

貯法：室温保存

有効期間：36箇月

高脂血症治療剤

日本薬局方 プロブコール錠

承認番号 21800AMX10284

販売開始 1985年2月

処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

ロレルコ[®]錠 250mgLorelco[®] tablets 250mg

XD17X2B13

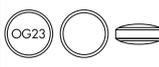
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な心室性不整脈(多源性心室性期外収縮の多発)のある患者[より重篤な心室性不整脈(Torsade de pointes)を起こすおそれがある。]
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	有効成分	添加剤
ロレルコ錠 250mg	1錠中 プロブコール 250mg	結晶セルロース、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、ポリソルベート80、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、クロスカルメロースナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別 コード
ロレルコ錠 250mg	白色～微黄 白色のフィルムコーティング錠		11.2	4.6	約400	OG23

4. 効能又は効果

高脂血症(家族性高コレステロール血症、黄色腫を含む。)

5. 効能又は効果に関する注意

適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症(家族性高コレステロール血症、黄色腫を含む)であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。本剤はコレステロール値の異常を主とした高脂血症によく反応する。

6. 用法及び用量

通常、成人にはプロブコールとして1日量500mgを2回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、家族性高コレステロール血症の場合は、プロブコールとして1日量1,000mgまで増量することができる。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、さら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。
- 8.3 本剤の投与により心電図上QT延長、心室性不整脈の報告があるので、本剤投与中は定期的に心電図を測定することが望ましい。

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 心筋梗塞の新鮮例及びうっ血性心不全のある患者
心室性不整脈を起こすおそれがある。
- 9.1.2 心室性不整脈のある患者(重篤な心室性不整脈(多源性心室性期外収縮の多発)のある患者を除く)
より重篤な心室性不整脈(Torsade de pointes)を起こすおそれがある。

9.1.3 QT延長を起こしやすい患者(先天性QT延長症候群、低カリウム血症等)

心室性不整脈を起こすおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.3参照]

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。動物実験(ラット、ウサギ)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

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

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

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
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が減弱するおそれがある。	機序は不明であるが、シクロスポリンの血中濃度が低下したとの報告がある。
クロフィブラート	HDL-コレステロールが著しく低下したとの報告がある。	機序は不明である。

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 心室性不整脈(Torsade de pointes)、失神(いずれも頻度不明)
著明なQT延長に伴う心室性不整脈(Torsade de pointes)、失神があらわれることがある。
- 11.1.2 消化管出血、末梢神経炎(いずれも頻度不明)
- 11.1.3 横紋筋融解症(頻度不明)
筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
心臓			QT延長
過敏症	発疹、そう痒		
血液	白血球減少、血小板減少等		貧血
精神神経系	めまい等	頭痛等	
消化器	下痢・軟便、嘔気・嘔吐、食欲不振、腹痛、胸やけ、腹部膨満感等		
肝臓	AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、LDH上昇		
腎臓	BUN上昇		
筋肉	CK上昇		
その他	倦怠感、尿酸上昇、空腹時血糖上昇		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ビーグル犬で死亡例がみられており、心筋のアドレナリンに対する感受性が本剤投与により亢進したことによる種特異的な現象と報告されている¹⁾。

15.2.2 赤毛ザルにおいて、異常な高脂肪・高コレステロール食と本剤の同時投与で死亡例が報告されている。正常食では8年間投与でも死亡例は認められていない²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性12例にプロブコール250mgを食後単回経口投与した時の血中濃度は、投与後18時間で最高値(約5 μ g/mL)に達し、生物学的半減期は約56時間であった³⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人男性6例に1日750mg(250mg \times 3回)、10日間反復経口投与した時、投与開始後192時間で血中濃度は最高値(12 μ g/mL)に達し、最終投与後の生物学的半減期は98時間であった⁴⁾。患者にプロブコール1日1,000mg、2年間反復経口投与した時の定常状態の血漿中濃度は11~76 μ g/mLを示し、最終投与1箇月後に血漿中濃度は定常状態の50%に減少した⁵⁾(外国人データ)。

16.3 分布

ラットに¹⁴C-プロブコールを経口投与した時、ほぼ全身に分布し、単回投与(100mg/kg)の場合、肝、副腎、褐色脂肪に血漿中濃度の3~10倍、また、反復投与(100mg/kg、1日1回、21日間)の場合、褐色脂肪、副腎、肝、脂肪に血漿中濃度の10~46倍移行したが、中枢、生殖腺、眼への移行は少なく(単回投与で血漿中濃度の1/7~1/20、反復投与で同じく1~1/2)、各組織からの消失は緩慢で蓄積性が示唆された。イヌやサルでもほぼ同様の分布を示した。

16.4 代謝

健康成人男性に¹⁴C-プロブコールを経口投与した時、血漿中及び糞中の放射活性の大部分は未変化体であるが、尿中に代謝産物ジフェノキノンなどが認められた⁶⁾(外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人男性に¹⁴C-プロブコールを経口投与した時、0~96時間で糞中に投与量の84%、尿中には1.9%が排泄された⁶⁾(外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

高脂血症患者を対象に実施した二重盲検比較試験(16週投与)において、平均15%の血清総コレステロール低下が認められた。また、二重盲検比較試験を含む短期投与試験(8~16週投与)において、血清総コレステロールが10%以上低下した症例は1日量500mg投与群で53.7%(109/203例)、750mg投与群で65.1%(358/550例)であった。トリグリセライドは全体として低下するが、個人差が大きく、20%以上低下した症例は1日量500mg投与群で30%(61/203例)、750mg投与群で41%(223/550例)であった。リン脂質は血清総コレステロールに並行して低下した。

17.1.2 国内長期投与試験

高脂血症患者を対象に実施した長期投与(6箇月~2年)265例において、投与開始1箇月後に血清総コレステロールが平均15%低下し、以後も16~19%の範囲で安定した効果を維持した。また、そのうち、家族性高コレステロール血症患者(93例)では、2年間にわたり15~18%の低下率で推移した。高脂血症に伴う黄色腫を有する患者において、本剤1日1,000mg(1~2年)又は1日750~1,000mg(2年)を投与した時、それぞれ66.7%(8/12例)及び65.4%(17/26例)に黄色腫の退縮が認められた^{7,8)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

血清総コレステロール低下の作用機序としては、LDL(低比重リポ蛋白)の異化率亢進作用、コレステロールの胆汁中への異化排泄促進作用及びコレステロール合成の初期段階の阻害作用が想定されている^{9,10)}。(食事性コレステロールの吸収阻害作用はほとんどないか、極めて弱いものと考えられる。)

黄色腫退縮及び動脈硬化退縮の作用機序としては、血清総コレステロール低下作用、HDLを介する末梢組織より肝臓へのコレステロール逆転送の促進作用及びLDLの酸化を抑制することによるマクロファージの泡沫化抑制作用が考えられている^{11,12)}。

18.2 血清脂質低下作用

ヒト血清総コレステロールを有意に低下させた。その低下率は16~19%で、長期投与に際しても安定した効果を維持した。トリグリセライドについても低下傾向を示すが、個人差が大きく、また、リン脂質は血清総コレステロールと並行して低下した^{13,14)}。

18.3 家族性高コレステロール血症に対する脂質低下作用

WHHL-ウサギ(ヒト家族性高コレステロール血症のモデル動物)並びにヒトの家族性高コレステロール血症においても血清総コレステロールを15~18%低下させた^{7,8)}。

18.4 黄色腫退縮効果

高脂血症にしばしば随伴する臃、眼瞼、皮膚などの黄色腫に対し、軟化、縮小、消失などの退縮効果を示した。

18.5 動脈硬化に対する退縮(リグレーション)効果

高コレステロール食にて飼育したウサギの大動脈弓及び胸部大動脈の粥腫病変を有意に抑制し、また、赤毛ザルに高コレステロール食を投与して発生させた動脈硬化病変の退縮作用を示した^{15,16)}。また、本剤を投与した高コレステロール血症のヒトを56箇月追跡調査した結果、冠動脈性心疾患の新規の発症を抑制することが認められた¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プロブコール[Probuco] (JAN)]

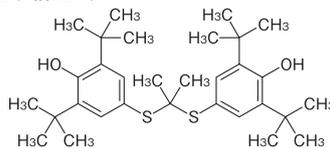
化学名：4,4'-[Propan-2,2-diylbis(sulfandiyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol]

分子式：C₃₁H₄₈O₂S₂

分子量：516.84

性状：白色の結晶性の粉末である。テトラヒドロフランに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に淡黄色となる。

化学構造式：



融点：125~128℃

22. 包装

PTP：100錠(10錠 \times 10)

23. 主要文献

- 1) Molello, J. A. : 社内資料(イヌにおける慢性毒性試験). 1971.
- 2) Molello, J. A. : 社内資料(サルにおける慢性毒性試験). 1978.
- 3) 小富正昭 ほか : 社内資料(ヒトにおける単回投与時の血漿中濃度). 1981.
- 4) 近藤和雄 ほか : 動脈硬化. 1983 ; 10(6) : 1103-1106.
- 5) Huwel, P. A. et al. : 社内資料(ヒトにおける2年間投与時の血漿中濃度). 1973.
- 6) Taylor, H. L. : 社内資料(ヒトにおける吸収、代謝、排泄). 1971.
- 7) 渡辺 彰 ほか : 動脈硬化. 1983 ; 11(3) : 597-602.
- 8) Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis. 1983 ; 48(2) : 157-166.
- 9) Tomikawa, M. et al. : Atherosclerosis. 1981 ; 40(2) : 101-113.
- 10) 俵 克彦 ほか : 動脈硬化. 1983 ; 10(6) : 1119-1124.
- 11) Matsuzawa, Y. et al. : Am J Cardiol. 1988 ; 62(3) : 66B-72B.
- 12) Parthasarathy, S. et al. : J Clin Invest. 1986 ; 77(2) : 641-644.

- 13) 大島研三 ほか：医学のあゆみ. 1983；125(6)：588-602.
- 14) 秦 葭哉 ほか：老年医学. 1982；20(4)：683-695.
- 15) Kritchevsky, D. et al.：Proc Soc Exp Biol Med. 1971；136(4)：1216-1221.
- 16) Wissler, R. W. et al.：Appl Pathol. 1983；1(2)：89-96.
- 17) Miettinen, T. A. et al.：Lancet. 1981；II(8244)：478.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 大塚製薬株式会社
Otsuka 東京都千代田区神田司町2-9