

高脂血症治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 プロブコール錠

*プロブコール錠250mg「サワイ」

PROBUCOL

日本標準商品分類番号
872189

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

*承認番号	22700AMX00049000
薬価収載	2015年6月
販売開始	1992年7月

※注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

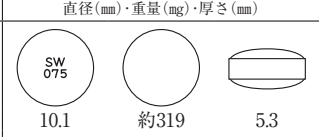
- 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 重篤な心室性不整脈(多源性心室性期外収縮の多発)のある患者〔より重篤な心室性不整脈(torsades de pointes)を起こすおそれがある。〕
- 3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

組成

プロブコール錠250mg「サワイ」は、1錠中に日局プロブコール250mgを含有する。
添加物として、カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、サラシミツロウ、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースを含有する。

製剤の性状

剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	性状
フィルムコーティング錠	 10.1 約319 5.3 〔識別コード：SW 075〕	白色～微黄白色

【効能・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。)

【用法・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。

【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) 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。〕
- 2) 心室性不整脈のある患者(「禁忌」の項参照)
- 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。〕

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。
 - (1) 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。
 - (2) 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。

- (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。
- 2) 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。

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
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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用(頻度不明)

- (1) 心室性不整脈(torsades de pointes)、失神：著明なQT延長に伴う心室性不整脈(torsades de pointes)、失神があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 消化管出血、末梢神経炎：消化管出血、末梢神経炎があらわれたとの報告がある。
- (3) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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ので、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	頻度不明
心臓 ^{注)}	QT延長等
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒等
血液	貧血、白血球減少、血小板減少等
精神神経系	めまい、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(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇等
腎臓	BUN上昇等
筋肉	CK(CPK)上昇等
その他	尿酸上昇、空腹時血糖上昇、倦怠感

注)このような場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時: 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報告されている)

9. その他の注意

動物実験において、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。
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群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。

【薬物動態】

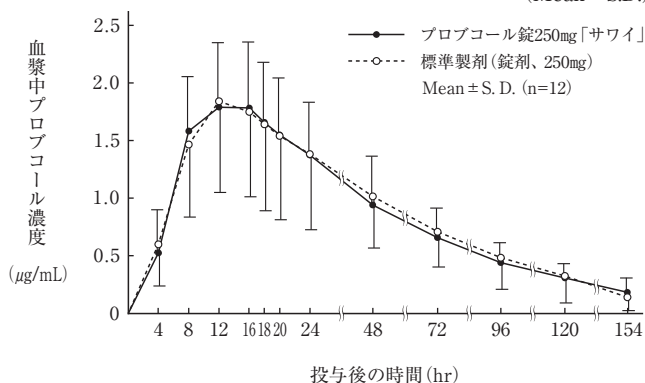
生物学的同等性試験

プロブコール錠250mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(プロブコールとして250mg)食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中プロブコール濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-154hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
プロブコール錠250mg「サワイ」	1.84±0.56	12.3±2.7	46.8±14.0	109.23±37.93
標準製剤(錠剤、250mg)	1.88±0.80	12.7±2.9	40.1±13.8	112.99±51.91

(Mean±S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、 C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【薬効薬理】

1. LDL-コレステロールの酸化変性を抑え、マクロファージの泡沫細胞化を抑制して、抗動脈硬化作用を示す。
2. LDL-コレステロールを著明に低下させる。
3. 臨床的に高脂血症に伴う黄色腫の退縮効果が認められ、又家族性高コレステロール血症患者ではヘテロ接合体性の患者のみならずホモ接合体性の患者でも有効である。
4. 作用機序は、肝でのコレステロール生合成の抑制、コレステロールの胆汁酸への異化排泄促進等が考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: プロブコール(Probucole)

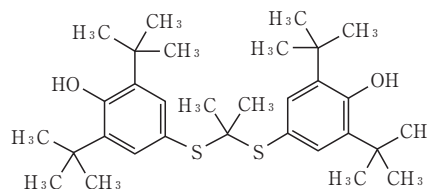
化学名: 4,4'-[Propan-2,2-diylbis(sulfandiyl)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)phenol]

分子式: $C_{31}H_{48}O_2S_2$

分子量: 516.84

融点: 125~128°C

構造式:



性状: プロブコールは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。

【取扱い上の注意】

- 安定性試験
PTP包装したものをを用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。²⁾

**【包装】

PTP: 100錠(10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

- 1) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]
- 2) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL: 0120-381-999 FAX: 06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K11 A170902