

処方箋医薬品*

日本標準商品分類番号

872189

貯法	錠・細粒(H.S.):室温保存 細粒(バラ):室温、遮光保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

高脂血症治療剤

日本薬局方 プロブコール錠
シンレスタール®錠250mg
日本薬局方 プロブコール細粒
シンレスタール®細粒50%
SINLESTAL® Tablets 250mg, Fine Granules 50%

	錠250mg	細粒50%
承認番号	22000AMX02233	21400AMZ00140
薬価収載	2008年12月	2002年7月
販売開始	2008年12月	2002年9月
再審査結果	1993年9月	1993年9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)

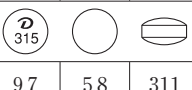
【組成・性状】

1. 組成

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
シンレスタール錠250mg	プロブコール(日局) 250mg	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、ポリソルベート80、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、ジメチルポリシロキサン、二酸化ケイ素、カルナウバロウ
シンレスタール細粒50%	プロブコール(日局) 500mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、トウモロコシデンプン、ポリソルベート80

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
シンレスタール錠250mg	フィルムコーティング錠	白色～微黄白色		9.7	5.8	311
			315			
シンレスタール細粒50%	細粒	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(2錠又は細粒50%:1g)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(4錠又は細粒50%:2g)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。	機序は明らかではないが、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

承認前の調査1,453例中報告された副作用は5.5%(80例)で、主な副作用は下痢1.2%(17件)、腹痛0.9%(14件)、嘔気・嘔吐0.6%(8件)、食欲不振0.5%(7件)等の消化器症状、発疹0.7%(9件)等の皮膚症状であった。

承認後の使用成績調査6,002例中報告された副作用は2.7%(160例)で、主な副作用は下痢0.5%(31件)、腹痛0.2%(13件)、嘔気0.2%(12件)、食欲不振0.2%(10件)等の消化器症状、発疹0.3%(22件)、そう痒0.2%(10件)等の皮膚症状であった。

承認前後の調査における長期投与407例においても副作用の種類、頻度、程度に変化は認められなかった。

(1) 重大な副作用(頻度不明^(注))

- 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

下記の副作用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必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満
心臓		QT延長
過敏症	発疹、そう痒等	
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
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、 ALP上昇、LDH上昇等	
腎臓	BUN上昇等	
筋肉	CK(CPK)上昇	
その他	尿酸上昇、空腹時血糖上昇	倦怠感

注) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

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)で乳汁中に移行することが報告されている。]

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】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人にプロブコール250mgを食後単回経口投与した場合の血漿中濃度は、投与後18時間で最高値(約5 µg/mL)に達し、生物学的半減期は50～62時間であった。

また、1日750mg、10日間連続経口投与では、投与開始後192時間で血漿中濃度は最高に達し(12 µg/mL)、生物学的半減期は98時間であった。

2. 分布

参考(動物実験)

ラットに¹⁴C-プロブコールを経口投与した場合、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)した場合、褐色脂肪、副腎、肝、脂肪に血漿中濃度の10～46倍移行した。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、反復投与で血漿中濃度の1～1/2)、反復投与では組織からの消失はやや緩慢であった。イヌやサルでもほぼ同様の分布を示した。

3. 代謝

参考(海外データ)

健康成人に¹⁴C-プロブコールを経口投与した場合、尿中に代謝物ジフェノキノン体等が認められたが、血漿中及び糞中ではほとんどが未変化体であった。

4. 排泄

参考(海外データ)

健康成人に¹⁴C-プロブコールを経口投与した場合、96時間までに糞中へ投与量の84%、尿中へ1.9%が排泄された。

【臨床成績】

国内で実施した二重盲検比較試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 血清脂質低下作用

国内で実施したプロブコール16週投与の二重盲検比較試験において1日量750mg投与群及び500mg投与群ともに平均15%の血清総コレステロール低下効果が認められている。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、リン脂質は血清総コレステロールに並行して低下する。

	500mg投与群	750mg投与群
血清総コレステロール 10%以上低下	65% (53/81例)	66% (159/241例)
トリグリセライド 20%以上低下	30% (24/81例)	46% (110/241例)

長期投与(1～2年)265例では、投与開始1か月後に血清総コレステロールを平均15%低下させ、以後24か月まで16～19%の範囲で安定した低下効果を維持している²⁾。

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%の低下率で推移している³⁾⁴⁾。

2. 黄色腫退縮効果³⁾⁴⁾

高脂血症に伴う黄色腫38例につき、本剤1日1,000mg、1～2年投与により、66%(25/38例)に退縮を認めている。

【薬効薬理】

1. 血清脂質低下作用

高脂血症患者の血清総コレステロールを特異的に、有意に低下させる。その低下率は平均15～20%で、長期投与に際しても安定した低下効果を維持する。

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させる⁵⁾⁶⁾。

2. 家族性高コレステロール血症に対する脂質低下作用

遺伝性高脂血症動物(ウサギ)ならびに家族性高コレステロール血症に対し、特に血清総コレステロールを10～19%低下させる³⁾⁴⁾。

3. 黄色腫退縮効果

高脂血症にしばしば随伴する腫、眼瞼、皮膚等の黄色腫に対し、軟化、縮小、消失等の退縮効果を示す³⁾⁴⁾。

4. 動脈硬化に対する退縮(リグレーション)効果

ウサギの実験で大動脈弓及び胸部大動脈の粥腫発生の有意な軽減が認められ⁷⁾、サルにおける動脈硬化実験で、その退縮(リグレーション)効果が認められている⁸⁾。また、冠動脈性心疾患(CHD)の新規発症を抑制することが示唆されている⁹⁾。

5. 作用機序

血清総コレステロール低下の作用機序は、コレステロールの胆汁中への異化排泄促進作用が主で、また、コレステロール合成の初期段階の抑制作用を有する¹⁰⁾¹¹⁾。

黄色腫退縮ならびに動脈硬化退縮の作用機序は、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の酸化抑制にもとづくマクロファージの泡沫化抑制作用が考えられている^{12)～14)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

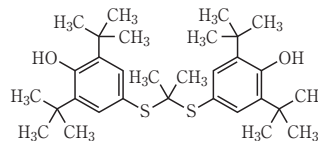
一般名：プロブコール(Probucol)

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

構造式：



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。

融点：125～128℃

【 包 装 】

シンレスターール錠250mg

(バラ)500錠

(PTP)100錠 500錠 700錠 1,000錠
(14錠×50)

シンレスターール細粒50%

(バラ)500g

(H.S.) 0.5g×600

【主 要 文 献】

- 1) 近藤和雄ほか：動脈硬化 1983;10(6):1103-1106
- 2) 泉 寛治ほか：動脈硬化 1984;12(4):973-984
- 3) Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis 1983;48(2):157-166
- 4) 渡辺 彰ほか：動脈硬化 1983;11(3):597-602
- 5) 大島研三ほか：医学のあゆみ 1983;125(6):588-602
- 6) 秦 葭哉ほか：老年医学 1982;20(4):683-695
- 7) Kritchevsky, D. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1971;136(4):1216-1221
- 8) Wissler, R. W. et al. : Appl. Pathol. 1983;1(2):89-96
- 9) Miettinen, T. A. et al. : Lancet 1981;2(8244):478-479
- 10) Tomikawa, M. et al. : Atherosclerosis 1981;40(2):101-113
- 11) 俵 克彦ほか：動脈硬化 1983;10(6):1119-1124
- 12) Matsuzawa, Y. et al. : Am. J. Cardiol. 1988;62(3):66B-72B
- 13) Parthasarathy, S. et al. : J. Clin. Invest. 1986;77(2):641-644
- 14) Kita, T. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987;84(16):5928-5931

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

alfresa
製造販売元 アルフレッサファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号