

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

2011年2月

クエストラン[®]粉末44.4%
Questran[®]
コレステラミン製剤

サノフィ・アベンティス株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

謹啓

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社製品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、自主改訂によりクエストラン[®]粉末 44.4%の【使用上の注意】を改訂致しましたのでご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、この改訂内容の一部は医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update) 197 号にも掲載される予定です(3月上旬発行予定)。

謹白

I. 改訂内容

改訂後 (下記_____線部 追記)	改訂前 (下記_____線部 削除)						
【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	【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 3. <u>イオパノ酸を用いて胆嚢・胆管撮影する患者</u> [「3. 相互作用」の項参照]						
3. 相互作用	3. 相互作用 (1) 併用禁忌 (併用しないこと) <table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>イオパノ酸</td><td>イオパノ酸の吸収が阻害され造影能が減弱することがあるので、経口胆嚢造影は本剤が完全に排泄 (約4日) されてから実施すること。</td><td>イオパノ酸の吸収が阻害され造影能が減弱したとの報告がある。</td></tr></tbody></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	イオパノ酸	イオパノ酸の吸収が阻害され造影能が減弱することがあるので、経口胆嚢造影は本剤が完全に排泄 (約4日) されてから実施すること。	イオパノ酸の吸収が阻害され造影能が減弱したとの報告がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
イオパノ酸	イオパノ酸の吸収が阻害され造影能が減弱することがあるので、経口胆嚢造影は本剤が完全に排泄 (約4日) されてから実施すること。	イオパノ酸の吸収が阻害され造影能が減弱したとの報告がある。					

改訂後（下記_____線部 追記）	改訂前（下記_____線部 削除）																																			
<p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">（以上省略）</td> </tr> <tr> <td>フルバスタチン ナトリウム等</td> <td>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。</td> <td rowspan="3">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。</td> </tr> <tr> <td>エゼチミブ</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>ケノデオキシコール酸</td> <td>ケノデオキシコール酸の作用を減弱するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>アカルボース</td> <td>アカルボースの作用に影響を及ぼすおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">（以下省略）</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	（以上省略）			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。	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。	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。	（以下省略）			<p>3. 相互作用 (2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">（以上省略）</td> </tr> <tr> <td>フルバスタチン ナトリウム等</td> <td>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。</td> <td rowspan="3">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。</td> </tr> <tr> <td>ケノデオキシコール酸 プロシラリジン</td> <td>これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。</td> </tr> <tr> <td>アカルボース</td> <td>アカルボースの作用に影響を及ぼすおそれがある。</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">（以下省略）</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	（以上省略）			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。	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。	ケノデオキシコール酸 プロシラリジン	これらの薬剤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。	（以下省略）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																		
（以上省略）																																				
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。	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。																																		
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。																																		
（以下省略）																																				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																		
（以上省略）																																				
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。	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。																																		
ケノデオキシコール酸 プロシラリジン	これらの薬剤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。																																			
（以下省略）																																				
<p>4. 副作用 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）、AI-P上昇1.7%（21/1265）であった（再審査終了時）。</p> <p>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（再審査申請時）。</p>	<p>4. 副作用 副作用の概要（再審査終了時までの集計） 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%）、AST(GOT)上昇4.2%（58/1378）、ALT(GPT)上昇6.2%（85/1369）、AI-P上昇1.7%（21/1265）であった。</p>																																			

改訂後（下記_____線部 追記）

改訂前（下記_____線部 削除）

4. 副作用

(2) 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、AI-P 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇、 <u>肝機能異常</u>	
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。

4. 副作用

(2) 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、AI-P 上昇、LDH 上昇、総ビリルビン上昇	<u>肝機能異常</u>
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。

II. 改訂理由

1. 「禁忌」及び「相互作用（併用禁忌）」の項

イオパノ酸の販売中止に伴い同成分を削除しました。

2. 「相互作用（併用注意）」の項

プロスシラリジンの販売中止に伴い同成分を削除しました。

3. 「相互作用（併用注意）」の項

エゼチミブ（ゼチーア錠 10mg）の添付文書の「相互作用（併用注意）」の項に、コレステラミンによる影響を検討した試験結果に基づき本剤が記載されていることから、整合性を図ることとしました。

4. 「副作用（副作用の概要）」の項

「レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去」の再審査申請時までの集計結果に基づき、副作用の概要を効能別に記載しました。

5. 「副作用（その他の副作用）」の項

「レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去」の再審査申請時までの結果に基づき、副作用発現頻度の集計を行いました。これをうけて、肝機能異常の頻度区分を変更しました。

改訂添付文書在中製品の製造番号、出荷時期につきましては、追ってご案内させていただきますので、何卒ご了承くださいませようお願い申し上げます。

クエストラン粉末44.4% 改訂後の【使用上の注意】全文

【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

〈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、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。
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 0.02 µg/mL 以上であった場合、本剤の投与を継続すること。

【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 [「5. 高齢者への投与」の項参照]

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。

〈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。（「3. 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。

3. 相互作用

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 サラブスルファピリジン 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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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。
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。

4. 副作用

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)、AI-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(再審査申請時)。

(1)重大な副作用

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。

(2)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、休業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、AI-P上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、 <u>肝機能異常</u>	
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業を考慮し、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。

5. 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。

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。[使用経験が少ない。]

8. 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。

(下線部が今回の改訂箇所です。)