

再審査報告書

平成 22 年 10 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① コレバイン錠 500mg ② コレバイン顆粒 70% ③ コレバインミニ 83%
有 効 成 分 名	コレステミド
申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
承認の効能・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
承認の用法・用量	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。
承 認 年 月 日	①② 平成 11 年 3 月 12 日 ③ 平成 14 年 1 月 22 日
再 審 査 期 間	①② 6 年 ③ ①②の残余期間（平成 14 年 1 月 22 日～平成 17 年 3 月 11 日）
備 考	コレバイン（原薬）は、薬事法の改正（平成 16 年 7 月 9 日薬食発第 0709004 号）に基づく製剤の承認書記載整備により、平成 18 年 10 月 20 日付で承認整理された。

1. 市販後調査全般について

コレバイン錠 500mg、同顆粒 70%及び同ミニ 83%（以下「本剤」という。）の使用成績調査及び特別調査は、田辺三菱製薬株式会社及び販売委託企業である山之内製薬（現アステラス製薬株式会社）により実施された。

使用成績調査は、本剤投与時の未知の副作用、使用実態下での副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について問題点等を把握することを目的に、平成 11 年 6 月から平成 14 年 5 月までの期間に、目標症例数を 3,000 例以上として連続調査方式にて実施され、国内 657 施設から 3,653 例が収集された。

特別調査（長期使用に関する調査）は、使用実態下における本剤長期投与（1 年間以上）の安全性及び有効性等の適正使用情報を検出することを目的に、コレバイン錠 500mg 及び同顆粒 70%に関しては、平成 12 年 4 月から平成 15 年 9 月までの期間に目標症例数 100 例以上として、コレバインミニ 83%に関しては、平成 14 年 9 月から平成 16 年 5 月までの期間に目標症例数 50 例以上として、いずれも中央登録方式にて実施され、国内 147 施設から 648 例が収集された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 3,653 例のうち、初回投与以降来院のない症例 123 例、登録規定違反症例 106 例、調査期間外に本剤を投与開始した契約違反症例 33 例、有害事象の有無が不明又は未記載の症例 21 例、依頼日未記載の契約違反症例 10 例、重複症例 4 例、投与日が矛盾する症例 2 例及び本剤未投与症例 1 例の計 267 例（除外理由の重複あり）が除外され、3,386 例が安全性解析対象症例とされ、安全性解析対象症例の副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 14.8 %（501/3,386 例）であった。承認時までの臨床試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較対照試験、長期投与試験等、計 11 試験を併合、以下同様）では臨床検査値の異常変動を副作用として集計していなかったが、使用成績調査の副作用発現率は承認時までの試験における副作用発現率 22.6 %（153/676 例）に比べて高くなる傾向は認められなかった。主な器官別大分類別の副作用の発現頻度とその内訳は、胃腸障害 7.5 %（254 件、内訳：便秘 123 件、腹部膨満 74 件、下痢及び悪心各 15 件等）、臨床検査 4.1 %（138 件、内訳：アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」という。）増加 38 件、血中トリグリセリド（以下「TG」という。）増加 29 件、血中クレアチンホスホキナーゼ（以下「CPK」という。）増加 25 件、アスパラギン

酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」という。）増加 22 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下「 γ -GTP」という。）増加 20 件等）、肝胆道系障害 1.2 %（39 件、内訳；肝機能異常 35 件等）等であり、器官別大分類が臨床検査に該当する副作用を除いた使用成績調査の副作用発現状況は承認時までの臨床試験と同様であった。なお、安全性解析対象症例から除外された症例のうち、24 例 30 件に副作用が認められた。主な副作用は、便秘 8 件、腹部膨満 5 件、肝機能異常及びそう痒症各 2 件等であり、重篤な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、肥満度（Body mass index、以下「BMI」という。）、入院・外来区分、罹病期間、合併症の有無、アレルギー体質の有無、家族性素因の有無、投与方法（食前・食後投与）、1 日平均投与量、併用薬剤の有無、併用療法の有無及び総コレステロールの投与前値が検討された。その結果、性別、年齢、体重、合併症の有無、アレルギー体質の有無、投与方法（食前・食後投与）及び併用薬剤の有無により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

性別では、女性の副作用発現率 16.2 %（356/2,199 例）が男性の 12.2 %（145/1,186 例）に比べて高かった。男女ともに主な副作用は便秘であったが、便秘の発現率は男性に比べて女性で高かった。女性では腸管の緊張が弱く、蠕動運動が十分でないため便秘が多くみられ（*診断と治療* 89;2001:438-439）、女性は男性に比較して便秘になりやすいこと（*J Phys Fit Nutr Immunol* 13;2003:9-16）が、女性の副作用発現率が高くなった要因と考える。

年齢では、高齢者（65 歳以上）の副作用発現率 17.0 %（222/1,306 例）が非高齢者（15～64 歳）の 13.4 %（277/2,072 例）に比べて高かった。年齢区分を「39 歳以下」、「40～49 歳」、「50～59 歳」、「60～69 歳」及び「70 歳以上」として検討した結果、「40～49 歳」より高齢の区分では年齢が高い区分であるほど副作用発現率が高かったが、「60～69 歳」及び「70 歳以上」の区分で女性患者の割合が高かったことが副作用発現率に有意差が認められた要因の 1 つと考える。また、年齢が増すにつれ胃腸障害、特に便秘の発現が増加しており、加齢による内在性結腸反射の減少、繊維性食品摂取の減少、運動不足等により便秘を起しやすくなること（*J Phys Fit Nutr Immunol* 13;2003:9-16、メルクマニュアル第 17 版;1999:280-281）が要因の 1 つと考える。

体重では、「50kg 未満」、「50kg 以上、60kg 未満」、「60kg 以上、70kg 未満」、「70kg 以上、80kg 未満」及び「80kg 以上」と区分して検討した結果、「50kg 未満」及び「80kg 以上」の副作用発現率が高かった。体重が重い区分ほど女性の割合が低く、「80kg 以上」を除いた区分では体重が重いほど副作用発現率が低かったことから、女性の副作用発現率が男性よりも高かったことが「50kg 未満」で副作用発現率が高くなった要因であったと考える。また、「80kg 以上」で副作用発現率が高くなったことについては、「80kg 以上」では、肥満度 2～4 度（BMI30 以上）の患者の割合が高く、肥満度 2～4 度の患者では合併症を有する患者の割合が高かったためであると考える。

合併症の有無では、合併症「有」の患者の副作用発現率 16.3 %（423/2,602 例）が合併症「無」の患者の 9.9 %（77/778 例）に比べて高く、器官別大分類別には胃腸障害及び臨床検査の副作用発現率が高かった。合併症の種類別に副作用発現率を比較した結果、高血圧症、糖尿病、心疾患（不整脈、心筋梗塞及び狭心症）、肝機能障害、腎機能障害、便秘、痔疾患及び高尿酸血症の合併を有する患者で副作用発現率が高かった。各合併症に関連する副作用又は合併する患者において発現率が顕著に高かった副作用について以下のように検討した。高血圧症を合併した患者では、高血圧症に伴って発症する可能性のある神経系障害、心臓障害及び血管障害の発現率が高血圧症を合併した患者で高い傾向ではなかったことから、高血圧症の合併に関して特段の問題はないと考える。糖尿病を合併した患者では、糖尿病に関連すると考えられる代謝及び栄養障害の発現率が 1.1 %（8/755 例）と、合併症「無」の患者の 0.1 %（1/778 例）に比べて高く、その他、糖尿病に関連した副作用として、糖尿病 4 件及び血中ブドウ糖増加 2 件が認められたが、糖尿病の管理状態が評価された 640 例のうち 96.9 %（620/640 例）の患者で糖尿病の管理状態は改善又は不変と評価されており、糖尿病の合併に関して特段の問題はないと考える（「2-4 重点調査項目」の項において後述）。心疾患（不整脈、心筋梗塞及び狭心症）を合併した患者では、器官別大分類の臨床検査に該当する事象の発現率が合併症「無」の患者に比べて高かったが、心臓障害の発現率に差は認められなかった。狭心症を合併した患者では、狭心症

1件が認められたが、狭心症の管理状態が評価された232例のうち98.3% (228/232例)の患者で狭心症の管理状況は改善又は不変と評価されており、心疾患の合併に関して特段の問題はないと考える(「2-4 重点調査項目」の項において後述)。腎機能障害を合併した患者でのみ血中クレアチニン増加2件及び血中尿素増加1件が認められたが、腎及び尿路障害の発現率は、合併症「無」の患者に比べて高くなかった。また、腎機能障害を合併した患者の腎機能検査値(尿素窒素、クレアチニン及び尿酸)の推移について検討した結果、特筆すべき変化は認められず、腎機能障害の合併に関して特段の問題はないと考える。肝機能障害を合併した患者では、器官別大分類の肝胆道系障害及び臨床検査(ALT増加、AST増加等の肝機能検査値の上昇)に該当する事象の発現が合併症「無」の患者に比べて高かった。肝機能障害を合併した患者の肝機能検査値(AST、ALT、 γ -GTP、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素(以下「LDH」という。)及びビリルビン)の推移について検討した結果、特筆すべき変化は認められなかった。肝機能障害に関しては、使用上の注意の「慎重投与」の項に「肝疾患・肝機能障害又はその既往歴のある患者」を、「その他の副作用」の項に「肝機能障害(AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDH、ビリルビンの上昇等)」をそれぞれ記載し注意喚起しており、新たな対応は必要ないと考える。便秘又は痔疾患を合併した患者では、胃腸障害のうち腹部膨満及び便秘の発現率が合併症「無」の患者に比べて高かった。便秘に関しては、使用上の注意の「慎重投与」の項に「便秘の患者又は便秘を起こしやすい患者」を、「重要な基本的注意」の項に「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」を、「その他の副作用」の項に「便秘」をそれぞれ記載し、痔疾患に関しては、「慎重投与」の項に「痔疾患を有する患者」を、「その他の副作用」の項に「痔出血」を記載し注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考える。高尿酸血症を合併した患者における器官別大分類の臨床検査に該当する事象の発現率8.2%(20/245例)は、合併症「無」の患者の1.9%(15/778例)に比べて高かったが、高尿酸血症を合併した患者の尿酸の推移について検討した結果、特筆すべき変化は認められず、高尿酸血症の合併に関して特段の問題はないと考える。

アレルギー体質の有無では、アレルギー体質を有する患者で、皮膚及び皮下組織障害のうち、そう痒症及び発疹の発現率がアレルギー体質「無」の患者に比べて高かったが、その他にアレルギー体質「有」の患者に特異的に発現した副作用は認められなかった。

投与方法では、食前投与された患者の副作用発現率15.5%(392/2,535例)が、食後投与の12.5%(99/793例)に比べて高かった。食前投与では、胃腸障害のうち、腹部膨満及び便秘の発現率が高かったが、腹部膨満について、食前投与では胃内容物が水分で占められるため、膨潤した本剤による物理的な刺激が感知されやすかったものとする。

併用薬剤の有無では、併用薬剤「有」の患者の副作用発現率15.8%(427/2,713例)が、単剤使用の患者の11.0%(74/673例)に比べて高かった。併用薬剤を薬効分類別に検討したところ、中枢・末梢神経系用薬、感覚器官用薬、循環器官用薬、消化器官用薬、糖尿病用薬及びアレルギー用薬の併用「有」の患者で副作用発現率が高かった。消化器官用薬を併用した患者では、女性の割合が高かったことが副作用発現率の高かった要因と考える。また、糖尿病用薬を併用した患者については、本項で上述した糖尿病を合併する患者における考察と同様の理由から特段の問題はないと考える。その他の併用薬剤のある患者についても、合併症のある場合が多いことが、副作用発現率に差が認められた要因と考える。なお、併用薬剤「有」の患者で発現した副作用を器官別大分類別に検討したところ、各併用薬剤の作用減弱に起因する副作用の増加は認められなかった(「2-4 重点調査項目」の項において後述)。

医薬品医療機器総合機構(以下「機構」という。)は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例3,386例のうち、投与開始前又は評価時の有効性評価に必要なデータが揃っていない症例410例、効能・効果外使用症例53例(高TG血症31例、肥満及びその他の摂食過剰14例、高リン血症5例等)及び表現型WHO分類IV型症例52例の計484例(除外理

由の重複有り)を除いた 2,902 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、総コレステロールの管理状況を医師が総合的に判断し、「改善、無効、悪化、判断不能」の 3 段階 4 区分で評価された。有効性解析症例数から判定不能例を除いた例数に対する無効又は悪化と評価された例数の割合が無効率とされ、無効率(投与 12 週時(標準的な観察期間)、又は投与 12 週までの投与中止時)は 18.7% (507/2,711 例)であった。また、投与開始前から有効性評価時までの総コレステロール変化率は $-12.9\pm 14.8\%$ ¹⁾(平均値 \pm 標準偏差、以下同様)であり、承認時の第Ⅲ相比較対照試験の 12 週時の総コレステロール変化率の $-11.8\pm 1.0\%$ に比べて、その変化の程度は小さくなかった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、入院・外来区分、体重、肥満度(BMI)、高コレステロール血症の表現型(WHO 分類)、家族性素因の有無、罹病期間、合併症の有無、高脂血症用剤治療歴の有無、本剤の使用目的(総コレステロール値の改善又は維持)、投与方法(食前・食後投与)、1 日平均投与量、投与期間、併用薬剤の有無、併用療法の有無、総コレステロール投与前値及び TG の投与前値が検討された。その結果、年齢、入院・外来区分、罹病期間、合併症の有無、高脂血症用剤治療歴の有無、本剤の使用目的、1 日平均投与量、投与期間、総コレステロール投与前値及び併用薬剤の有無により総コレステロール変化率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

総コレステロール投与前値では、「240mg/dL 未満」、「240mg/dL 以上 280mg/dL 未満」、「280mg/dL 以上」で層別し検討したところ投与前値が低い程、総コレステロールの変化の程度は小さかった。合併症の有無では、合併症「有」の患者の総コレステロール変化率が $-12.2\pm 14.8\%$ であり、合併症「無」の患者の $-14.9\pm 14.5\%$ に比べて変化の程度が小さかった。合併症「有」の患者の総コレステロールの投与前値が $256.7\pm 37.2\text{mg/dL}$ であり、「無」の患者の $267.6\pm 37.6\text{mg/dL}$ より低かったことが要因と考えるが、合併症「有」の患者の評価時の総コレステロール値は $223.2\pm 39.6\text{mg/dL}$ であり、「無」の患者の $225.0\pm 35.8\text{mg/dL}$ と同程度まで減少していることから特段の問題はないと考える。高脂血症用剤治療歴の有無では、高脂血症用剤治療歴「有」の患者の総コレステロール変化率が $-9.3\pm 16.0\%$ であり、「無」の患者の $-15.3\pm 12.9\%$ に比べて変化の程度が小さく、併用薬剤の有無では、併用薬剤「有」の患者の総コレステロール変化率が $-12.4\pm 15.1\%$ であり、「無」の患者の $-14.9\pm 13.1\%$ に比べて変化の程度が小さかった。また、年齢では、年齢区分を「39 歳以下」、「40～49 歳」、「50～59 歳」、「60～69 歳」及び「70 歳以上」として検討したところ、「70 歳以上」より若年の区分では年齢が増すにつれ総コレステロールの変化の程度は小さくなった。高脂血症用剤治療歴又は併用薬剤の有無、及び年齢区分により総コレステロール変化率に差が認められた要因として、総コレステロールの投与前値に差があったためと考えるが、いずれの患者集団でも評価時の総コレステロール値は同程度まで低下しており、特段の問題はないと考える。この他に総コレステロール変化率に有意差が認められた要因についても、本剤の使用目的が「総コレステロール維持」であった患者を除き、検討された全ての患者層で投与前値に比べて有意に低下していることから特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)について、使用成績調査で収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

特別な背景を有する患者について、申請者は以下のように説明した。

小児(15 歳未満)：小児は、安全性解析対象症例として 7 例(1 日平均投与量：3g (4 例)、2g (2 例)、1.5g (1 例))が収集され、うち 2 例に副作用が認められた。副作用を発現した 1 例は、14 歳の男児であり、高尿酸血症、血小板増加及び LDH 増加を発現した。いずれの副作用も非重篤であり、血小板増加及び LDH 増加は投与継続のまま回復し、高尿酸血症は投与中止

¹⁾ 使用理由が高脂血症であった 1 例を含めて集計された。

後に回復した。他の1例は11歳の女児であり、ALT増加及びAST増加を発現した。いずれの副作用も非重篤であり、投与中止後に回復した。副作用を発現した2例は腎機能障害を合併しており、併用薬剤のある症例であったため、小児特有の副作用ではないと考える。また、有効性解析対象症例6例の小児における総コレステロール変化率は $-36.2\pm 7.8\%$ であり、15歳以上65歳未満の患者の $-13.3\pm 14.9\%$ 及び65歳以上の患者の $-12.1\pm 14.5\%$ と比較して変化の程度が大きかった。投与前重症度が重症であった小児患者の総コレステロール変化率の変化の程度が大きかったことが影響した可能性が考えられるが、上記6例における本剤投与後の総コレステロール値は正常下限と考えられる120mg/dLを上回っており、臨床上、特段の問題はないと考える。

高齢者（65歳以上）：高齢者は、安全性解析対象症例として1,306例、有効性解析対象症例として1,117例が収集された。高齢者の副作用発現率は17.0%（222/1,306例）であり、非高齢者（15歳以上65歳未満）の13.4%（277/2,072例）に比べて有意に高かった。非高齢者と比較すると、高齢者では胃腸障害の発現率が増加しており、便秘の発現率が、非高齢者で2.9%（61/2,072例）であるのに対し、高齢者では4.8%（62/1,306例）であった。加齢に伴う内在性結腸反射の減少、繊維性食品摂取の減少、運動不足等により便秘を起しやすくなることが要因と考える（「2-1 安全性」の項において前述）。なお、この結果を踏まえ、再審査申請後の平成17年7月に「高齢者への投与」の項に、「高齢者では、便秘、腹部膨満等の消化器症状が発現しやすいので注意すること。」と記載し、注意喚起している。また、有効性については、高齢者の総コレステロール変化率は $-12.1\pm 14.5\%$ 、非高齢者では $-13.3\pm 14.9\%$ であり、高齢者の総コレステロール値は投与前に比べて有意に低下していた。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者は、安全性解析対象症例として208例、有効性解析対象症例として175例が収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は22.1%（46/208例）であり、腎機能障害「無」の患者の14.3%（455/3,178例）に比べて有意に高かった。腎機能障害を有する患者で認められた主な副作用は便秘11件、腹部膨満6件、血中CPK増加、血中TG増加及び肝機能異常各4件等で、これらは腎機能障害を有しない患者でも認められている副作用であり、腎機能障害を有する患者に特有に発現した副作用はみられなかった。腎機能障害を有する患者で副作用発現率が高かった要因として、腎以外の合併症、併用薬剤及び年齢が影響したと考える。また、腎機能障害「有」の患者の総コレステロール変化率は $-14.2\pm 17.4\%$ であり、腎機能障害「無」の患者の $-12.8\pm 14.6\%$ との間に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者は、安全性解析対象症例として521例、有効性解析対象症例として459例が収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は17.3%（90/521例）であり、肝機能障害「無」の患者の14.4%（411/2,865例）との間に有意差は認められなかった。肝機能障害を有する患者で認められた主な副作用は便秘及び肝機能異常各15件、ALT増加13件、AST増加及び腹部膨満各9件、 γ -GTP増加6件、LDH増加、血中CPK増加及び悪心各5件等で、これらは肝機能障害を有しない患者でも認められている副作用であった。なお、肝機能障害「有」の患者で認められた副作用はいずれも非重篤であった。また、肝機能障害「有」の患者の総コレステロール変化率は $-13.6\pm 14.1\%$ であり、肝機能障害「無」の患者の $-12.7\pm 14.9\%$ との間に有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し現時点で新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

2-4 重点調査項目

本剤は併用薬剤の吸収を阻害することにより相手薬剤の作用を減弱する可能性があると考えられており、承認時までの試験で合併症として多かった高血圧症、狭心症及び糖尿病について、各疾患の管理状況に対する本剤の影響が検討された。合併症の管理状況は「改善、不変、悪化、判定不能」の3段階4区分で担当医により判定された。合併症管理状況が「悪化」したと判定された症例は、高血圧症を合併した1,256例のうち降圧剤を併用していた患者で0.8%（9/1,122例）、狭心症を合併した232例のうち抗狭心症薬併用「有」の患者で1.5%（3/198例）、また、

糖尿病を合併した 640 例のうち経口血糖降下剤併用「有」の患者で 3.4 % (12/348 例) であった。申請者は、担当医が本剤投与により合併症の管理状況が「悪化」したと判定された症例についての個別の検討結果を以下のように説明した。

高血圧症合併症例では、合併症の管理状況が「悪化」と判定された症例 9 例のうち、血圧上昇を発現した 1 例で本剤との因果関係が否定されなかったが、併用薬のある症例であり、また本剤投与継続中に軽快している。狭心症合併症例では、合併症の管理状況が「悪化」と判定された症例 3 例でいずれも本剤との因果関係が否定されている。糖尿病合併症例では、合併症の管理状況が「悪化」と判定された症例 12 例のうち本剤との因果関係が否定されなかった症例は血糖上昇 2 例及び糖尿病悪化 3 例であった。血糖上昇の 2 例は、いずれも本剤投与継続のまま軽快となり、本剤以外に疑われる要因として食事・運動療法の不徹底が挙げられた。糖尿病悪化のうち 2 例は本剤との因果関係が不明であり、本剤以外に食事の影響が疑われている。他の 1 例は本剤による可能性が高いと判定された。この患者は、糖尿病に対してボグリボースが本剤と同時（食前）に投与されており、本剤投与開始から 96 日目に「糖尿病（コントロール）悪化」を発現している。類薬コレステラミンの使用上の注意には、アカルボース（ボグリボースの類薬）との相互作用について「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」と記載されているが、本剤では、健康成人 12 例を対象とし、本剤とボグリボースとの相互作用が検討された結果、本剤がボグリボースの血糖低下作用を阻害する可能性はなく、むしろ血糖低下の可能性に配慮する必要があると示唆されたと報告されている（*臨床薬理* 34;2003:257S-258S）。当該症例では本剤投与中止後 344 日目の転帰が未回復であり、本剤とボグリボースの相互作用以外に原因があるものと考えられる。

また、本剤の使用上の注意の「相互作用」の項に記載のある薬剤との併用状況について検討が行ったが、ワルファリン、チアジド系利尿薬（ヒドロクロロチアジド等）、甲状腺ホルモン製剤及びジギタリス製剤、ケノデオキシコール酸との併用例において、併用薬剤の作用減弱によると考えられる副作用は認められなかった。

以上より、申請者は、本剤投与により合併症管理状況の悪化率が高まることはなく、本剤と合併症治療薬との相互作用に関して特段の問題は認められなかったことから、承認時に本剤の成績に基づいて記載されていない薬剤を「併用注意」の項から削除する添付文書の改訂案を提示した。また、イオパノ酸については現在本邦で販売されていないため「併用注意」の項から削除したいと説明した。

機構は、以下のように考える。使用成績調査において併用薬（ワルファリン、チアジド系利尿薬、甲状腺ホルモン製剤及びジギタリス製剤）の作用減弱に起因すると考えられる副作用がみられなかったことでは相互作用がないと判断する根拠には不十分であり、具体名を削除するのであれば本剤併用時の併用薬の薬物動態の成績等の詳細な根拠が必要である。また、併用自体が確認されなかった薬剤（フェニルブタゾン、テトラサイクリン及びフェノバルビタール）についても同様に相互作用がないと判断できる根拠がないため、削除することは受入れられない。なお、イオパノ酸についてはイオパノ酸製剤が承認整理されている状況を踏まえて「併用注意」の項から削除することを可能と判断した。

申請者は、了解し、改訂案で削除するとした薬剤のうちイオパノ酸以外の記載については継続すると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 特別調査（長期使用に関する調査）の概要

3-1 安全性

収集された 648 例（錠剤及び顆粒剤：415 例、コレバインミニ：233 例）のうち、初回投与以降来院のない症例 28 例、登録規定違反の症例 51 例、有害事象の有無が不明・未記載の症例 6 例及び契約違反の症例 3 例の計 74 例（除外理由の重複有り）が除外され、574 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例の副作用発現率は 15.5 % (89/574 例) であった。特別調査における 12 週までの副作用発現率は 9.9 % (57/574 例) であり、使用成績調査（標準的な観察期間は 12 週間）における副作用発現率 14.8 % (501/3,386 例) に比べて高くなる傾向は認

められなかった。また、長期投与時の副作用発現率は、投与 24～48 週で 2.2 % (9/414 例)、投与 48 週以上で 1.5 % (5/333 例) であり、本剤の投与期間が長期になることで副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。主な器官別大分類別の副作用の発現頻度とその内訳は、胃腸障害 6.1 % (35 件、内訳：腹部膨満 12 件、便秘 18 件等)、臨床検査 5.9 % (34 件、内訳：ALT 増加 13 件、AST 増加 12 件、血中 TG 増加 11 件、 γ -GTP 増加 5 件等)、肝胆道系障害 1.7 % (10 件、内訳：肝機能異常 9 件等) 等であり、使用成績調査と同様の傾向であった。投与開始から 12 週間以上経過して発現した副作用は AST 増加 8 件、血中 TG 増加 7 件、AST 増加 6 件、肝機能異常 4 件等であり、本剤の投与期間が長期になることで特定の副作用の発現頻度が高くなることはなかった。なお、安全性解析対象症例から除外された症例のうち、12 例 17 件に副作用が認められた。主な副作用は、便秘、腹部膨満及び肝機能異常各 2 件等であり、肝機能異常 1 件は重篤であったが、軽快した。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、肥満度 (BMI)、入院・外来区分、罹病期間、合併症の有無、アレルギー体質の有無、家族性素因の有無、投与方法 (食前・食後投与)、1 日平均投与量、併用薬剤の有無、総コレステロールの投与前値及び高コレステロール血症の表現型 (WHO 分類) 及び併用療法が検討された。その結果、年齢、体重、合併症の有無、罹病期間、併用薬剤の有無及び総コレステロール血症の投与前値により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

年齢では、高齢者の副作用発現率 21.0 % (45/214 例) が非高齢者の 12.0 % (43/358 例) に比べて高かったが、「39 歳以下」、「40～49 歳」、「50～59 歳」、「60～69 歳」及び「70 歳以上」に区分して再検討したところ、有意差は認められず、年齢と副作用発現率にも一定の傾向は認められなかった。体重では、副作用発現率に有意差は認められたものの、体重と副作用の発現状況との間に一定の傾向は認められなかった。合併症について、合併症の種類別に副作用発現率を比較したところ、高血圧症、糖尿病、狭心症、肝機能障害、腎機能障害、便秘、高尿酸血症及び痛風の合併例での副作用発現率が高かった。使用成績調査と同様に各合併症に関連する副作用について検討したところ、合併症に関連する事象の発現率が高いとはいえない、合併症に関連する事象を発現した例数が少数であり本剤による影響であるのか評価が困難である、既に添付文書において注意喚起済みである等の理由から、新たな対応の必要はないと考える。罹病期間については、罹病期間が長くなるほど副作用発現率が高くなる傾向が認められたが、罹病期間と器官別大分類別の副作用発現状況との間に一定の傾向は認められず、特段の問題はないと考える。併用薬剤の有無では、併用薬剤「有」の患者の副作用発現率は 17.8 % (79/443 例) であり、併用薬剤「無」の患者の 7.6 % (10/131 例) に比べて高かった。併用薬剤「有」の患者での合併症「有」の患者の割合が併用薬剤「無」での割合に比べて高く、このため副作用発現率が高くなったと考えられた。併用薬剤の薬効分類別の副作用発現状況も検討したが作用減弱によると考えられる副作用が増加する傾向はみられなかった。総コレステロールの投与前値が 280mg/dL 以上の患者の副作用発現率 21.7 % (25/115 例) は、240～280mg/dL の患者の 16.2 % (43/266 例) 及び 240mg/dL 未満の患者の 10.7 % (19/178 例) に比べて高く、総コレステロールの投与前値が高くなるほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた。総コレステロールの投与前値が高い患者 (280mg/dL 以上) において、投与期間別 (48 週未満、48 週以上) に発現した副作用を比較したところ、48 週以上で AST 増加が比較的多く認められたが、この要因特異に発現頻度が増加する副作用は AST 増加の他に認められなかった。AST 増加については使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤長期投与時の安全性について新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

3-2 有効性

安全性解析対象症例 574 例のうち、投与期間が 48 週未満の 236 例、本剤投与開始前又は評価時のコレステロール値欠測又は日付に不備があった症例 73 例、効能・効果外使用 14 例 (肥満症及びその他の摂食過剰、高 TG 血症各 7 例) 及び表現型 WHO 分類 IV 型 13 例等の計 251 例 (除

外理由の重複有り)を除いた 323 例が有効性解析対象症例とされた。有効性解析対象症例 323 例から判定不能 18 例及び有効性記載内容不十分 1 例を除いた 304 例における無効率(投与 1 年時(標準的な観察期間)、又は投与 1 年までの投与中止時)は、13.8% (42/304 例)であった。投与期間が 48 週以上の患者における、本剤投与開始前から有効性評価時までの総コレステロール変化率は $-11.8\pm 16.3\%$ であった。なお、承認時の長期投与試験の 48 週時における総コレステロール変化率 $-11.3\pm 1.1\%$ であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、安全性解析において検討された背景別要因と同様の要因について検討された。その結果、高脂血症用剤治療歴の有無、総コレステロールの投与前値及び本剤の使用目的により総コレステロール変化率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

投与前の高脂血症治療歴の有無及び本剤の使用目的については、いずれの患者層でも総コレステロールが投与前値に比べて有意に低下していることから特段の問題はないと考える。総コレステロールの投与前値については投与前値「240mg/dL 未満」の患者において投与前値と有意差がみられなかったが、「240mg/dL 未満」の患者における評価時の総コレステロール値は「動脈硬化性疾患診療ガイドライン(2002 年)」で推奨されている 220mg/dL 未満に低下もしくは維持されており、臨床上、特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤長期投与時の有効性について新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

申請者は、使用成績調査において食前投与の患者の副作用発現率が食後投与の患者よりも食前投与の患者の方が有意に高かったこと、並びに使用成績調査及び特別調査において食前投与の患者と食後投与の患者の間で総コレステロール変化率に有意差が認められなかったことを根拠として、「用法・用量に関連する使用上の注意」の「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。」を削除する添付文書改訂案を提示した。

機構は、食前投与時の副作用発現率が高いことを根拠として「用法・用量に関連する使用上の注意」を削除するのであれば、食前投与が副作用発現率を増加させる要因とみなせるのか詳細に検討した上で、投与時期(食前・食後)と副作用発現リスクの関係について別途添付文書上で注意喚起する必要性についても併せて検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。使用成績調査において食前投与の患者には女性の占める割合が高く、偏りが認められ、食事のタイミングと副作用発現率の関係には性別の偏りが影響を及ぼした可能性が考えられた。一方、有意差はなかったものの使用成績調査同様、食前投与の患者の副作用発現率が高かった特別調査においても同様の検討を行ったところ、特定使用成績調査においては性別による偏りは認められなかった。器官分類別、種類別に副作用発現状況を比較したところ、食前投与では胃腸障害、特に腹部膨満、便秘の副作用発現率が高かった。しかしながら、これらの副作用発現率が高くなる傾向は、副作用発現率が有意に高くなった要因のいずれにも認められたため、食前投与時に特有の副作用であるとは考え難い。腹部膨満、便秘に関しては、既に使用上の注意に記載し注意を喚起しており、追加の注意喚起は不要と考える。「用法・用量に関連する使用上の注意」は承認時までの食後投与の主な成績が一般臨床試験の 1 試験のみであったことにより記載したが、当該一般臨床試験において、血清脂質に関して食前投与と食後投与は数字の上では同程度と考えられ、また、承認後の使用成績調査及び特別調査を実施したことで本剤の食後投与の臨床経験が集積し、その結果、食前投与と比較して食後投与に有効性及び安全性での差がないと考えられたことから、「用法・用量に関連する使用上の注意」を削除しても問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。食前投与について新たな注意喚起が不要とする申請者の考えは受入れ可能であるが、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載は、本剤の承認時までに実施された臨床試験では第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験が食前投与で実施され、本剤の有効性及び安全性が検証されている一方、食後投与の成績は非対照の一般薬理試験で得られた成績のみであり、食前投与の成績と比較して有効性に関するエビデンスが不足していることを情報提供するために記載されたものであり、このような承認審査時の経緯を踏まえると、使用成績調査で収

集された情報が、承認審査時のエビデンスの不足を補うとは言い難く、当該情報を根拠に「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載を削除することは受入れられない。また、副作用発現率を比較すると食前投与の方が高いという結果が得られているものの、使用成績調査での安全性解析対象症例の約74%の症例で食前投与されていた実態を考慮すると、積極的に「原則として食前投与」の注意喚起を削除できるほどの根拠はないものとする。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、「用法・用量に関連する使用上の注意」は継続すると述べ、機構はこれを了承した。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、特別調査で収集された症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。なお、妊産婦の症例は収集されなかった。

特別な背景を有する患者について、申請者は以下のように説明した。

小児（15歳未満）：小児は、安全性解析対象症例として2例が収集され、うち1例に副作用が認められた。副作用を発現した1例は、6歳の男児であり、投与開始8日目に下痢を発現した。この副作用は非重篤であり、投与中止後に回復した。下痢を使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載して注意喚起しており、新たな対応は必要ないとする。

高齢者（65歳以上）：高齢者は、安全性解析対象症例として214例、有効性解析対象症例として121例が収集された。高齢者の副作用発現率は21.0%（45/214例）であり、非高齢者（15～64歳）の12.0%（43/358例）に比べて高かった。器官別大分類の胃腸障害及び臨床検査に該当する事象の発現が高齢者で多かったが、「39歳以下」、「40～49歳」、「50～59歳」、「60～69歳」及び「70歳以上」に区分して再検討したところ、有意差は認められず、年齢と副作用発現率にも一定の傾向は認められなかった（「3-2 安全性」の項で前述）。高齢者（65歳以上）の総コレステロール変化率は $-12.6\pm 13.2\%$ であり、非高齢者（15～64歳）の $-11.3\pm 17.9\%$ との間に差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者は、安全性解析対象症例として37例、有効性解析対象症例として26例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は27.0%（10/37例）であり、腎機能障害「無」の患者の14.7%（79/537例）に比べて高かった。腎機能障害「有」の患者において、投与開始から12週間以上経過して発現した副作用は高尿酸血症、肝機能異常、AST増加、ALT増加、血中TG増加、血中クレアチニン増加及び血中CPK増加各1件であり、腎機能に関連する副作用の増加は認められなかった。腎機能障害を有する患者の総コレステロール変化率は $-11.8\pm 13.6\%$ であり、腎機能障害「無」の患者の $-11.8\pm 16.5\%$ との間に差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者は、安全性解析対象症例として93例、有効性解析対象症例として67例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は25.8%（24/93例）であり、肝機能障害「無」の患者の13.5%（65/481例）に比べて高かった。肝機能障害を有する患者では器官別大分類の肝胆道系障害や臨床検査に該当する事象の発現頻度が高かったが、肝機能を有する患者に関しては、既に使用上の注意の「慎重投与」の項に記載して注意喚起していることから、新たな対応は必要ないとする。肝機能障害を有する患者の総コレステロール変化率は $-10.7\pm 23.6\%$ であり、肝機能障害「無」の患者の $-12.1\pm 13.8\%$ との間に差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集され、厚生労働省又は機構に報告された副作用は、111例129件（自発報告80例97件、使用成績調査22例23件、特別調査8例8件、治験²⁾1例1件）であった。

²⁾ 高コレステロール血症の成人患者を対象とし、投与4週後の血清脂質の変化率を指標にコレバインミニ83%とコレバイン顆粒70%の同等性を評価する交叉比較試験

そのうち、再審査期間終了時点における使用上の注意から予測できない副作用は、62例74件であり、主な副作用は、黄疸（重篤1件、非重篤2件）、振戦及び無力症各3件（いずれも非重篤）、脳梗塞（重篤2件）、呼吸困難（重篤1件、非重篤1件）及び閉塞性気道障害各2件（重篤1件、非重篤1件）であった。これらの副作用について、申請者は以下のように説明した。

黄疸3件については、本剤の投与中止後に回復していること等から、本剤との関連を否定できないが、本剤との関連性が明らかではないため、新たな対応は不要と考える。脳梗塞、振戦及び無力症については、いずれも本剤との因果関係が明らかではないことから、今後の情報集積に努めることとし、追加記載は行わない。呼吸困難及び閉塞性気道障害については、本項にて後述する。

再審査期間中に収集された重篤な副作用は肝機能異常8件、肝障害3件、横紋筋融解症5件、腸管閉塞及び血中CPK増加各4件、イレウス2件、体位性めまい1件等であった。転帰は、イレウスを発現した2例のうち1例が死亡、横紋筋融解症を発現した5例のうち1例が不明であったが、その他の症例はいずれも軽快又は回復している。転帰が死亡又は後遺症ありの症例について、申請者は以下のように説明した。

イレウスにより死亡した症例は、本剤投与開始から約2ヵ月後、腹痛を発症し、結腸壊死のために大腸（上下結腸）全摘術が施行され、術後、多臓器不全のために死亡した症例であり、報告医は、大腸壊死の原因がイレウスによるものか特定することができないこと、特発性の腸虚血の可能性があること、薬剤の服用状況の確認ができないこと等から、本剤との因果関係は不明であると評価している。憩室穿孔を発現した症例は、本剤の投与開始から約3ヵ月後、汎性腹膜炎、急性腹症と診断され、直腸憩室穿孔のために手術が実施され、人工肛門が造設された症例であり、報告医は、本剤の副作用の可能性が強いと評価している。憩室穿孔については平成16年1月に「慎重投与」の項に「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。〕」と記載して注意喚起している。閉塞性気道障害を発現した症例は、本剤投与開始の翌日に心肺停止となり、心肺蘇生が実施され、挿管チューブ内に本剤を認めたために本剤による窒息と考えられた症例であり、報告医は、多分関連ありと評価している。また、脳梗塞を発現した症例は、本剤投与開始から約4ヵ月後、脳梗塞と診断され、手のしびれと麻痺が残った症例であり、報告医は、本剤による副作用とは考えにくいと評価している。閉塞性気道障害を発現した症例は、71歳の患者であり、低酸素脳症が後遺症となった。閉塞性気道障害については、呼吸困難及び閉塞性気道障害の報告を受け、平成17年7月に本剤の服用時の注意を「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起している。

機構は、再審査申請後の重篤な副作用及び平成21年12月2日現在の使用上の注意から予測できない副作用について説明した上で、注意喚起等の対応の必要性について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。再審査申請に係るデータロック日である平成17年3月12日以降、平成21年11月30日までに入手した重篤な副作用は10例11件（横紋筋融解症3件、血小板数減少2件、スティーブンス・ジョンソン症候群、小腸出血、出血性腸炎、血中CPK増加、白血球数減少及び急性肝炎各1件）であった。白血球数減少及び血小板数減少を発現した症例は同一の症例で、B型肝炎による肝硬変の急性増悪期に白血球数減少のために易感染性となり、敗血症から播種性血管内凝固症候群を発症して死亡した症例であり、報告医は、本剤との関連性を不明と評価している。白血球数減少は、本剤投与後に発現したことから本剤との関連性を否定することはできないが、肝硬変の急性増悪に伴う血球減少であると考えられる。また、横紋筋融解症及び血中CPK増加は既に使用上の注意の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起しており、その他の副作用についても、本剤との因果関係は明確ではなく、報告数も少ないことから、現時点で新たな対応は必要ないと考えるが、今後も情報の収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

相互作用が疑われた副作用発現症例は、抗パーキンソン剤との併用により振戦が発現した1例、凝固検査異常（トロンボテスト異常低値）が発現した1例及び甲状腺ホルモン製剤との併

用により甲状腺機能低下が発現した1例の計3例であった。これらの相互作用について、申請者は以下のように説明した。

抗パーキンソン剤と併用した症例は、本剤投与3日目に振戦を発現し、投与中止から8日後に回復した症例である。担当医は、本剤投与による抗パーキンソン剤の吸収阻害によりパーキンソン症状が悪化した可能性があるとして評価したが、本剤の投与中止5日後まで症状が消失しておらず、本剤が投与中止後5日間も体内に滞留することは考えにくいから、相互作用による可能性は低いと考える。凝固検査異常（トロンボテスト異常低値）が発現した症例は、本剤投与57日目に凝固検査異常を発現し、投与中止から8日目に回復した症例である。ビタミンKの吸収阻害については承認時より使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考える。甲状腺ホルモン製剤と併用した症例は、本剤投与開始から約1ヵ月後に、甲状腺刺激ホルモンの上昇及び遊離トリヨードサイロニンの低下が認められ、投与中止後の転帰が不明の症例である。本剤投与開始前、長期間にわたり甲状腺ホルモン製剤の用量を増減しながらコントロールされていたこと、本剤投与中止後の転帰が不明であることから、甲状腺機能低下が相互作用により発現したか評価することは困難である。

なお、文献報告として、ウルソデオキシコール酸 (*Int J Clin Pharm Ther* 39;2001:558-560)、シクロスポリン (*移植* 37;2002:12-17)、フルバスタチン (*動脈硬化* 29;2002:51-56) 及びボグリボース (*臨床薬理* 34;2003:257S-258S、「2-4 重点調査項目」の項で前述) の4成分と本剤との相互作用がそれぞれ検討された報告があった。このうちウルソデオキシコール酸との併用の報告については、非併用時に比べて本剤併用時に投与30分後のウルソデオキシコール酸の血中濃度が50%以上低下する報告があったことから、「併用注意」の項にウルソデオキシコール酸を追記したい。

機構は、「併用注意」の項にウルソデオキシコール酸を追記すること及び以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成21年11月30日現在、海外では承認されていない。

再審査期間中及び再審査申請後平成21年11月30日現在まで、本邦において緊急安全性情報、製造の中止、回収・廃棄等の重大な措置はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された、本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（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。）と判断した。

以上