7%(21/1265)であった(再審査終了時)。

<レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去>

国内臨床試験及び使用成績調査の総症例144例中19例(13.2%)、26件の副作用が認められ、その主なものは嘔気・嘔吐4件(2.8%)、下痢3件(2.1%)、便秘2件(1.4%)、ALT(GPT)上昇7件(4.9%)、AST(GOT)上昇3件(2.1%)であった(再審査終了時)。

(2) 重大な副作用と初期症状

腸閉塞（頻度不明）…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。

<初期症状>

腸閉塞：お腹が張る、腹痛、吐き気

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

	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、歯肉腫脹
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)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(CPK) 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。

発現頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

高コレステロール血症

表Ⅷ－１．副作用項目別発現状況（高コレステロール血症）

	承認時までの調査	使用成績調査	合 計
調査症例数	472	1,122	1,594
副作用発現症例数	102	170	272
副作用発現件数	129	236	365
副作用発現症例率	21.6%	15.2%	17.1%
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
<消化管障害>	112 件	223 件	335 件
便秘	64 (13.6)	110 (9.8)	174 (10.9)
硬便	4 (0.8)	0	4 (0.3)
胃・腹部膨満感	12 (2.5)	52 (4.6)	64 (4.0)
腹鳴	0	2 (0.2)	2 (0.1)
食欲（思）不振	6 (1.3)	26 (2.3)	32 (2.0)
嘔気・嘔吐	7 (1.5)	16 (1.4)	23 (1.4)
下痢	6 (1.3)	5 (0.4)	11 (0.7)
軟便	1 (0.2)	1 (0.09)	2 (0.1)
腹痛	2 (0.4)	0	2 (0.1)
心窩部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.06)
心窩部痛	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)
胃・腹部不快感	2 (0.4)	5 (0.4)	7 (0.4)
胃潰瘍	1 (0.2)	0	1 (0.06)
胸やけ	2 (0.4)	2 (0.2)	4 (0.3)
空腹感	1 (0.2)	0	1 (0.06)
排便回数の増加	1 (0.2)	0	1 (0.06)
口内炎	0	1 (0.09)	1 (0.06)
歯肉炎	0	1 (0.09)	1 (0.06)
歯肉腫脹	1 (0.2)	0	1 (0.06)
<皮膚付属器障害>	12 件	3 件	15 件
そう痒感	5 (1.1)	1 (0.09)	6 (0.4)
発疹	4 (0.8)	2 (0.2)	6 (0.4)
紅斑	1 (0.2)	0	1 (0.06)
顔面紅潮・熱感	1 (0.2)	0	1 (0.06)
全身熱感	1 (0.2)	0	1 (0.06)
<その他>	5 件	10 件	15 件
肩こり	0	1 (0.09)	1 (0.06)
めまい	1 (0.2)	0	1 (0.06)
頭痛	0	1 (0.09)	1 (0.06)
硝子体出血	1 (0.2)	0	1 (0.06)
飛蚊症	0	1 (0.09)	1 (0.06)
耳鳴	1 (0.2)	0	1 (0.06)
肝機能異常	0	1 (0.09)	1 (0.06)
毛細血管拡張	1 (0.2)	0	1 (0.06)
排尿障害	0	1 (0.09)	1 (0.06)
顔面浮腫	0	1 (0.09)	1 (0.06)
疲労	0	1 (0.09)	1 (0.06)
倦怠感	0	1 (0.09)	1 (0.06)
口腔内アフタ	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－２．臨床検査値異常発現状況（高コレステロール血症）

臨床検査値異常	臨床検査値異常発現件数（％）		
	承認時までの調査	使用成績調査	合計（％）
<肝臓・胆管系障害>	69 件	106 件	175 件
AST（GOT）上昇	24/414（5.8）	34/964（3.5）	58/1,378（4.2）
ALT（GPT）上昇	33/414（8.0）	52/955（5.4）	85/1,369（6.2）
ALP 上昇	11/384（2.9）	10/881（1.1）	21/1,265（1.7）
LDH 上昇	1/371（0.3）	5/420（1.2）	6/791（0.8）
総ビリルビン上昇	0	3/325（0.9）	3/325（0.9）
γ-GTP 上昇	0	1/1（100.0）	1/1（100.0）
LAP 上昇	0	1/1（100.0）	1/1（100.0）
<代謝・栄養系障害>	4 件	12 件	16 件
血清K上昇	0	3/783（0.4）	3/783（0.4）
血清K低下	0	2/783（0.3）	2/783（0.3）
血清Ca低下	0	2/512（0.4）	2/512（0.4）
血清P上昇	0	1/395（0.3）	1/395（0.3）
血清尿酸上昇	0	3/814（0.4）	3/814（0.4）
CPK 上昇	3/230（1.3）	1/160（0.6）	4/390（1.0）
ビタミンD低下	1/38（2.6）	0/1	1/39（2.6）
<泌尿器系障害>	0 件	5 件	5 件
BUN 上昇	0	3/849（0.4）	3/849（0.4）
クレアチニン上昇	0	2/836（0.2）	2/836（0.2）
<血液障害>	0 件	4 件	4 件
白血球増多	0	2/661（0.3）	2/661（0.3）
ヘモグロビン低下	0	1/651（0.2）	1/651（0.2）
ヘマトクリット低下	0	1/645（0.2）	1/645（0.2）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去

表Ⅷ－３．副作用項目別発現状況（レフルノミド代謝物の体内からの除去）

	承認時までの状況 ^{注)}	使用成績調査の累計	合 計
調査施設数	5	68	73
調査症例数	145	126	271
副作用等の発現症例数	22	12	34
副作用等の発現件数	27	17	44
副作用等の発現症例率	15.17%	9.52%	12.55%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
血液およびリンパ系障害	1 (0.69)	—	1 (0.37)
＊好中球減少症	1 (0.69)	—	1 (0.37)
代謝および栄養障害	—	1 (0.79)	1 (0.37)
食欲減退	—	1 (0.79)	1 (0.37)
神経系障害	1 (0.69)	—	1 (0.37)
＊傾眠	1 (0.69)	—	1 (0.37)
心臓障害	—	1 (0.79)	1 (0.37)
＊心肺停止	—	1 (0.79)	1 (0.37)
胃腸障害	15 (10.34)	7 (5.56)	22 (8.12)
腹部膨満	1 (0.69)	—	1 (0.37)
腹痛	3 (2.07)	—	3 (1.11)
異常便	1 (0.69)	—	1 (0.37)
便秘	—	2 (1.59)	2 (0.74)
下痢	1 (0.69)	2 (1.59)	3 (1.11)
消化不良	2 (1.38)	—	2 (0.74)
鼓腸	1 (0.69)	—	1 (0.37)
＊歯肉炎	1 (0.69)	—	1 (0.37)
悪心	6 (3.45)	3 (2.38)	8 (2.95)
嘔吐	2 (1.38)	2 (1.59)	4 (1.48)
肝胆道系障害	—	1 (0.79)	1 (0.37)
肝障害	—	1 (0.79)	1 (0.37)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.69)	1 (0.79)	2 (0.74)
＊乾癬	1 (0.69)	—	1 (0.37)
発疹	—	1 (0.79)	1 (0.37)
臨床検査	6 (4.14)	2 (1.59)	8 (2.95)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.45)	2 (1.59)	7 (2.58)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.69)	2 (1.59)	3 (1.11)
＊総コレステロール/HDL 比減少	1 (0.69)	—	1 (0.37)

＊：再審査申請時の添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

副作用は、「ICH 国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.9.1」に基づき分類した。

注：国内臨床試験 2 試験と海外試験を含む。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 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

高コレステロール血症

表Ⅷ－４．背景因子別副作用発現状況（使用成績調査）

	症 例 数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 件 数	副作用発現 症例率(%)	備 考
合 計	1,122	170	236	15.2	
1. 性別副作用発現状況					
男	446	52	66	11.7	p<0.01
女	674	118	170	17.5	
不明・未記載	2	0	0	0	
2. 年齢別副作用発現状況					
～20 歳	6	1	1	16.7	N.S.
21～40 歳	81	12	17	14.8	
41～60 歳	555	78	114	14.1	
61 歳以上	478	79	104	16.5	
不 明	2	0	0	0	
3. 合併症別副作用発現状況					
無	229	25	34	10.9	N.S.
有	879	142	199	16.2	
不明・未記載	14	3	3	21.4	
4. 1 日投与量（g/日）別副作用発現状況					
4	114	21	32	18.4	N.S.
8	722	99	136	13.7	
12	284	50	68	17.6	
12.1 以上	1	0	0	0	
不明	1	0	0	0	
5. 総投与量（g）別副作用発現状況					
250 未満	66	35	52	53.0	p<0.01
250～	108	15	17	13.9	
500～	96	15	23	15.6	
750～	202	22	24	10.9	
1000～	240	35	55	14.6	
1500～	82	11	13	13.4	
2000～	91	8	10	8.8	
3000～	55	11	14	20.0	
4000～	47	4	5	8.5	
5000～	57	4	4	7.0	
6000～	27	3	5	11.1	
7000 以上	48	7	14	14.6	
不明	3	0	0	0	
6. 使用期間別副作用発現状況					
4 週未満	46	28	39	60.9	p<0.01
4 週～	66	17	25	25.8	
8 週～	74	7	7	9.5	
12 週～	131	21	32	16.0	
16 週～	306	35	47	11.4	
20 週～	85	14	19	16.5	
24 週～	88	11	13	12.5	
32 週～	38	3	4	7.9	
40 週～	40	3	4	7.5	
52 週～	99	16	22	16.2	
78 週～	85	7	10	8.2	
104 週～	38	5	10	13.2	
130 週以上	25	3	4	12.0	
不明	1	0	0	0	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去

表Ⅷ－５．背景因子別副作用発現状況（使用成績調査）

要因		解析対象例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現 症 例 率
項目	カテゴリー				
性別	男	25	3	4	12.00
	女	101	9	13	8.91
使用理由	アラバ副作用発現の疑い	114	12	17	10.53
	妊婦・妊娠の疑い	0	0	0	
	妊娠を希望（女性）	2	0	0	0.00
	挙児を希望（男性）	0	0	0	
	他剤への切り替え	6	0	0	0.00
	その他	1	0	0	0.00
	複数記載	3	0	0	0.00
年齢	30 歳未満	8	0	0	0.00
	30～40 歳未満	11	1	1	9.09
	40～50 歳未満	20	1	1	5.00
	50～60 歳未満	36	4	8	11.11
	60～70 歳未満	32	4	5	12.50
	70～80 歳未満	16	1	1	6.25
	80～90 歳未満	3	1	1	33.33
	90 歳以上	0	0	0	
高齢者、小児	15 歳未満	0	0	0	
	15～64 歳	93	7	12	7.53
	65 歳以上	33	5	5	15.15
体重	40kg 未満	10	0	0	0.00
	40～50kg 未満	34	5	8	14.71
	50～60kg 未満	38	5	6	13.16
	60～70kg 未満	14	0	0	0.00
	70kg 以上	6	1	2	16.67
	不明・未記載	24	1	1	4.17
身長	145cm 未満	6	2	6	33.33
	145～150 cm 未満	13	2	2	15.38
	150～155 cm 未満	22	2	2	9.09
	155～160cm 未満	22	3	3	13.64
	160～165 cm 未満	20	1	1	5.00
	165～170cm 未満	7	0	0	0.00
	170 cm 以上	6	1	2	16.67
	不明・未記載	30	1	1	3.33
既往歴	無	66	2	3	3.03
	有	45	9	13	20.00
	不明・未記載	15	1	1	6.67
合併症	無	32	4	5	12.50
	有	86	8	12	9.30
	不明・未記載	8	0	0	0.00
合併症(肝機能障害)	無	115	12	17	10.43
	有	3	0	0	0.00
	不明・未記載	8	0	0	0.00
合併症(腎機能障害)	無	110	10	15	9.09
	有	8	2	2	25.00
	不明・未記載	8	0	0	0.00
喫煙歴	無	93	11	13	11.83
	有	18	0	0	0.00
	不明・未記載	15	1	4	6.67
アレルギー素因	無	104	8	12	7.69
	有	9	2	3	22.22
	不明・未記載	13	2	2	15.38

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－５．背景因子別副作用発現状況（使用成績調査）

(つづき)

要因		解析対象例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現 症 例 率
項目	カテゴリー				
医薬品副作用の 既往歴	無	69	6	10	8.70
	有	46	5	6	10.87
	不明・未記載	11	1	1	9.09
本日の１日投与量 ^注 (投与パターン)	27g	74	6	9	8.11
	27g から 54g (途中で変更)	5	0	0	0.00
	54g から 27g (途中で変更)	6	2	3	33.33
	54g	30	2	2	6.67
	その他	11	2	3	18.18
本剤の総投与日数	15 日未満	67	7	9	10.45
	15 日～29 日未満	51	4	7	7.84
	29 日以上	6	1	1	16.67
	不明・未記載	2	0	0	0.00
長期投与	18 日未満	102	10	15	9.80
	18 日以上	22	2	2	9.09
	不明・未記載	2	0	0	0.00
本剤の総投与量	200g 未満	21	5	6	23.81
	200～400g 未満	24	1	1	4.17
	400～600g 未満	52	3	7	5.77
	600～800g 未満	11	1	1	9.09
	800g 以上	16	2	2	12.50
	不明・未記載	2	0	0	0.00
本剤投与１ヵ月前 使用薬剤	無	2	0	0	0.00
	有	115	12	17	10.43
	不明・未記載	9	0	0	0.00
併用薬剤	無	5	0	0	0.00
	有	111	12	17	10.81
	不明・未記載	10	0	0	0.00
合計		126	12	17	9.52

注：本剤の１日投与量は、クエストランとしての１日投与量（クエストラン 9g 中にコレステラミン無水物 4g 含有）

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

１．禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

２．その他の副作用

発疹、そう痒感、顔面紅潮、熱感、紅斑

９．高齢者への投与

高齢者では、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ので慎重に投与すること。

10. 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。〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 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。[使用経験が少ない。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

<参考>

1. 米国添付文書（2011年3月改訂版）より

数週間にわたり1日最大推奨用量の150%を服用していた患者1例が、コレスチラミンの過量投与例として報告された。有害事象は報告されなかった。過量投与が起こった際に、考えられる主な症状は消化管閉塞である。閉塞の位置、閉塞の程度、及び正常腸管運動性の有無により治療法が決定される。

2. 英国添付文書（2005年7月改訂版）より

1週間にわたりコレスチラミン（無水物として）27gを1日3回服用するという誤用により、胸やけ及び悪心を経験した1例がある。過量投与が生じた場合に、考えられる主な症状は消化管閉塞である。

14. 適用上の注意

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

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の報告がある。

16. その他

特になし

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」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

表Ⅸ－１. コレスチラミンの一般薬理作用一覧表

	試験項目	使用動物	投与経路	投与量 (mg/kg) 又は試験濃度	試験結果	文献	
中枢神経系に対する作用	1.一般症状	マウス♂	p.o.	375, 1500, 6000	対照群に比べ有意な変化なし	18)	
	2.催眠時間				影響なし		
	3.抗けいれん作用 ①最大電撃けいれん ②ペンテトラゾール けいれん						
	4.体温						
	5.筋弛緩作用						筋弛緩作用は認められない
	6.自発運動						影響なし
	7.疼痛反応 ①酢酸 stretching 法 ②Haffner 法				疼痛反応を抑制しない		
	8.脳波	ネコ		1000	著明な変化は認められない		
末梢自律神経系並びに平滑筋に対する作用	1.摘出平滑筋 ①摘出回腸 ②摘出子宮 ③摘出輸精管 ④摘出気管	モルモット	—	1×10 ⁻³ ～ 5×10 ⁻³ g/mL	影響なし		
		ラット					
		モルモット					
	2.腸管輸送能	マウス♂	p.o.	375, 1500, 6000	1500, 6000mg/kg 群で用量相関のある有意な抑制		
	3.生体位胃腸運動	ウサギ♂		500, 2000	2000mg/kg 群で投与直後～30分後に胃運動の著明な抑制、腸運動の亢進		
	4.胃液分泌	ラット♂	i.d.	250, 1000, 4000 対照として シリカゲル 4000	4000mg/kg 群で胃液分泌量、総酸度の減少、pH の上昇、十二指腸から空腸にかけてコレスチラミンが滞留 シリカゲルでも同様の変化がみられた		
	5.抗潰瘍作用		p.o.	250, 1000, 4000	4000mg/kg 群で胃粘膜潰瘍の有意な抑制		
	①水浸拘束stress潰瘍				治癒効果なし		
	②酢酸潰瘍						
6.瞳孔	ウサギ♂		500, 2000	影響なし			
呼吸・循環器作用	1.摘出心房	モルモット	—	1×10 ⁻³ ～ 5×10 ⁻³ g/mL	影響なし		
	2.呼吸、血圧、心電図 並びに心拍数	ウサギ♂	p.o.	2000	投与直後～30 分後に呼吸深度の増大が認められたが、60 分後にはほぼ回復		
末梢神経系に対する作用	神経筋接合部	ラット	p.o.	2000	影響なし		

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅸ－１．コレステラミンの一般薬理作用一覧表（つづき）

	試験項目	使用動物	投与経路	投与量(mg/kg) 又は試験濃度	試験結果	文献
血液系に対する作用	1.脂肪酸遊離	ラット♂	p.o.	1, 2%添加の混餌法 25g/日、4 週間	影響なし	19)
	2.血液凝固能				正常動物で有意な延長がみられたがエピネフリン投与動物では影響なし	
	3.plasmin 活性					
	4.血糖	ウサギ		500, 2000	影響なし	18)
	5.尿酸	ラット♂		1, 2%添加の混餌法 25g/日、4 週間		19)
その他	1.尿量及び尿中電解質	ラット♂	p.o.	250, 1000, 4000	1000, 4000mg/kg 群で Na, Cl, Ca の尿中排泄量増加	18)
	2.腎機能	ウサギ♂		500, 2000	2000mg/kg 群で 0～30 分後の血中 Na 濃度の軽度上昇	
	3.足蹠浮腫	ラット♂		250, 1000, 4000	影響なし	
	4.局所刺激作用	ウサギ♂	点眼	20%懸濁液		
	5.胃粘膜	ラット♂	p.o.	250, 1000, 4000		

p.o. : 経口投与、i.d. : 十二指腸投与

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁰⁾

いずれの動物種においても各投与経路の投与可能最大量において死亡動物は認められず、LD₅₀値は算出できなかった。また、臨床投与経路である経口投与において、一般症状、剖検所見に異常は認められなかった。

表Ⅸ－２．単回投与毒性試験

(致死量, g/kg)

動物 \ 投与経路		経 口	腹腔内	皮 下
マウス (ddy 系, 5 週齢)	♂	> 7.5	> 4.0	> 3.0
	♀			
ラット (Wistar 系, 7 週齢)	♂	> 4.0	> 1.6	> 1.2
	♀			
ウサギ (NIBS : JW系, 10ヵ月齢)	♂	> 3.0	—	—
	♀			

観察期間 7 日 (ラット腹腔内投与のみ 14 日)

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1. ラットの30日間反復経口試験および回復試験²¹⁾

ラットにコレステラミン0.5、1および2g/kg を30日間反復経口投与し、その毒性を観察するとともに、コレステラミン1、2g/kg 群において回復試験も行った。

1g/kg 投与群の雌で脱毛1例、2g/kg 投与群の雄で呼吸の軽度促迫1例、雌で尾の痂皮形成、腹部膨満各1例がみられた以外には、各群とも特記すべき異常は認められなかった。死亡動物は2g/kg 投与群の雄2例にみられたが、症状、剖検所見等から判断して死因は投与過誤によるものとみなされた。

一方、血液生化学検査については、1および2g/kg 投与群の雄で Ca の用量依存的な低下、雌で ALT (GPT) の軽度上昇がみられた。尿検査所見では、1あるいは2g/kg 投与群の雌雄で尿 pH の酸性化、Ca および Cl 排泄量の増加が認められた。病理所見については、1および2g/kg 投与群の肝に雌雄とも病理組織学的な変化を認めたが、この所見は追加検討の結果から肝毒性によるものとは思われなかった。なお上述の所見は休薬により回復することが確認された。

以上の結果から、本試験における最大無影響量は、雌雄ともコレステラミン0.5g/kg と推定された。

2. ラットの360日間反復経口投与試験および回復試験²²⁾

ラットにコレステラミン0.25、0.5、1および2g/kg を360日間反復経口投与し、その毒性を観察するとともに、コレステラミン1、2g/kg 群において回復試験も行った。

その結果、一般症状については、2g/kg と投与群の雌雄でときどき黄色便を認めるのみであり、コレステラミン投与によると思われる死亡動物はみられなかった。体重については、2g/kg 投与群の雌雄で投与期間終了間際に軽度の増加抑制がみられるのみで、摂餌量および摂水量にも影響はなかった。血液学的検査値には、薬物投与によると思われる変動は認められず、血液生化学的検査については、2g/kg 投与群の雌雄でトリグリセリドの低下、雄で総蛋白、総コレステロールおよび遊離コレステロールの低下と ALT (GPT) の上昇、雌で Al-P の上昇を主とする変化がわずかに認められるにすぎなかった。尿検査については、1および2g/kg 投与群の雌雄で尿 pH の酸性化、0.5g/kg 以上の投与群の雌雄で尿中 Cl および Ca 排泄量の増加がみられた。大腿骨重量およびその Ca あるいは P 含量には、コレステラミン投与の影響はみられなかった。病理所見については、2g/kg 投与群の雄で光顕的に肝細胞の萎縮、雌で肝細胞核の大小不同を主とする変化を認めたが、この所見は追加検討の結果から肝毒性的なものと思われなかった。これ以外には、雄で脾リンパ細胞の萎縮を主とする変化を認めるのみであった。なお、上述の所見は休薬により回復することが示された。

以上の結果から、本試験における最大無影響量は、雌雄ともコレステラミン0.25g/kg と推定された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ－３．生殖発生毒性試験一覧表

試験名	妊娠前及び妊娠初期 投与試験 ²³⁾	器官形成期投与試験		周産期及び 授乳期投与試験
動物種	ラット♂7週齢、 ♀9週齢	ラット♀11週齢 (妊娠) ²⁴⁾	ウサギ♀8ヵ月齢 (妊娠) ²⁵⁾	ラット♀11週齢 (妊娠) ²⁶⁾
投与量 (g/kg/日)	0.5、1、2	0.5、1、2	0.5、1、2	0.5、1、2
投与期間	♂交配前60日間 及び交配期間中 ♀交配前14日間、 交配期間中及び 妊娠0～7日目	妊娠7～17日目	妊娠6～18日目	妊娠17日目～ 分娩後20日目
試験結果	親動物の雄雌ともに、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、剖検所見および臓器重量にコレステラミン投与の影響はみられなかった。 雄雌の親動物の生殖機能ならびに胎児の発育、奇形発現に関しても、一部に偶発的異常が認められたのみであり、投与による影響はみられなかった。	母動物の一般状態、体重、摂餌量、摂水量、剖検所見および臓器重量にコレステラミン投与の影響はみられなかった。 妊娠20日目の剖検に関しては、胎児の発育や奇形発現において一部に偶発的異常が認められたのみであり、投与による影響はみられなかった。 自然分娩・哺育状況に関しても、母動物の分娩状態ならびに新生児の体格、生後発育、外形的および機能的発達、剖検所見、臓器重量、次世代(F ₁)の生殖機能、妊娠状態およびその新生児(F ₂)の発育、奇形発現において一部に偶発的異常が認められたのみであり、投与による影響はみられなかった。	母動物においては、妊娠状態、体重、摂餌量、摂水量、剖検所見および臓器重量にコレステラミン投与による影響はみられなかった。 胎児の発育、奇形発現に関しても、一部に偶発的な異常が認められたが、投与による影響はみられなかった。	母動物の一般状態、体重、摂餌量、摂水量、剖検所見、臓器重量にコレステラミン投与の影響はみられなかった。 母動物の分娩状態ならびに新生児の体格、生後発育、外形的および機能的発達、剖検所見、臓器重量に関しても、一部に偶発的異常が認められたのみであり、投与による影響はみられなかった。 さらに、次世代(F ₁)の生殖試験における新生児(F ₂)の生殖機能、妊娠状態ならびに自然分娩による新生児の発育、奇形発現に関しても、一部に偶発的異常が認められたのみであり、投与による影響はみられなかった。

(投与経路：経口)

以上の成績より、ラットの妊娠前及び妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期、ウサギの器官形成期において、雌雄親動物及び新生児の生殖機能、母動物及び胎児、新生児の発育などに影響を与えないと考えられ、最大無影響量は2g/kgと推定された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1. がん原性（マウス、ラット）

1.25、2.5、5%のコレスチラミン添加飼料をマウス²⁷⁾で18ヵ月間（5%添加群は16ヵ月）、ラット²⁸⁾で26ヵ月間混餌投与したところ、コレスチラミン摂取に基づくと思われる特異的な腫瘍の発生あるいは腫瘍発生の促進作用は認められなかった。

2. 肝に及ぼす影響（ラット）

コレスチラミン2、5、10%添加飼料を最長9週間給餌したところ、血清 ALT（GPT）の軽度上昇を主とする変化、肝重量の軽度減少、肝の組織学的変化などがみられたが、これらは糞中胆汁酸排泄増大作用に基づく肝でのコレステロール合成及び異化の亢進など、胆汁酸を主とする代謝系の変化に対する肝の適応過程で発現する生理的反応であり、コレスチラミンの肝毒性を示唆するものではないと考えられた。

3. 粘膜刺激性（ウサギ）

20%コレスチラミン水性懸濁液をウサギ下瞼結膜嚢内に適用し Draize 法に基づき試験を行ったところ、結膜にのみ軽度の発赤がみられたが、24時間以内に正常に復した。これは、コレスチラミン微粒子による物理的刺激に基因するものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

クエストラン®粉末44.4%

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せんにより使用すること

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年間（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

特になし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

瓶

7. 容器の材質

本体：ガラス

キャップ：金属（鋼） 中蓋：ポリエチレン

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：

＜高コレステロール血症＞

コレスチミド、ソイステロール、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物

＜高脂質血症・高脂血症＞

クロフィブラート、クリノフィブラート、フェノフィブラート、ニコモール、プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ガンマーオリザノール、エラスターゼ、ポリエンホスファチジルコリン、プロブコール

＜レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去＞

薬用炭

9. 国際誕生年月日

1965年4月2日（カナダ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2009年（平成21年）6月26日

承認番号：22100AMX01409000

＜参考＞旧販売名承認年月日・承認番号

1984年（昭和59年）7月24日・15900AMZ00634000

11. 薬価基準収載年月日

2009年（平成21年）9月25日

＜参考＞旧販売名薬価基準収載年月日

1985年（昭和60年）7月19日

12. 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

効能又は効果追加、用法及び用量変更追加年月日：2003年（平成15年）4月16日

1. 追加効能又は効果

レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去

2. 追加用法及び用量

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。

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1. 再審査結果公表年月日（高コレステロール血症）：1992年12月2日
再審査結果：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない
（効能又は効果、用法及び用量の変更はなかった）
2. 再審査結果公表年月日（レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去）：2011年3月25日
再審査結果：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

14. 再審査期間

1. 高コレステロール血症
6年間：1984年7月24日～1990年7月23日（終了）
2. レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去
4年間：2003年4月16日～2007年4月15日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
クエストラン粉末44.4%	103461502	2189009R1032	620346101

17. 保険給付上の注意

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）

XI. 文 献

1. 引用文献

資料請求番号

- 1) Carey J. B., et al. : J. Lab. Clin. Med. (Proc. 33rd Ann. Meet.), **56**(5) : 797-798, 1960 [QUE0075]
- 2) Van Itallie T. B., et al. : N. Engl. J. Med. **265**(10) : 469-474, 1961 [QUE0076]
- 3) Hashim S. A., et al. : JAMA **192**(4) : 289-293, 1965 [QUE0077]
- 4) Howard R. P., et al. : J. Lab. Clin. Med. **68**(1) : 12-20, 1966 [QUE0078]
- 5) 重松 洋 他 : 動脈硬化 **10**(1) : 143-154, 1982 [QUE0041]
- 6) 重松 洋 他 : 臨牀と研究 **60**(8) : 2783-2787, 1983 [QUE0031]
- 7) 内藤周幸 他 : 薬理と治療 **11**(8) : 3157-3164, 1983 [QUE0029]
- 8) 松沢佑次 他 : 動脈硬化 **11**(3) : 693-711, 1983 [QUE0039]
- 9) 馬渕 宏 他 : 臨牀と研究 **60**(9) : 3103-3109, 1983 [QUE0036]
- 10) 五島雄一郎 他 : 医学のあゆみ **125**(12) : 1058-1094, 1983 [QUE0040]
- 11) 保田国伸 他 : 新薬と臨牀 **52**(7) : 959-968, 2003 [QUE0090]
- 12) 藤井道也 他 : 基礎と臨床 **16**(14) : 7699-7714, 1982 [QUE0003]
- 13) 安田耕太郎 他 : 基礎と臨床 **16**(11) : 5741-5759, 1982 [QUE0002]
- 14) 北島省吾 他 : 基礎と臨床 **16**(11) : 5760-5779, 1982 [QUE0004]
- 15) 安田耕太郎 他 : 基礎と臨床 **16**(11) : 5721-5734, 1982 [QUE0001]
- 16) 横島徹熹 他 : 基礎と臨床 **16**(8) : 4187-4196, 1982 [QUE0014]
- 17) Nelson J. A. : Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. **122**(2) : 333-334, 1974 [QUE0048]
- 18) 久保田和彦 他 : 応用薬理 **23**(4) : 625-639, 1982 [QUE0005]
- 19) 安田耕太郎 他 : 基礎と臨床 **16**(11) : 5735-5739, 1982 [QUE0006]
- 20) 高橋紀光 他 : 基礎と臨床 **16**(5) : 1969-1973, 1982 [QUE0015]
- 21) 新保幸太郎 他 : 基礎と臨床 **16**(5) : 1974-2002, 1982 [QUE0016]
- 22) 新保幸太郎 他 : 基礎と臨床 **16**(5) : 2003-2039, 1982 [QUE0009]
- 23) 香田 繁 他 : 基礎と臨床 **16**(5) : 2040-2049, 1982 [QUE0017]
- 24) 香田 繁 他 : 基礎と臨床 **16**(5) : 2050-2069, 1982 [QUE0018]
- 25) 香田 繁 他 : 基礎と臨床 **16**(5) : 2070-2077, 1982 [QUE0019]
- 26) 香田 繁 他 : 基礎と臨床 **16**(5) : 2078-2094, 1982 [QUE0020]
- 27) 竹内雅也 他 : The Journal of Toxicological Sciences **7**(Suppl.1) : 35-55, 1982 [QUE0007]
- 28) 竹内雅也 他 : The Journal of Toxicological Sciences **8** : 71-90, 1983 [QUE0022]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

英国、米国など主な国で販売され、『高コレステロール血症』及び『部分的胆道閉塞に伴うそう痒症の軽減』等に広く使用されている。但し、『レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去』の効能・効果を承認されている国はない。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。

【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

【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。

表XII－1. 米国における添付文書の概要

販売名	Cholestyramine for Oral Suspension USP, Powder Cholestyramine for Oral Suspension USP, Light Powder
会社名	Par Pharmaceutical Company
承認年月	2005 年 8 月 26 日
剤型・含量	粉末： Powder：9g 中に無水コレステラミン 4g を含有する。 Light Powder：5g 中に無水コレステラミン 4g を含有する。
効能・効果	1) 食事療法では十分に奏功しない原発性高コレステロール血症患者（低比重リポ蛋白〔LDL〕コレステロール値上昇）において、上昇した血清コレステロール値を減少させるために食事療法の補助療法。 2) 部分的胆道閉塞に伴うそう痒症の軽減。
用法・用量	Powder の成人への推奨開始投与量は、1 包又は 1 さじ（Powder 9g には無水コレステラミン 4g を含有する）を 1 日 1 回又は 2 回である。 LIGHT Powder の成人への推奨開始投与量は、1 包又は 1 さじ（LIGHT Powder 5g には無水コレステラミン 4g を含有する）を 1 日 1 回又は 2 回である。 推奨維持用量は、1 日 2～4 包又は 2～4 さじ（無水コレステラミン 8～16g）を 2 回に分割投与である。 脂質/リポ蛋白濃度を 4 週間以上の間隔で定期的に評価しながら、漸増することが推奨される。1 日最大推奨用量は、6 包又は 6 さじ（無水コレステラミン 24g）である。投与期間は、食事時であるが、他の薬剤の吸収を妨げるのを避けるために調整してもよい。推奨投与法は 1 日 2 回であるが、1 日 1～6 回投与してもよい。 Cholestyramine は 1 日 1 回～6 回投与してもよい。 Cholestyramine は乾燥した状態では服用しないこと。服用前に、常に Cholestyramine と水又はその他の液体を混合すること。
禁忌	• 胆汁が小腸に分泌されない完全胆道閉塞患者 • 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2011 年 3 月改訂添付文書より

XII. 参考資料

表XII－2. 英国における添付文書の概要

販売名	Questran®, Questran® LIGHT
会社名	Bristol-Myers Pharmaceuticals
承認年月	Questran® : 1987 年 1 月 22 日 Questran® LIGHT : 1988 年 7 月 25 日
剤型・含量	粉末：無水コレスチラミン（塩基性陰イオン交換樹脂）4g を含有する。
効能・効果	1) 年齢が 35～59 歳の、食事療法や他の適切な治療法で効果が得られなかった原発性高コレステロール血症の男性患者における冠動脈疾患の一次予防。 2) 特に、Fredrickson 分類による II 型高コレステロール血症（血漿コレステロール値は高いがトリグリセリド値は正常又は軽度が高い状態）と診断されている患者における血漿コレステロール値の低下。 3) 部分的胆道閉塞及び原発性胆汁性肝硬変に伴うそう痒症の軽減。 4) 回腸切除術、クローン病、迷走神経切離術及び糖尿病性迷走神経障害に伴う下痢の軽減。 5) 放射線誘発性の下痢の管理。
用法・用量	成人： 現在他の薬剤療法を実施している場合は、Questran 服用の少なくとも 1 時間前、又は 4～6 時間後にそれらの薬剤を投与すること。Questran は乾燥した粉末のまま服用しないこと。 - 冠動脈疾患の一次予防及びコレステロール値の低下：3～4 週間に渡る初期導入期が過ぎれば、用法用量及び患者の受容性に従って、Questran 1 日当たり 3～6 包を 1 回で服用しても、あるいは 1 日 4 回までに分けて服用してもよい。用量は反応に従って調整することができ、必要であれば 1 日 9 包まで増量できる。 - そう痒症の軽減：通常、1 日 1 もしくは 2 包で十分である。 - 下痢の軽減：コレステロール値を低下する場合と同様であるが、用量を減量することも可能である。胆汁酸吸収不良によって誘発された下痢が発現した患者では、3 日間以内に反応が見られない場合は必ず他の療法を開始すること。 小児： 6～12 歳の小児：初回用量は下記の式を用いて決定すること： $\frac{\text{小児の体重 (kg)} \times \text{成人用量}}{70}$ 医師の判断で、その後の用量調整が必要になることがある。 高齢者： 用量調整は必要としない。
禁忌	- 胆汁が小腸に分泌されない完全胆道閉塞患者 - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Questran : 2010 年 9 月 8 日、Questran LIGHT : 2005 年 7 月 22 日改訂添付文書より

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

	分 類
FDA: Pregnancy Category	C（2011 年 3 月添付文書）
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B2（2011 年 4 月添付文書）

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C : Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類：（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

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。]

XII. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

出典	記載内容
英国の SPC (Questran Light) (2010年10月5日)	Children 6-12 years : The initial dose is determined by the following formula : $\frac{\text{Childs Weight in Kg} \times \text{Adult Dose}}{70}$ Subsequent dosage adjustment may be necessary where clinically indicated. Children under 6 years: Questran should not be used in children under 6. There are no data to support its use.
米国の添付文書 (2011年3月)	Although an optimal dosage schedule has not been established, standard texts list a usual pediatric dose of 240 mg/kg/day of anhydrous cholestyramine resin in two to three divided doses, normally not to exceed 8 gm/day with dose titration based on response and tolerance. In calculating pediatric dosages, 44.4 mg of anhydrous cholestyramine resin are contained in 100mg of Cholestyramine for Oral Suspension USP and 80 mg of anhydrous cholestyramine resin are contained in 100 mg of Cholestyramine for Oral Suspension USP, Light. The effects of long-term administration, as well as its effect in maintaining lowered cholesterol levels in pediatric patients, are unknown.

本邦における小児等への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

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。[使用経験が少ない。]

XII. 備 考

その他の関連資料

社内資料引用一覧

<社内資料一覧>

*1) 石川清康 他：コレスチラミンの各種酸に対するイオン交換容量 [QUE-01]

*2) Wade A., et al. : The *in vitro* adsorptive of capacity of charcoal and cholestyramine resin preparations for A771726 [QUE-02]

