

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

高脂血症治療剤  
日本薬局方 プロブコール錠

処方箋医薬品 **ロレルコ<sup>®</sup>錠 250<sup>mg</sup>**  
Lorelco<sup>®</sup> tablets 250<sup>mg</sup>

剤形	ロレルコ錠 250mg：フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ロレルコ錠 250mg：1錠中プロブコール 250mg
一般名	和名：プロブコール（JAN）
	洋名：ProbucoI（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：ロレルコ錠 250mg：2006年2月10日（販売名変更による）
	薬価基準収載年月日：ロレルコ錠 250mg：2006年6月9日（販売名変更による）
	発売年月日：ロレルコ錠 250mg：1985年2月4日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報 担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-717-1414 <a href="http://www.otuska.co.jp/medical/">http://www.otuska.co.jp/medical/</a>

本 I F は 2019 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。  
ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完すると IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 2
2. 一般名..... 2
3. 構造式又は示性式..... 2
4. 分子式及び分子量..... 2
5. 化学名（命名法）..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 2
7. CAS 登録番号..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 3
3. 有効成分の確認試験法..... 4
4. 有効成分の定量法..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 5
2. 製剤の組成..... 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 5
4. 製剤の各種条件下における安定性..... 5
5. 調製法及び溶解後の安定性..... 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 6
7. 溶出性..... 6
8. 生物学的試験法..... 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 6
10. 製剤中の有効成分の定量法..... 6
11. 力価..... 6
12. 混入する可能性のある夾雑物..... 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..... 6
14. その他..... 6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 7
2. 用法及び用量..... 7
3. 臨床成績..... 7

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 9

2. 薬理作用	9
---------	---

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	18
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 吸収	20
4. 分布	20
5. 代謝	21
6. 排泄	21
7. トランスポーターに関する情報	22
8. 透析等による除去率	22

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 相互作用	24
8. 副作用	25
9. 高齢者への投与	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
11. 小児等への投与	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
13. 過量投与	34
14. 適用上の注意	34
15. その他の注意	34
16. その他	34

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
2. 毒性試験	35

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	37
7. 容器の材質	37
8. 同一成分・同効薬	37
9. 国際誕生年月日	37

10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	38
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	38
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
14. 再審査期間	38
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16. 各種コード	38
17. 保険給付上の注意	38

## **XI. 文献**

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	40

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41

## **XIII. 備考**

その他の関連資料	42
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ロレルコの有効成分であるプロブコールは、米国コンソリデーション・コール社にて抗酸化剤として合成され、その後米国ダウ・ケミカル社により研究開発されたビスフェノール系化合物で、抗酸化作用及び血清総コレステロールの特異的な低下作用を有している。1968年より米国にて臨床試験を開始し、1977年FDAの承認を得て上市された。日本においては、ダウ・ケミカル日本、大塚製薬及び第一製薬により共同開発を開始した。非臨床試験で安全性を確認した後、1979年より臨床試験を開始し、1984年承認、翌1985年発売となった。その後1993年に再審査を終了した。2006年6月には医療事故防止対策の一環として販売名を変更した。また、2009年10月には有効成分のプロブコールが第十五改正日本薬局方（第二追補版）に、2011年4月には製剤のプロブコール錠と細粒が第十六改正日本薬局方に記載された。

なお、ロレルコ細粒50%は販売を中止し、2017年3月31日に経過措置期間が終了したため、薬価基準から削除された。

1984年10月	ロレルコ、ロレルコ細粒 承認
1985年 2月	ロレルコ、ロレルコ細粒 発売
1993年 9月	再審査結果通知（効能・効果、用法・用量に変更なし）
2006年 2月	ロレルコの販売名をロレルコ錠250mgに変更*
2006年 2月	ロレルコ細粒の販売名をロレルコ細粒50%に変更*
	*：平成12年9月19日付 医薬発第935号 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名変更の承認
2009年10月	有効成分プロブコールが日本薬局方に記載
2011年 4月	製剤プロブコール錠及びプロブコール細粒が日本薬局方に記載
2017年 3月	ロレルコ細粒50% 経過措置期間終了

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 血清総コレステロール低下作用（16～19%）を示し、長期にわたり安定した効果を示す。
- (2) 家族性高コレステロール血症に対しても15～18%の血清総コレステロール低下作用を示す。
- (3) 高脂血症に伴う黄色腫の退縮効果が認められている。
- (4) リポ蛋白質分中、LDL-コレステロールの低下作用を示す。
- (5) コレステロール低下機序としては、コレステロールの胆汁酸への異化排泄促進作用（11頁参照）、肝でのコレステロール生合成抑制作用（11頁参照）が報告されている。また、LDLレセプターを介さないコレステロール取り込み促進作用（15頁参照）が報告されている。
- (6) LDLの酸化を抑制することによりマクロファージの泡沫化抑制作用を示す（13頁参照）。
- (7) HDLを介するコレステロールの逆転送促進作用が認められている（12頁参照）。
- (8) 副作用発現症例率は2.07%（139/6,705例）で、主な副作用として、下痢・軟便、嘔気・嘔吐などの消化器症状（1.10%）、発疹、そう痒等の皮膚症状（0.30%）であった（承認時及び再審査終了時）。重大な副作用として、心室性不整脈（torsades de pointes）、失神、消化管出血、末梢神経炎、横紋筋融解症の報告がある。

## II. 名称に関する項目

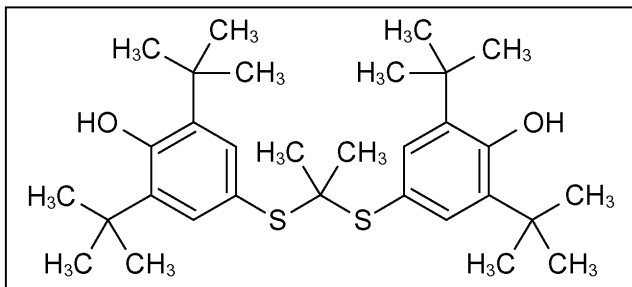
### 1. 販売名

- (1) 和名  
ロレルコ錠 250mg
- (2) 洋名  
Lorelco tablets 250mg
- (3) 名称の由来  
lowered elevated cholesterol

### 2. 一般名

- (1) 和名（命名法）  
プロブコール（JAN）
- (2) 洋名（命名法）  
Probucol（JAN、INN）
- (3) ステム  
該当しない

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>  
分子量：516.84

### 5. 化学名（命名法）

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-009（治験番号）

### 7. CAS登録番号

23288-49-5



## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。光によって徐々に淡黄色となる。

#### (2) 溶解性

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。

溶 媒	プロブコール 1g を 溶かす量 (mL)
テトラヒドロフラン	0.8
エタノール (99.5)	9
メタノール	20
水	10,000 以上

測定温度：21℃

#### (3) 吸湿性

相対湿度 87%においてもその含水率は 0.2%弱であり、吸湿性は非常に低い。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：125～128℃

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa：約 13.5

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

施光性：なし

吸光度： $E_{1\%}^{1\text{cm}}$  (242nm) ; 415～450

(乾燥後、7.5mg、メタノール、1,000mL)

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	室 温	褐色透明ガラス瓶 (密栓)	36箇月	変化なし
加速試験	40℃ 75% RH		3箇月	
			2箇月	
苛酷試験	温度	50℃	1箇月	変化なし
	湿度	25℃ 75% RH	3箇月	変化なし
	光	室内散光 500 lx		
		褐色透明ガラス瓶 (密栓)		
光	日 照 灯 2,500 lx	ガラスシャーレ (開放)	10日	外観の変色及びにおいの変化 がみられた以外は変化なし

測定項目：性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、紫外吸収スペクトル、含量

3. 有効成分の確認試験法

日局「プロブコール」による。

4. 有効成分の定量法




日局「プロブコール」による。

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

〔剤形の性状及び識別コード〕

販売名	区 別	表面	裏面	側 面	外観・色調	識別コード
ロレルコ錠 250mg	フィルムコー ティング錠				白色～ 微黄白色	OG23
直径：11.1mm、厚さ：4.5mm、重量：約 400mg						

## (2) 製剤の物性

ロレルコ錠 250mg

崩壊性：日本薬局方一般試験法 崩壊試験法 (2) に適合する。

## (3) 識別コード

ロレルコ錠 250mg : OG23

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

ロレルコ錠 250mg : 1 錠中プロブコール 250mg

## (2) 添加物

ロレルコ錠 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) その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

〔各種条件下におけるロレルコ錠250mgの安定性〕

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	室温	PTP、プラスチックボトル入	36箇月	変化なし	
加速試験	40℃ 75%RH	PTP	12箇月		
		ポリエチレン瓶	6箇月		
苛酷試験	湿度	25℃ 60%RH	PTP		36箇月
	温度	50℃	PTP、プラスチックボトル入		2箇月
	湿度	25℃ 75%RH	シャーレ開放		1箇月
	光	室内散光 約 500 lx	PTP、プラスチックボトル入		3箇月
	光	キセノンランプ照射 約 5 langley/h	PTP		150時間

測定項目：性状、紫外吸収スペクトル、水分、崩壊試験、分解物、含量等

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

該当資料なし

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ロレルコ錠250mg：日局「プロブコール錠」による。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

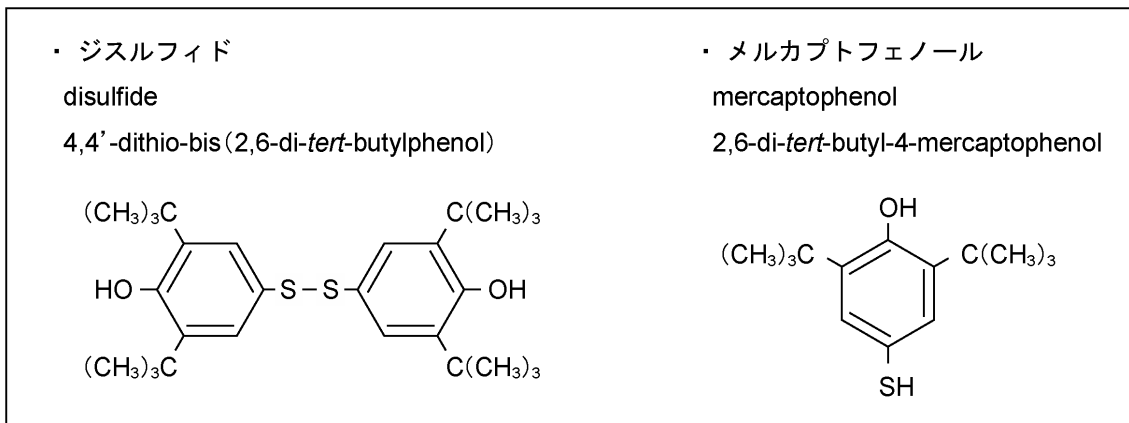
ロレルコ錠250mg：日局「プロブコール錠」による。

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬（溶液）を酸で強制分解した場合以下の分解物が認められたが、製品では認められなかった。



## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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。）

### 2. 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。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

##### ① 血清脂質

国内で実施したプロブコールの短期投与試験（8～16週、二重盲検試験を含む）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ている。そのうち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、20%以上低下した症例は750mg 41%（223/550例）、500mg 30%（61/203例）である。

リン脂質は血清総コレステロールに並行して低下する。長期投与（6カ月～2年）265例では、投与開始1カ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ている。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。

##### ② 黄色腫<sup>1,2)</sup>

本剤1日1,000mg、1～2年投与により66.7%（8/12例）、本剤1日750～1,000mg、2年投与により65.4%（17/26例）に黄色腫の退縮が認められた。

渡辺 彰ほか：動脈硬化，**11**(3)，597-602，1983

Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis, **48**, 157-166, 1983

#### (3) 臨床薬理試験

##### ① 単回投与試験<sup>3)</sup>

健康成人男子6例を対象に、250mg単回投与を行った。その結果、本剤に起因すると思われる自覚症状、他覚所見ないし臨床検査値異常は認められなかった。

中村治雄ほか：Prog. Med., **3**, 565-576, 1983

##### ② 反復投与試験<sup>3)</sup>

健康成人男子6例ないし5例を対象に、1回250mgを1日3回、1日間もしくは10日間投与及び1回500mgを1日3回、3日間投与を行った。その結果、本剤に起因すると思われる自覚症状、他覚所見ないし臨床検査値異常は認められなかった。

中村治雄ほか：Prog. Med., **3**, 565-576, 1983

#### (4) 探索的試験

高脂血症患者を対象に、用量検討のための第II相臨床試験を250、500、750及び1,500mgの4用量にて実施した。血清総コレステロール、トリグリセライドの改善度についてみると、血清総コレステロールに対する効果が著明でしかも用量依存性の効果がみられたが、トリグリセライドについては血清総コレステロールに比し効果が低く用量依存性も認められなかった。以上の成績より、1日投与量は血清総コレステロールを10%以上低下させる500mg以上が適当であると判断された<sup>4)</sup>。

高脂血症患者を対象として、1日投与量750mg、1,000mgの2用量16週間投与による用量検討を封筒法により実施した。その結果、750mg投与群が血清総コレステロールに対する効果が著明で1,000mg

群に比べ若干大きかったが、両群間に有意差は認められなかった。また、安全性においては、750mg投与群が優れることより、1日用量750mgが1,000mgより適当であると判断された<sup>5~8)</sup>。

大島研三ほか：医学のあゆみ，**125**(6)，588-602，1983

秦 葭哉ほか：Geriat. Med.，**20**(4)，683-695，1982

秦 葭哉ほか：動脈硬化，**10**(6)，1143-1150，1983

秦 葭哉ほか：医学と薬学，**9**(1)，255-277，1983

秦 葭哉ほか：医学と薬学，**9**(1)，1593-1606，1983

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

4種類の対照薬を用いて実施した二重盲検比較試験（823症例）において、その有用性が確認された<sup>9~13)</sup>。

八杉忠男ほか：臨床医薬，**5**(6)，1291-1301，1989

秦 葭哉ほか：Geriat. Med.，**21**(3)，517-540，1983

秦 葭哉ほか：Geriat. Med.，**21**(5)，861-881，1983

秦 葭哉ほか：Geriat. Med.，**21**(7)，1297-1314，1983

国府達郎ほか：Geriat. Med.，**21**(9)，1687-1706，1983

3) 安全性試験

高脂血症患者65症例に対して長期投与試験（1年～2年以上）が実施された。その結果、血清コレステロール値において約16～19%の低下率を保ちながら長期間にわたり安定した効果が認められた。また、安全性においては、AST（GOT）、ALT（GPT）などの上昇が少数例にみられたが、その異常は一過性で、かつ軽度であり投薬中に正常に復し、本剤との因果関係の認められるものではなかった<sup>14)</sup>。

泉 寛治ほか：動脈硬化，**12**(4)，973-984，1984

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査

1984年10月より1990年10月までに実施された使用成績調査における有効性評価対象例は5,239例であった。全症例での有効（改善以上）率、血清総コレステロール改善（中等度改善以上）率及びトリグリセライド改善（中等度改善以上）率は以下のとおりである。

〔使用成績調査での血清総コレステロール・トリグリセライド改善率〕

血清総コレステロール改善率（10%以上低下）	76.5%（3,896例／5,095例）
トリグリセライド改善率（20%以上低下）	43.7%（2,140例／4,899例）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

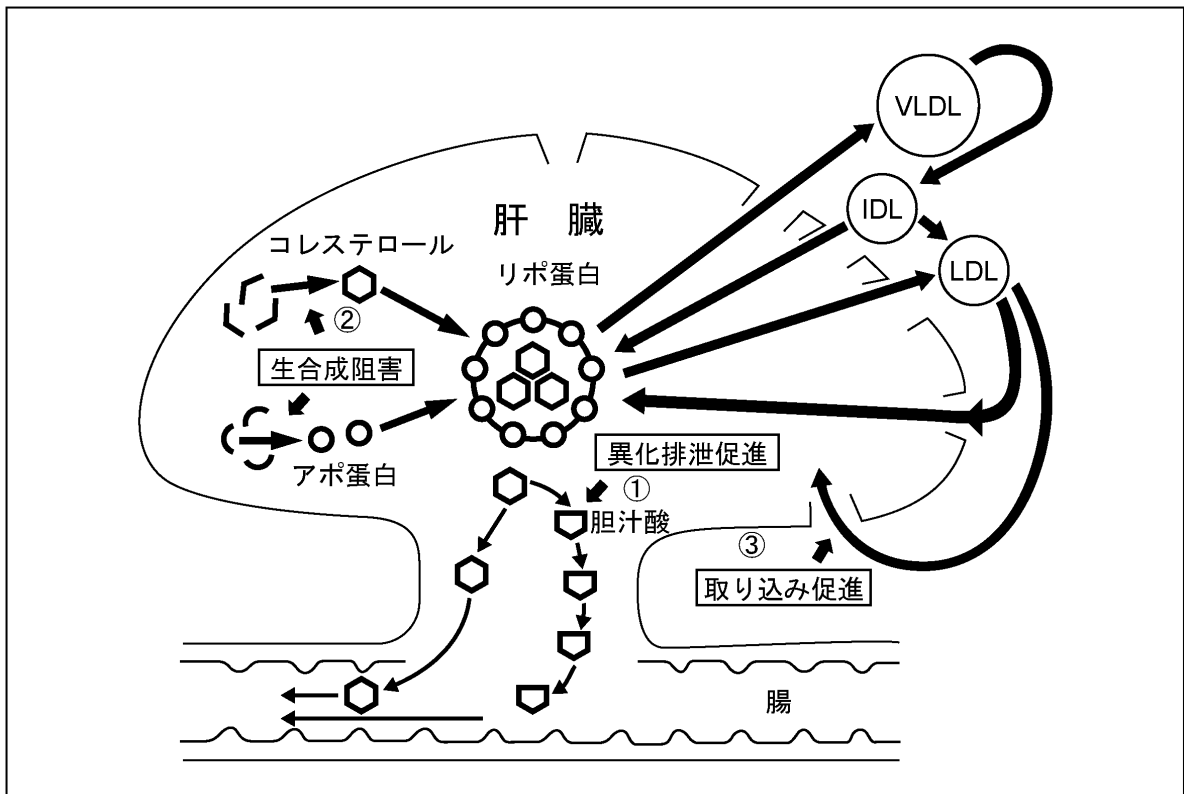
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、クリノフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、ベザフィブラート、コレスチミド、コレスチラミン、ニコモール、ニセリトロール、エラスターゼ、ガンマオリザノール、エゼチミブ

### 2. 薬理作用

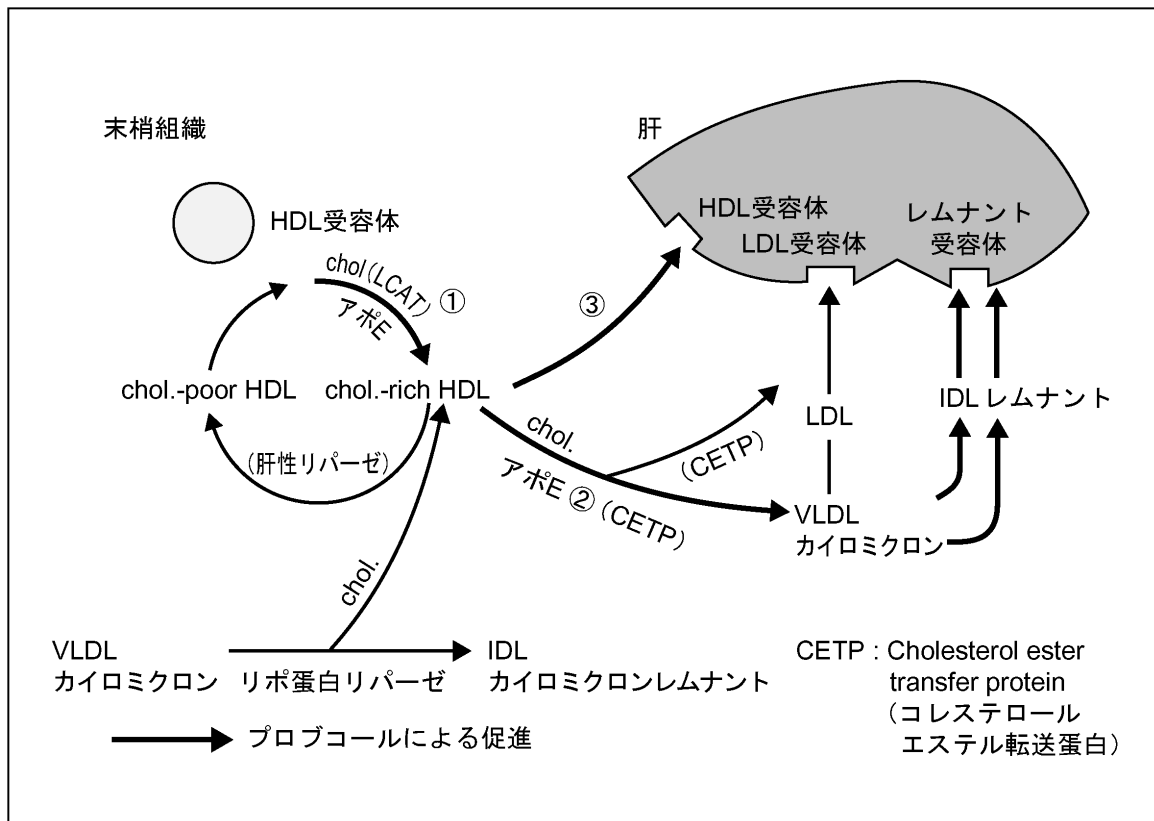
#### (1) 作用部位・作用機序

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<sup>15,16</sup>。（食事性コレステロール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（*in vitro*）が考えられている<sup>17,18</sup>。



〔プロブコールによる血清総コレステロール低下の作用機序〕

プロブコール投与により、LDL-コレステロールとともにHDL-コレステロールも低下するが、これはプロブコールによるアポAⅠ合成抑制作用及びHDLを介するコレステロールの逆転送の促進作用によるものと思われる。



〔プロブコールによるHDLを介するコレステロールの逆転送促進の作用機序〕

— 住友病院 松澤佑次 —

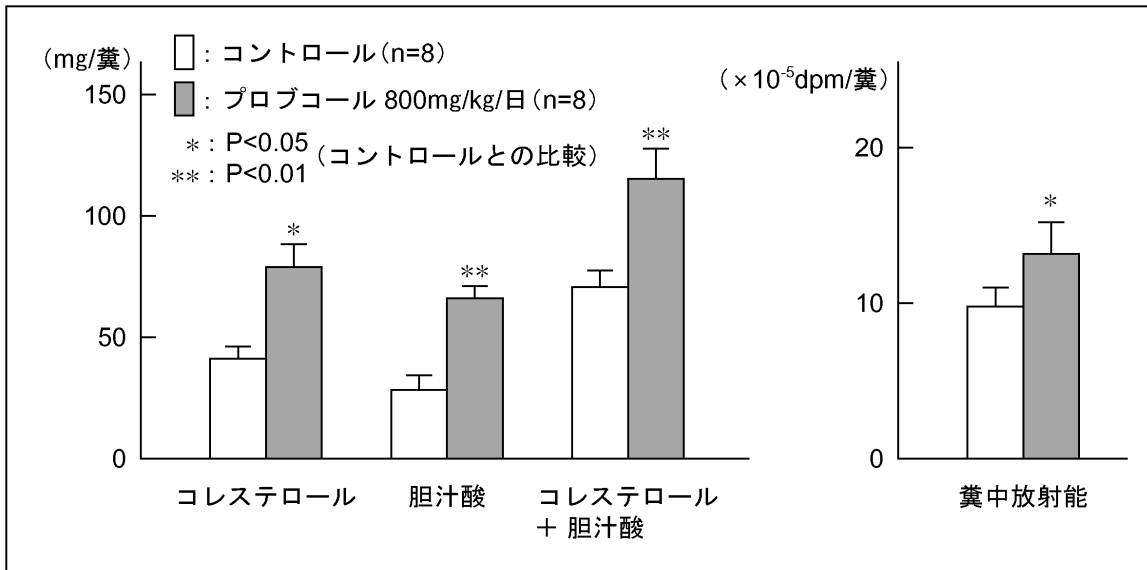
コレステロールの逆転送は、まず最初にHDL<sub>3</sub> (chol.-poor HDL) が末梢組織のコレステロールを取り込むと同時にアポEに富むHDL<sub>2</sub> (chol.-rich HDL) となり①、このコレステロールとアポEを大粒子リポ蛋白 (VLDL、カイロミクロン等) に転送し②、更にコレステロールとアポEをHDL<sub>2</sub>から受けとった大粒子リポ蛋白がレムナントという形で肝の非LDL受容体から肝にまで取り込まれること③であり、コレステロールとアポEを大粒子リポ蛋白に転送したHDL<sub>2</sub>自身は再びより小さなコレステロール含量の少ないHDL<sub>3</sub>に転じて再び組織からのコレステロール取り込みを行う。プロブコールは、抗酸化作用ならびにHDLを介するコレステロールの逆転送を促進することにより動脈硬化の退縮及び進展抑制することが示唆されている。

また、HDLがHDL受容体を介して肝に直接取り込まれる経路も存在する。



・コレステロールの胆汁酸への異化排泄促進作用<sup>16)</sup>

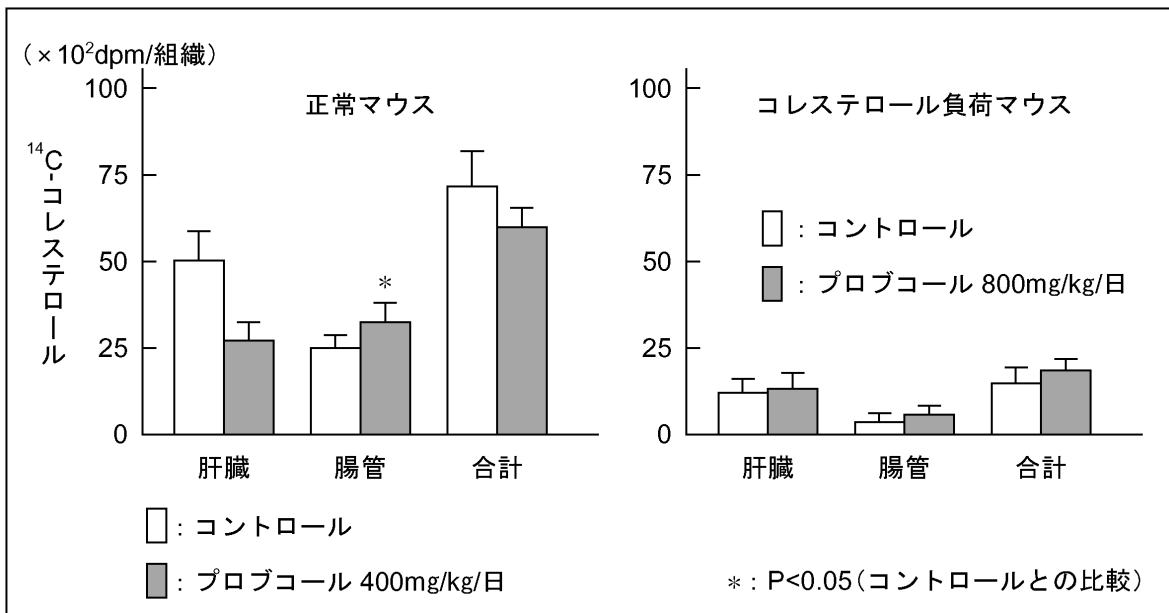
プロブコールはコレステロール負荷マウスにおいて<sup>14</sup>C-コレステロール由来の放射能の血中からの消失を促進し、また、糞中へのコレステロール、胆汁酸及び放射能の排泄量を増加させた。



〔コレステロール負荷マウスの糞中へのコレステロール、胆汁酸及び放射能の排泄促進作用〕

・肝でのコレステロール生合成抑制作用<sup>16)</sup>

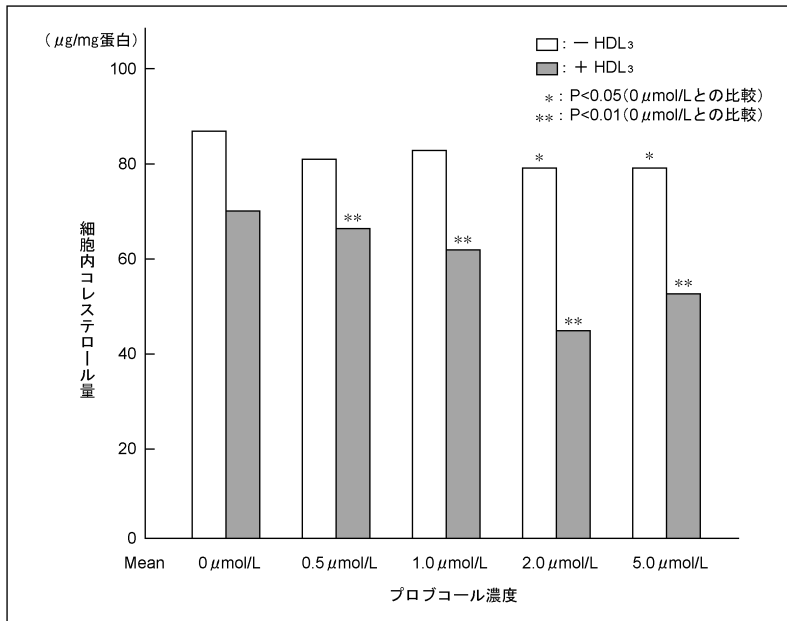
プロブコールの肝臓と腸管のコレステロール生合成に対する作用を検討したところ、正常マウスの肝ではコレステロール生合成抑制傾向を示したが、コレステロール負荷マウスでは有意な差は認められなかった。



〔コレステロール生合成に及ぼす作用〕

・組織よりHDLへのコレステロール移行促進作用<sup>19)</sup>

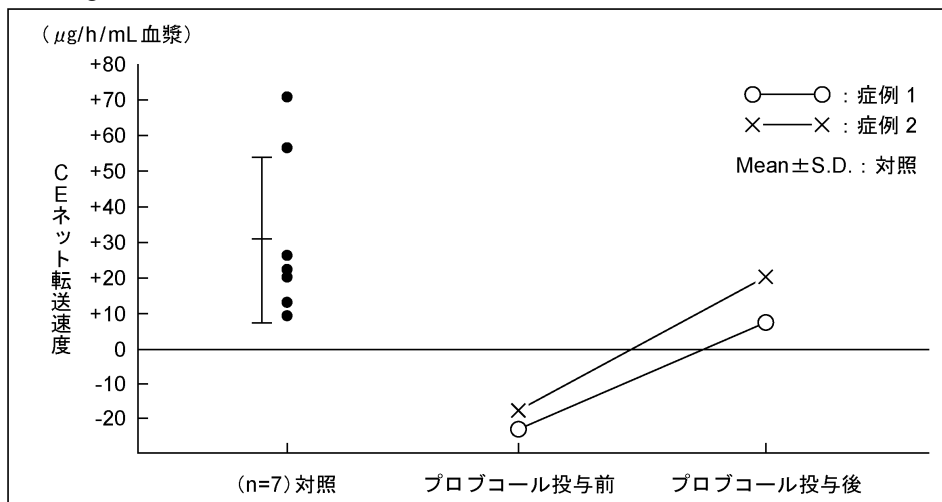
各種濃度のプロブコール (0~5.0  $\mu\text{mol/L}$ ) とLDL (250mg/dL) を培養ヒト皮膚線維芽細胞に加えてインキュベーションした後、プロブコールとLDLを除去し、次にHDL<sub>3</sub> (1.12~1.21g/mL) を加えてインキュベーションし、線維芽細胞内のコレステロール量を測定した。その結果、プロブコールは濃度依存的に細胞内コレステロール量を減少させ、HDLへのコレステロールの移行を促進したことが推測された。



〔培養ヒト皮膚線維芽細胞よりコレステロールの流出に対するプロブコールの効果〕

・HDLからVLDL+LDLへのコレステロールエステルのネット転送速度 (ex vivo)<sup>17)</sup>

健康成人ではコレステロールエステル (CE) はHDLからVLDL+LDLの方向に変化するのに対し、角膜混濁を有する高HDL<sub>2</sub>-コレステロール血症患者ではHDLからVLDL+LDLへのCEのネット転送速度がマイナスであり、HDLにコレステロールが蓄積する傾向にあった。しかし、1,000mg/日のプロブコール投与によりCEのネット転送速度は正常化した。



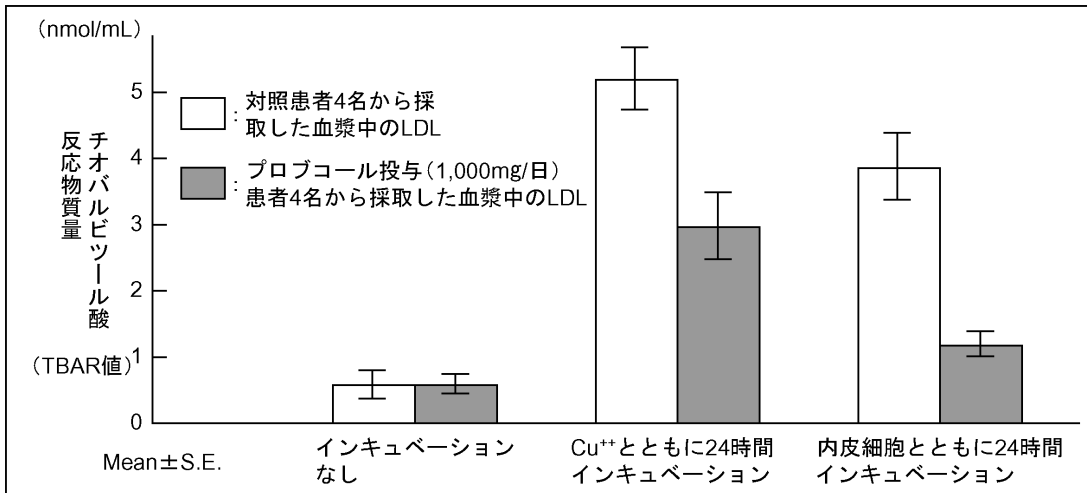
〔角膜混濁を有する高HDL<sub>2</sub>-コレステロール血症患者におけるコレステロールエステルのネット転送速度に対するプロブコールの作用〕

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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、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。」です。

・酸化LDL産生抑制作用<sup>18)</sup>

ヒト血漿より分離したLDLをCu<sup>++</sup>又は内皮細胞で酸化させ、過酸化脂質量の指標として、チオバルビツール酸反応物質量 (TBAR値) を測定した。

プロブコール投与患者より採取したLDLは対照患者より採取したLDLに比べ、TBAR値は明らかに低下し、酸化LDLの産生が抑制されたことが示された。

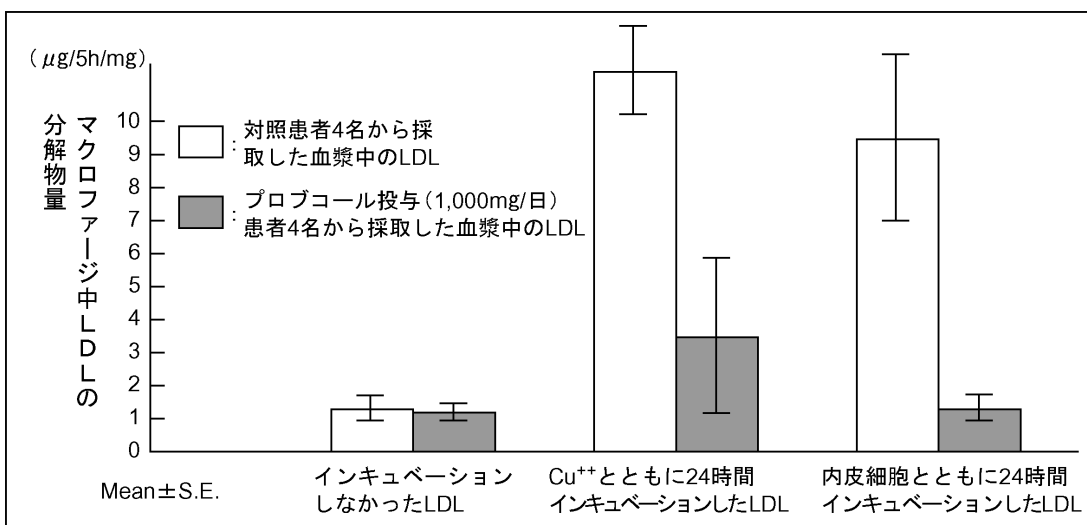


〔酸化LDL産生抑制作用〕

・マクロファージへのコレステロールエステル蓄積の抑制作用 (*in vitro*)<sup>18)</sup>

Cu<sup>++</sup>又は内皮細胞により酸化されたLDLは、正常LDLに比し、細胞内に取り込まれやすい。

マクロファージによるLDLの取り込みの程度を、細胞内の酸不溶性のLDL分解物量より検討したところ、プロブコールにより酸化が抑制されたLDLの場合、取り込み量が低下し、マクロファージへのコレステロールエステル蓄積の抑制作用が示された。



〔マクロファージへのコレステロールエステル蓄積の抑制作用〕

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

・マクロファージへの脂質蓄積抑制の直接作用 (*in vitro*)<sup>20)</sup>

マクロファージと同様の性質を持つ培養細胞を用い、プロブコールのマクロファージへの直接作用を検討した。その結果、培養細胞にアセチルLDLのみを添加したときには、著明な泡沫細胞形成がみられたが、アセチルLDLとプロブコールを同時に添加した場合には、泡沫化の抑制が認められた。このことから、プロブコールはマクロファージに直接作用し、脂質蓄積を抑制することが推測された。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

① 血清脂質低下作用<sup>4,5)</sup>

ヒト血清総コレステロールを有意に低下させる。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する。

i) 血清リポ蛋白画分中、LDL及びHDL-コレステロールの低下作用（ラット）<sup>21)</sup>

プロブコールを標準飼料に0.5%混餌して、正常ラットに2～4週間投与したところ、血漿中のLDL-コレステロール及びHDL-コレステロールを有意に低下させた。

## 〔ラット血漿中のVLDL、LDL及びHDL-コレステロールに及ぼす作用〕

群	体重 (g)	摂餌量 (g/日)	肝湿重量 (g)	総コレステロール (mg/100mL血漿)			
				全血漿	VLDL	LDL	HDL
コントロール (n=5)	279±12	33±1	13.4±0.7	65.7±4.2	6.08±1.40	9.06±1.60	48.40±3.80
プロブコール (n=5)	284±24	29±2	14.8±1.0	38.5±4.6	4.13±1.60	5.93±0.92	26.90±3.00
P 値	N.S.	N.S.	N.S.	<0.01	N.S.	<0.01	<0.01

Mean±S.D. t-test

N.S. : not significant

## ② 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%低下させる<sup>1,2)</sup>。

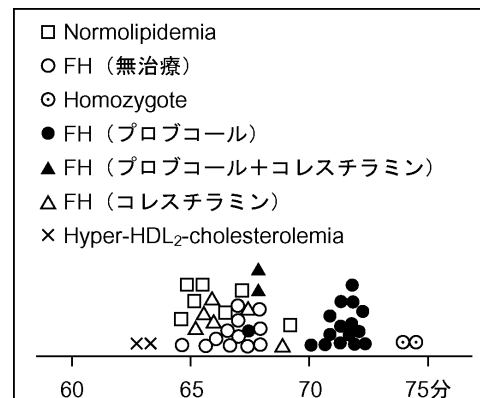
i) 家族性高コレステロール血症（FH）患者のHDL<sub>2</sub>を減少<sup>17)</sup>

FH患者にプロブコール1,000mgを44カ月間投与した。プロブコール投与群ではHDL<sub>2</sub>分画が減少した。

また、リポ蛋白の大きさをHPLCにおける流出時間で評価したところ、プロブコール投与群のHDL<sub>2</sub>粒子は、薬物非投与群又はコレステラミン投与群のそれに比べて小さくなった。すなわち、HDL<sub>2</sub>粒子の縮小を示しており、HDL<sub>2</sub>粒子がプロブコールにより、コレステロール含量の少ない小さな粒子となり、高いコレステロール転送能を持つことが推測できた。

## 〔プロブコール投与群における家族性高コレステロール血症（FH）患者のリポ蛋白組成〕

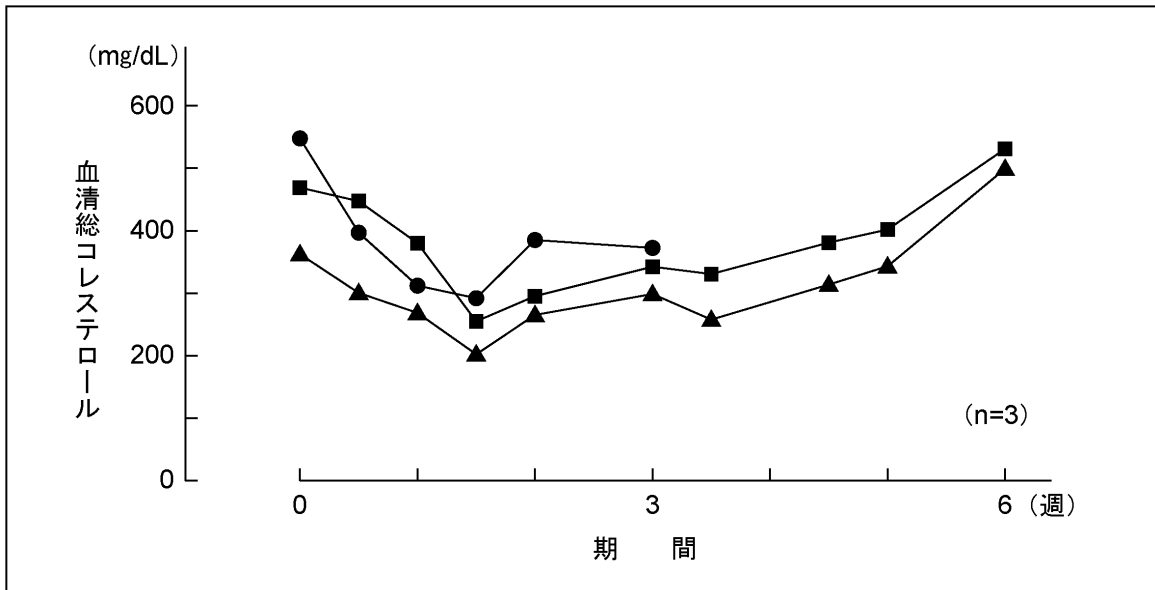
	プロブコール投与群 (n=12)		Others (n=8)	
	コレステロール (mg/dL)	中性脂肪 (mg/dL)	コレステロール (mg/dL)	中性脂肪 (mg/dL)
VLDL	20±18	63±75	18±19	58±55
IDL	15±13	14±7	9±7	12±9
LDL	253±63	59±23	271±57	40±14
HDL <sub>2</sub>	13±9	5±2	35±13	9±5
HDL <sub>3</sub>	18±7	8±2	24±3	9±5
合計	319±65	149±83	357±50	128±84



注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

ii) 血清総コレステロール低下作用<sup>22)</sup>

WHHL-ウサギにプロブコールを500mg/kg/日、3週間経口投与し、その後3週間休薬した。投与期間中は、血清総コレステロールは低下した。



〔WHHL-ウサギの血清総コレステロールに及ぼす作用〕

iii) LDLレセプターを介さないコレステロールの取り込み促進作用<sup>23)</sup>

プロブコールを4週間投与しておいたWHHL-ウサギより採取したLDLは、プロブコールを投与しなかったWHHL-ウサギより採取したLDLよりも、別のWHHL-ウサギやニュージーランド白色ウサギ (NZW) に静注した場合、FCR (Fractional Catabolic Rate : 異化率) が50%前後高かった。このことから、プロブコールの投与によってLDLの性質が変化し、LDLレセプターを介さない肝臓への取り込みが促進されたものと考えられる。

〔プロブコール投与WHHL-ウサギ及び非投与WHHL-ウサギより採取した標識LDLの血漿FCR (異化率) の比較〕

実験	Recipientウサギ	FCR(/hr)		プロブコールによるFCRの増加
		標識LDLのSource		
		非投与WHHL-ウサギ	プロブコール投与WHHL-ウサギ	
1	プロブコール投与WHHL	0.019	0.028	+47%
	非投与WHHL	0.018	0.028	+56%
	非投与正常NZW	0.062	0.102	+64%
2	プロブコール投与WHHL	0.019	0.032	+68%
	非投与WHHL	0.027	0.031	+29%
	非投与正常NZW	0.065	0.093	+43%
3	非投与正常NZW	0.067	0.098	+46%

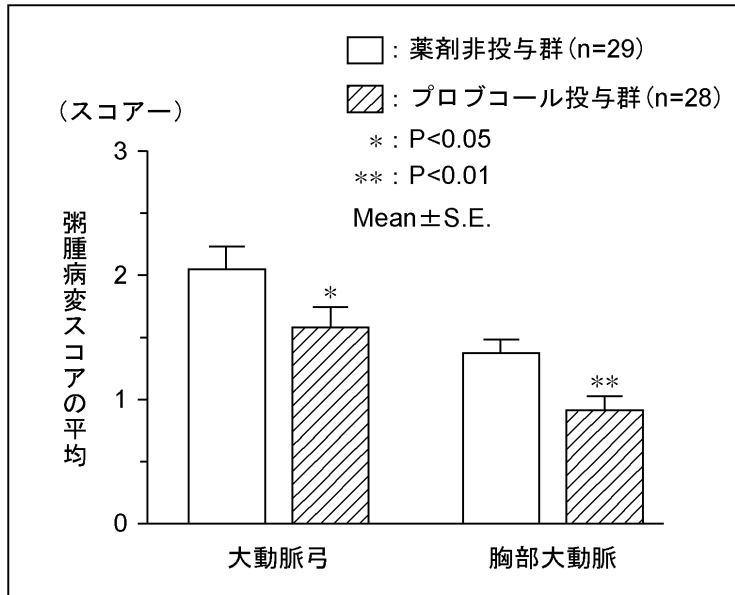
③ 黄色腫退縮効果<sup>1,2)</sup>

高脂血症にしばしば随伴する腱、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す。

## ④ 動脈硬化に対する退縮（リグレッション）効果

i) 大動脈の粥腫病変に及ぼす作用<sup>24)</sup>

プロブコールは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スコアを有意に抑制した。



〔大動脈の粥腫病変スコアの平均〕

ii) 動脈硬化病変の退縮作用<sup>25)</sup>

プロブコールはアカゲ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。

## 〔血清コレステロール及び大動脈硬化病変に及ぼす作用〕

	コントロール群	プロブコール群
投与終了時の血清コレステロール (mg/dL)	931 (n=8)	687 (n=5)
腹部大動脈の内膜表面の硬化度 (%) <sup>*</sup>	83 (n=8)	77 (n=5)
大動脈全体の硬化度 (%) <sup>**</sup>	81 (n=8)	71 (n=5)
大動脈の総病変面積 (mm <sup>2</sup> )	0.58 (n=5)	0.42 (n=5)
病変内の総脂質面積 (mm <sup>2</sup> )	0.42 (n=5)	0.53 (n=5)
内膜病変の厚さ (mm)	0.26 (n=5)	0.19 (n=5)

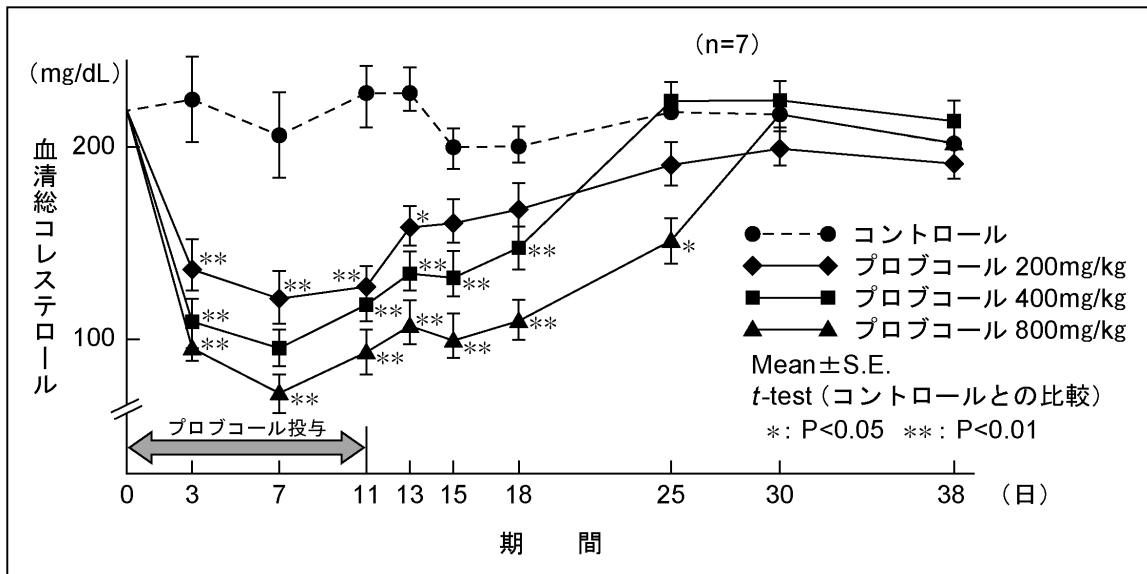
※ ポイント・カウンティング法による硬化度

※米国心臓協会委員会の方法による硬化度

また、本剤を投与した高コレステロール血症のヒトを 56 カ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<sup>26)</sup>。

(3) 作用発現時間・持続時間

正常マウスにプロブコール200~800mg/kgを1日1回、11日間連続経口投与したところ、用量依存的な血清総コレステロールの低下作用が認められ、投薬中止後もコレステロール低下作用は約2週間持続した<sup>15)</sup>。



〔正常マウスの血清総コレステロールに及ぼす作用〕

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

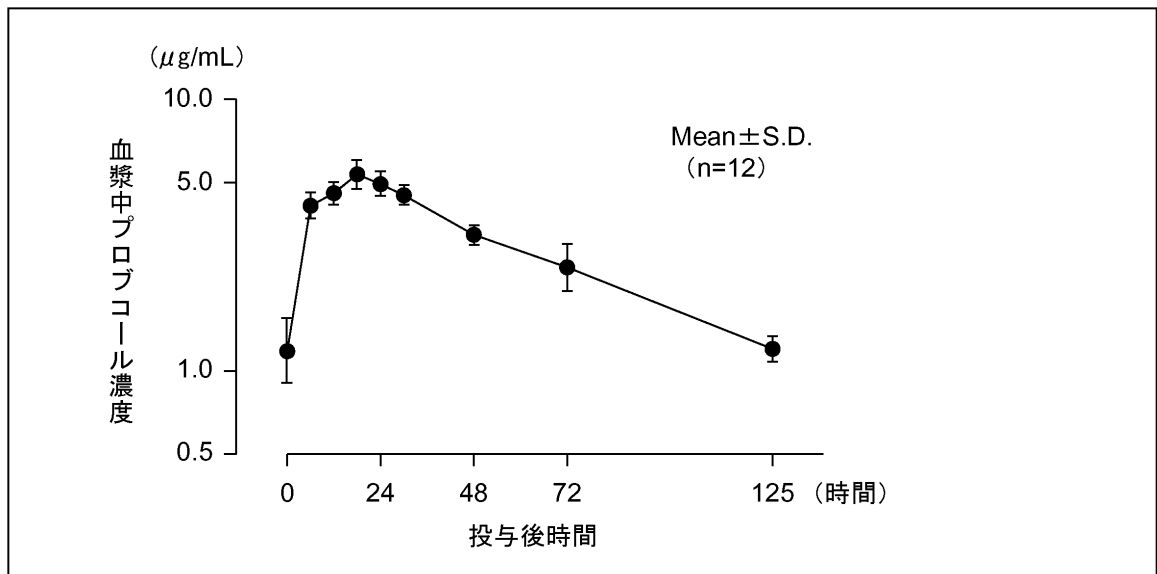
## (2) 最高血中濃度到達時間

投与後18時間（健康成人250mg投与時）<sup>27)</sup>

## (3) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与<sup>27)</sup>

健康成人男子にプロブコール 250mg を朝食後 30 分に経口投与した時の血漿中未変化体濃度（平均値）は、投与後 18 時間で最高値約 5 $\mu$ g/mL に達し、生物学的半減期は約 56 時間であった。



〔プロブコール経口投与（250mg/body）後の血漿中濃度の推移〕

〔プロブコール単回経口投与時における薬物動態パラメータ〕

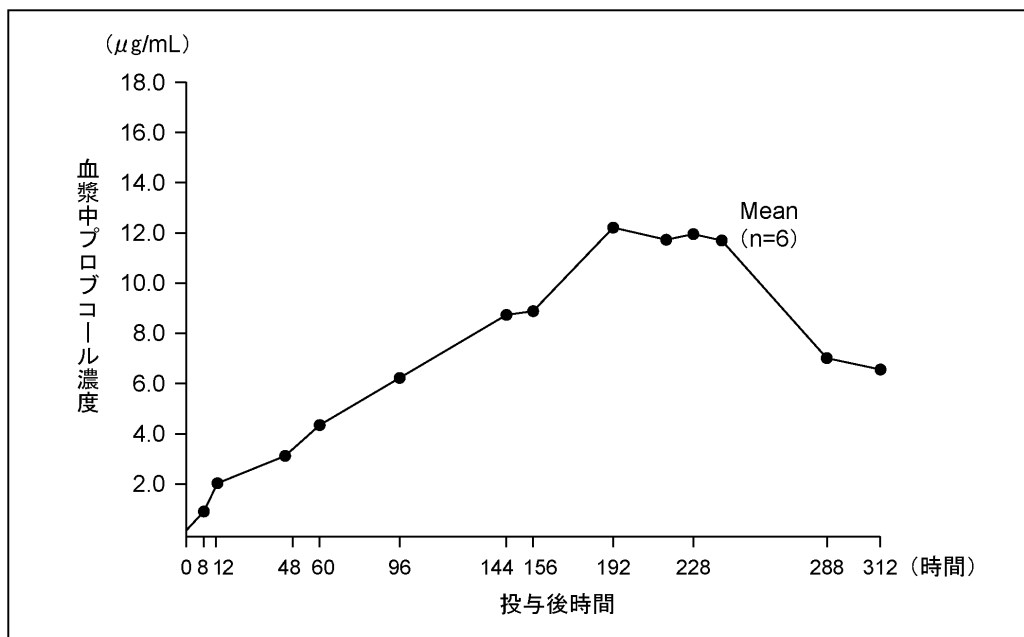
	AUC <sub>0-125h</sub> ( $\mu$ g · hr/mL)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	t <sub>max</sub> (hr)
錠	331.3	5.38	17.7
細粒	345.2	5.33	18.4

(Mean)



② 連続投与<sup>28)</sup>

健康成人男子（23～40歳、56～72kg）6例にプロブコール750mg（250mg×3回/日）を食前30分に10日間連続投与すると、投与開始後平均192時間以降で最高値11.9  $\mu\text{g/mL}$ に達し、最終投与後の生物学的半減期は98時間であった。



〔プロブコール10日間連続投与時の血漿中濃度の推移〕

〈海外データ〉

1,000mg/日の用量で2年間、患者に経口投与した際の定常状態での血漿中濃度は11～76  $\mu\text{g/mL}$ を示し、最終投与1カ月後に血漿中濃度は定常状態の50%に減少した<sup>29)</sup>。

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「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。」です。

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

## (4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

(プロブコールが水に難溶のため正確な蛋白結合率は求められていない。)

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

「VII. 4. 5) その他の組織への移行性」参照

〈参考〉

ラットに<sup>14</sup>C-プロブコールを100mg/kgの用量で経口投与した場合、投与6時間後の脳及び眼の放射活性濃度はそれぞれ0.24 μg eq./g及び0.14 μg eq./gであり、血漿中濃度3.90 μg eq./mLと比較しても、脳及び眼への移行は少なかった<sup>30)</sup>。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉

妊娠ラットに<sup>14</sup>C-プロブコールを静脈内投与し、胎盤通過性について検討したところ、羊水中は極めてわずかな放射活性しか認められなかったが、胎児には羊水中濃度の数十倍の放射活性が認められ、胎盤追加が確認された<sup>31)</sup>。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラット及びウサギに<sup>14</sup>C-プロブコールを静脈内投与し、乳汁への移行を検討したところ、乳汁中に放射活性が検出されたことより、乳汁中への移行が確認された<sup>31)</sup>。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

ラットに<sup>14</sup>C-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、連続投与(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、連続投与で血漿中濃度の1～1/2)、各組織からの消失はやや緩慢で蓄積性が示唆されている<sup>30,32)</sup>。イヌやサルでもほぼ同様の分布を示した。

## 5. 代謝

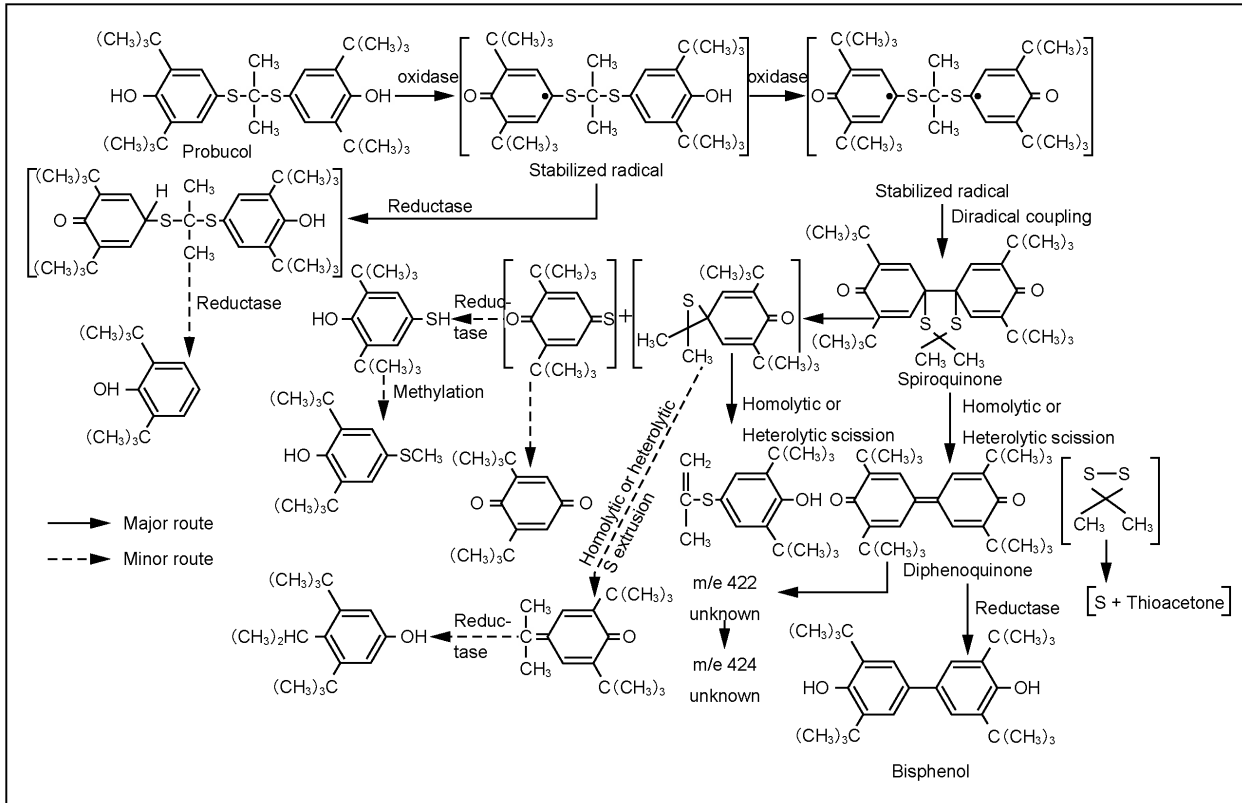
## (1) 代謝部位及び代謝経路

〈海外データ〉

健康成人男子に<sup>14</sup>C-プロブコールを経口投与した場合、血漿中及び糞中の放射活性の大部分は未変化体であったが、尿中に代謝産物ジフェノキノンなどが認められた<sup>33)</sup>。

〈参考：ラット〉

ラットにおけるプロブコールの代謝産物は糞中の大部分が未変化体であり、その他にジフェノキノンと2種類の代謝産物が認められた。尿中はほとんどがグルクロン酸抱合体であった。血漿中、肝及び腎には、プロブコール、ジフェノキノン、抱合体及びその他2種類の代謝産物が認められた<sup>34)</sup>。



〔プロブコールの推定代謝経路〕

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

糞中及び尿中<sup>33)</sup>。

## (2) 排泄率

健康成人男子に<sup>14</sup>C-プロブコールを経口投与した場合、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<sup>33)</sup>。

〈参考〉

ラットに<sup>14</sup>C-プロブコールを100mg/kg単回経口投与し放射能の尿・糞中排泄について検討した結果、投与後96時間までに尿中へ約0.7%、糞中へ約94%が排泄された<sup>30)</sup>。

## (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

プロブコールは透析によって除去されない。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与をしないでください。

なお、承認時までの国内臨床試験において、副作用として発疹 8/1,453 例(0.55%)、そう痒感 2/1,453 例(0.14%)、皮疹 1/1,453 例(0.07%)が報告されています。

(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。]

(解説)

高脂血症の Romano-Ward 症候群、WPW 症候群を合併した症例<sup>35)</sup>、高脂血症に心房細動、Romano-Ward 症候群（疑）を合併した症例<sup>36)</sup>に本剤を投与した結果、QT 延長に伴い、重篤な心室性不整脈である torsades de pointes が発症したと報告されています。

(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）

(解説)

動物実験では催奇形性作用は認められていないが、胎児中への移行が認められるとの報告があります。

また、本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 5. 慎重投与内容とその理由

(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。]

(解説)

心筋梗塞の新鮮例においては異常自動能の亢進、撃発活動（triggered activity）、リエントリーなどにより、心室性期外収縮、心室頻拍、心室細動などの心室性不整脈が生じやすく、また、うっ血性心不全においても同様な心室性不整脈を起こすおそれがあります。

(2) 心室性不整脈のある患者（〔禁忌〕の項参照）

(解説)

より重篤な心室性不整脈を起こすおそれがあります。

(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。]

(解説)

QT 延長を起こしやすい患者では心室性不整脈を起こすおそれがあります。代表的な疾患としては、先天性 QT 延長症候群（Romano-Ward 症候群）、低カリウム血症等が考えられます。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

(解説)

高脂血症治療薬の一般的な注意事項です。

十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認し、あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行ってください。また、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してください。

本剤投与中は定期的に臨床検査(血中脂質値)を行うようにしてください。治療に対する反応が認められない場合には本剤の投与を中止してください。

- (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。

(解説)

本剤投与による著明な QT 延長に伴う心室性不整脈（torsades de pointes）、失神が報告されています。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

### (2) 併用注意とその理由

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。

(解説)

シクロスポリンとプロブコールを腎移植患者に併用投与したところ、シクロスポリンの血中濃度が有意に低下したとの報告があります<sup>37)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

クロフィブラートとプロブコールを併用投与したところ、HDL-コレステロールが著しく低下したとの報告があります<sup>38)</sup>。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

調査症例 6,705 例中 139 例（2.07%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている（承認時及び再審査終了時）。以下の副作用には別途市販後に報告された頻度の算出できない副作用を含む。

（解説）

臨床試験、使用成績調査及び市販後の副作用自発報告に基づき記載しております。

承認時までの臨床試験並びに市販後調査において認められた副作用については『項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧』をご参照ください。

## (2) 重大な副作用と初期症状

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。

（解説）

先天性 QT 延長症候群の患者<sup>35,36)</sup> 及び QT 延長の家族歴を持たない患者<sup>39)</sup> に対して本剤を投与した結果、著名な QT 延長に伴う心室性不整脈（torsades de pointes）、失神の発現が報告されています。いずれの症例においても、本剤投与中止により QT は本剤投与前値まで回復し、心室性不整脈も消失しています。

治療開始前及び治療中に定期的な心電図測定をすることが望ましい。

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。

（解説）

外国において報告があるため記載しています。

消化管出血、末梢神経炎：家族歴、既往歴、薬剤過敏症を確認してください。

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。

（解説）

本剤の投与により、横紋筋融解症が発現したとの報告があります。

\*：自発報告又は海外において認められた副作用のため頻度不明。

## (3) その他の副作用

## 〔その他の副作用〕

種類／頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
心臓 <sup>注)</sup>		QT延長等
過敏症 <sup>注)</sup>	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。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔ロレルコの副作用発現一覧（表）〕

対 象 \ 時 期	承 認 時	市販後調査の 累 計	合 計
調 査 症 例 数	1,453	5,252	6,705
副作用発現症例数	80	59	139
副作用発現件数	104	71	175
副作用発現症例率 (%)	5.51	1.12	2.07
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害			
紅 斑	—	1 (0.02)	1 (0.01)
湿 疹	—	1 (0.02)	1 (0.01)
そ う 痒 感	2 (0.14)	3 (0.06)	5 (0.07)
発 疹	8 (0.55)	—	8 (0.12)
皮 疹	1 (0.07)	3 (0.06)	4 (0.06)
薬 疹	—	1 (0.02)	1 (0.01)
皮 膚 炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
筋・骨格系障害			
筋 (肉) 痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害			
手足のこわばり	1 (0.07)	—	1 (0.01)
神 経 痛	2 (0.14)	—	2 (0.03)
ふ る え	1 (0.07)	—	1 (0.01)
頭 痛	1 (0.07)	—	1 (0.01)
手足のしびれ (感)	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
め ま い	5 (0.34)	—	5 (0.07)
(頭の) ふらつき	2 (0.14)	—	2 (0.03)
聴覚・前庭障害			
耳 鳴	2 (0.14)	—	2 (0.03)
その他の特殊感覚障害			
苦 味	3 (0.21)	—	3 (0.04)
精神障害			
不 眠 (症)	1 (0.07)	—	1 (0.01)



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承 認 時	市販後調査の 累 計	合 計
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
消化管障害			
胃 潰 瘍	1 (0.07)	—	1 (0.01)
嘔 気	7 (0.48)	—	7 (0.10)
悪 心	—	1 (0.02)	1 (0.01)
嘔 吐	1 (0.07)	2 (0.04)	3 (0.04)
下痢・軟便	17 (1.17)	14 (0.27)	31 (0.46)
口 内 炎	2 (0.14)	—	2 (0.03)
口 渴	1 (0.07)	—	1 (0.01)
歯 肉 出 血	—	1 (0.02)	1 (0.01)
歯 肉 腫 脹	1 (0.07)	—	1 (0.01)
胃 重 感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胃もたれ感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胸 や け	2 (0.14)	4 (0.08)	6 (0.09)
食 欲 不 振	7 (0.48)	1 (0.02)	8 (0.12)
食 思 不 振	—	1 (0.02)	1 (0.01)
腹 痛	5 (0.34)	1 (0.02)	6 (0.09)
胃 不 快 感	4 (0.28)	2 (0.04)	6 (0.09)
胃 痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心 窩 部 痛	5 (0.34)	—	5 (0.07)
便 秘	3 (0.21)	1 (0.02)	4 (0.06)
鼓 腸	1 (0.07)	—	1 (0.01)
腹部膨満感	2 (0.14)	1 (0.02)	3 (0.04)
排便回数増加	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害			
肝機能異常	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肝機能障害	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
肝 障 害	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
AST(GOT)上昇	1 (0.07)	4 (0.08)	5 (0.07)
ALT(GPT)上昇	—	4 (0.08)	4 (0.06)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承 認 時	市販後調査の 累 計	合 計
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
代謝・栄養障害			
A1-P 上 昇	—	3 (0.06)	3 (0.04)
CK(CPK)上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血糖値上昇	1 (0.07)	—	1 (0.01)
BUN 上 昇	—	2 (0.04)	2 (0.03)
高トリグリセライド血症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害			
心 筋 梗 塞	1 (0.07)	—	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害			
期 外 収 縮	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心 房 細 動	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血管（心臓外）障害			
発 赤	1 (0.07)	—	1 (0.01)
呼吸器系障害			
咳	—	1 (0.02)	1 (0.01)
血小板・出血凝血障害			
血小板減少（症）	—	1 (0.02)	1 (0.01)
泌尿器系障害			
多 尿	1 (0.07)	—	1 (0.01)
蛋 白 尿	1 (0.07)	—	1 (0.01)
一般的全身障害			
眼 瞼 腫 脹	—	1 (0.02)	1 (0.01)
体 重 減 少	1 (0.07)	—	1 (0.01)
疼 痛	1 (0.07)	—	1 (0.01)
発 熱	—	1 (0.02)	1 (0.01)
疲 労	—	1 (0.02)	1 (0.01)
倦 怠 (感)	2 (0.14)	1 (0.02)	3 (0.04)
熱 感	2 (0.14)	—	2 (0.03)
かぜ症候群	1 (0.07)	—	1 (0.01)

- ・この表は、承認時までの調査結果、及び市販後の再審査制度に基づく使用成績調査結果を集計したものです。
- ・上記の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、添付文書の使用上の注意をご参照下さい。

(参考)

〔プロブコール（ロレルコ、シンレスタール）の副作用発現一覧（表）〕

対 象 \ 時 期	承 認 時	市販後調査の 累 計	合 計
調 査 症 例 数	1,453	11,254	12,707
副作用発現症例数	80	219	299
副作用発現件数	104	274	378
副作用発現症例率 (%)	5.51	1.95	2.35
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害			
湿 疹	—	3 (0.03)	3 (0.02)
蕁 麻疹	—	3 (0.03)	3 (0.02)
そ う 痒 感	2 (0.14)	13 (0.12)	15 (0.12)
発 疹	8 (0.55)	13 (0.12)	21 (0.17)
皮 疹	1 (0.07)	12 (0.11)	13 (0.10)
薬 疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
皮 膚 紅 斑	—	1 (0.01)	1 (0.01)
皮 膚 炎	—	2 (0.02)	2 (0.02)
皮 膚 乾 燥	—	1 (0.01)	1 (0.01)
筋・骨格系障害			
筋（肉）痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系傷害			
神 経 痛	2 (0.14)	1 (0.01)	3 (0.02)
頭 痛	1 (0.07)	4 (0.04)	5 (0.04)
手足のしびれ（感）	1 (0.07)	2 (0.02)	3 (0.02)
め ま い	5 (0.34)	4 (0.04)	9 (0.07)
（頭の）ふらつき	2 (0.14)	1 (0.01)	3 (0.02)
筋緊張亢進	1 (0.07)	—	1 (0.01)
ふ る え	1 (0.07)	—	1 (0.01)
眼 瞼 痙 攣	—	1 (0.01)	1 (0.01)
自律神経系障害			
低 血 圧	—	1 (0.01)	1 (0.01)
聴覚・前庭障害			
耳 鳴	2 (0.14)	—	2 (0.02)
その他の特殊感覚障害			
味 覚 欠 如	—	2 (0.02)	2 (0.02)
苦 味	3 (0.21)	—	3 (0.02)
精神障害			
い ら い ら（感）	—	1 (0.01)	1 (0.01)
不 眠（症）	1 (0.07)	—	1 (0.01)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承 認 時	市販後調査の 累 計	合 計
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
消化管障害			
嘔 吐	8 (0.55)	3 (0.03)	20 (0.16)
嘔 気		9 (0.08)	
悪 心	—	4 (0.04)	4 (0.03)
下痢・軟便	17 (1.17)	45 (0.40)	62 (0.49)
排便回数増加	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口 渴	1 (0.07)	2 (0.02)	3 (0.02)
口 内 炎	2 (0.14)	—	2 (0.02)
胃 膨 満	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃 重 感	—	2 (0.02)	2 (0.02)
胃 不 調	—	2 (0.02)	2 (0.02)
胃もたれ感	—	2 (0.02)	2 (0.02)
胸 や け	2 (0.14)	6 (0.05)	8 (0.06)
食 欲 不 振	7 (0.48)	8 (0.07)	15 (0.12)
食 思 不 振	—	4 (0.04)	4 (0.03)
心 窩 部 痛	5 (0.34)	3 (0.03)	8 (0.06)
胃 不 快 感	4 (0.28)	6 (0.05)	10 (0.08)
胃 痛	—	3 (0.03)	3 (0.02)
腹 痛	5 (0.34)	5 (0.04)	10 (0.08)
胃 潰 瘍	1 (0.07)	—	1 (0.01)
便 秘	3 (0.21)	2 (0.02)	5 (0.04)
鼓 腸	1 (0.07)	—	1 (0.01)
腹部膨満感	2 (0.14)	5 (0.04)	7 (0.06)
歯 肉 腫 脹	1 (0.07)	—	1 (0.01)
歯 肉 出 血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害			
肝機能異常	—	14 (0.12)	14 (0.11)
肝機能障害	1 (0.07)	1 (0.01)	2 (0.02)
肝 障 害	1 (0.07)	1 (0.01)	2 (0.02)
AST(GOT)上昇	—	4 (0.04)	4 (0.03)
ALT(GPT)上昇	—	5 (0.04)	5 (0.04)
AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	1 (0.07)	7 (0.06)	8 (0.06)
血清トランスアミナーゼ上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承 認 時	市販後調査の 累 計	合 計
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
代謝・栄養障害			
高 血 糖	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血糖値上昇	1 (0.07)	1 (0.01)	2 (0.02)
血中クレアチニン上昇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
CK(CPK) 上昇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
血中尿酸上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
BUN 上 昇	—	3 (0.03)	3 (0.02)
A1-P 上 昇	—	3 (0.03)	3 (0.02)
高トリグリセライド血症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
トリグリセライド上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心・血管障害			
Q T 延 長	—	5 (0.04)	5 (0.04)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害			
心 筋 梗 塞	1 (0.07)	—	1 (0.01)
心拍数・心リズム障害			
PQ 間隔延長	—	1 (0.01)	1 (0.01)
期 外 収 縮	—	1 (0.01)	1 (0.01)
心室性期外収縮	—	2 (0.02)	2 (0.02)
心 房 細 動	—	1 (0.01)	1 (0.01)
動 悸	—	4 (0.04)	4 (0.03)
血管（心臓外）障害			
発 赤	1 (0.07)	2 (0.02)	3 (0.02)
呼吸器系障害			
咽頭違和感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咳	—	1 (0.01)	1 (0.01)
赤血球障害			
貧 血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
赤血球減少	—	3 (0.03)	3 (0.02)
ヘマトクリット値減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
白血球・網内系障害			
白血球減少（症）	—	4 (0.04)	4 (0.03)
血小板・出血凝血障害			
血小板減少（症）	—	2 (0.02)	2 (0.02)
泌尿器系障害			
多 尿	1 (0.07)	—	1 (0.01)
頻 尿	—	3 (0.03)	3 (0.02)
蛋 白 尿	1 (0.07)	—	1 (0.01)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承 認 時	市販後調査の 累 計	合 計
副 作 用 の 種 類	副 作 用 発 現 件 数 (%)		
一般的全身障害			
悪 寒	—	1 (0.01)	1 (0.01)
倦 怠 (感)	2 (0.14)	4 (0.04)	6 (0.05)
全 身 倦 怠 (感)	—	2 (0.02)	2 (0.02)
脱 力 (感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
疲 労	—	1 (0.01)	1 (0.01)
熱 感	2 (0.14)	—	2 (0.02)
顔 面 潮 紅	—	1 (0.01)	1 (0.01)
発 熱	—	1 (0.01)	1 (0.01)
浮 腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
眼 瞼 浮 腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
疼 痛	1 (0.07)	—	1 (0.01)
体 重 減 少	1 (0.07)	—	1 (0.01)
かぜ症候群	1 (0.07)	—	1 (0.01)

- ・この表は、承認時までの調査結果及び使用成績調査結果を集計したものです。（当社及び他社の集計）
- ・上記の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、添付文書の使用上の注意をご参照下さい。

## 〔市販後調査における副作用発現状況〕

背景因子		症 例 数	副作用発現 症 例 数	副作用発現 症例数(%)
性 別	男	1,997	19	0.95
	女	3,253	40	1.23
	不明	2	0	0
年 齢	40歳未満	243	2	0.82
	40～49歳	516	8	1.55
	50～59歳	1,598	19	1.19
	60～69歳	1,610	17	1.06
	70歳以上	1,284	13	1.01
	不明	1	0	0
合 併 症	無	650	9	1.38
	有	4,597	50	1.09
	不明	5	0	0
合併症の種類	高 血 圧 症	2,671	29	1.09
	糖 尿 病	1,159	7	0.60
	虚血性心疾患	1,049	15	1.43
	動脈硬化症	639	6	0.94
	肥 満 症	462	6	1.30
	脳血管疾患	578	12	2.08
	痛 風	202	4	1.98
特異体質別	無	4,991	49	0.98
	有	106	5	4.72
	不明	155	5	3.23
併 用 薬	無	909	11	1.21
	有	4,324	48	1.11
	不明	19	0	0
一 日 投 与 量	250mg以下	44	0	0
	251～ 500mg	3,739	43	1.15
	501～ 750mg	1,311	12	0.92
	751～1,000mg	142	3	2.11
	1,001mg以上	16	1	6.25

・この表は、使用成績調査を集計したものです。（ロレレコの集計）

## (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与禁忌のため、あらかじめ十分な問診を行うこと。副作用として発疹、そう痒等の過敏症状が報告されている。

## 9. 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。

(解説)

一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では減量するなど、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。

## 10. 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。）

（解説）

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

(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。〕

（解説）

動物実験（ラット、ウサギ）で乳汁中にプロブコールが移行することが報告<sup>31)</sup>されていますので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせてください。

## 11. 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）。

（解説）

小児等に対する使用経験が少ないため、安全性は確立していません。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 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、更には穿孔を起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。〕

（解説）

本剤の包装には一部 PTP(Press Through Package)を使用しているものがあるため、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載しました。

## 15. 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<sup>40)</sup>。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<sup>41)</sup>。

（解説）

動物実験の結果から注意を要する毒性を示唆する結果と考えられたため、使用上の注意に記載しました。

## 16. その他

該当しない



## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

&lt;その他の作用&gt;

・内皮細胞障害抑制作用<sup>42)</sup>

培養ウシ血管内皮細胞にプロブコールを添加した後、更に生体膜の過酸化を引き起こすことが知られているcumene hydroperoxideを添加し、内皮細胞障害の程度を内皮細胞より放出されたLDH量にて検討した。その結果、LDH活性はcumene hydroperoxide濃度依存的に上昇したが、プロブコールを添加した内皮細胞では有意にLDHの放出が抑制された。

(3) 安全性薬理試験

プロブコールの中樞神経系、呼吸及び心循環器系、消化器系、摘出平滑筋及び泌尿生殖器系等に及ぼす作用を種々の動物を用い検討したが、いずれの試験においても著明な作用は認められなかった<sup>43,44)</sup>。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

〔LD<sub>50</sub>値 (mg/kg)<sup>45)</sup>〕

動物 (系統)	性	経口	皮下	腹腔内
マウス (ddy系)	雄 雌	>5,000	>5,000	>5,000
ラット (Wistar系)	雄 雌	>5,000	>5,000	>5,000
ウサギ (日本白色種)	雄 雌	>5,000	—	—

(2) 反復投与毒性試験

① 13週間投与<sup>46)</sup>

SD系ラットに250、750、2,250mg/kgを1日1回、13週間連続経口投与した結果、投与可能最大量である2,250mg/kg/day投与においても、一般状態、血液学的検査、尿検査、眼底検査、病理学的検査で投薬に関連する異常は認められていない。

② 26週間投与<sup>47)</sup>及び8年間投与<sup>41)</sup>

SD系ラットの26週間（250～2,250mg/kg/day）並びに赤毛ザルの8年（60～500mg/kg/day）の連続経口投与試験で、一般状態、血液、尿、臓器などの検査で特に異常は認められていない。

(3) 生殖発生毒性試験

妊娠前及び妊娠初期投与試験：SD系ラットの1,000mg/kgまでの経口投与で、雌雄の生殖能力及び胎児への影響は認められていない<sup>48)</sup>。

器官形成期投与試験：SD系ラットの1,000mg/kgまでの経口投与で、催奇形性作用は認められず、また、出生児の生後発育、機能、行動、生殖能力などに何ら影響は認められていない。NZW種ウサギの1,000mg/kgまでの経口投与においても本剤によると思われる変化は認められていない<sup>49,50)</sup>。

周産期及び授乳期投与試験：SD系ラットの1,000mg/kgまでの経口投与で母動物及び出生児に対し、特記すべき異常は認められていない<sup>51)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性

## ① 変異原性試験

Rec-assay、復帰突然変異性試験（Ames試験）及び染色体異常検査で遺伝毒性作用は認められていない<sup>52, 53)</sup>。

## ② 抗原性試験

感作血球凝集反応（ウサギ）、PCA反応（モルモット、マウス）及び全身性アナフィラキシー反応（モルモット）において抗原性を示さない<sup>54)</sup>。

## ③ がん原性試験

ラット各群雌雄50匹に2年間経口投与した試験、ビーグル犬各群雌雄4匹に2年間経口投与した試験及び赤毛ザル各群雌雄計8匹に8年間経口投与した試験において癌原性を示唆する所見は認められなかった<sup>40, 41, 55)</sup>。

④ その他<sup>40, 41)</sup>

外国における実験の過程でビーグル犬及び赤毛ザルに死亡例がみられている。各種の追加実験の結果、ビーグル犬では本剤投与により心筋のアドレナリンに対する感受性が亢進することが示され、これは種特異的な現象と考えられる。また、赤毛ザルでは、異常な高脂肪・高コレステロール食と本剤の同時投与時のみに認められ、正常食では8年間投与でもみられていない。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ロレルコ錠250mg 処方箋医薬品  
 有効成分：プロブコール 該当しない  
 注意－医師等の処方箋により使用すること。

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（外箱等に表示）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「14. 適用上の注意」の項参照  
 くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ロレルコ錠250mg：[PTP] 100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

### 7. 容器の材質

ロレルコ錠250mg	PTP	ポリプロピレン、アルミ箔
	プラスチックボトル	ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：シンレスタール他

同 効 薬：プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、シンバスタチン、アトルバスタチンカルシウム水和物、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、クリノフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、ベザフィブラート、コレスチミド、コレステラミン、ニコモール、ニセリトロール、エラスターゼ、ガンマオリザノール、エゼチミブ等

### 9. 国際誕生年月日

1977年2月1日

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ロレルコ錠250mg	2006年2月10日（販売名変更による）	21800AMX10284000

## 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ロレルコ錠250mg	2006年6月9日（販売名変更による）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容  
該当しない

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日\*：1993年9月8日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

\*：販売名変更前の製品の公表年月日

## 14. 再審査期間

1984年10月23日～1990年10月22日（終了）

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ロレルコ錠250mg	103459201	2189008F127	620003669

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 渡辺 彰ほか：動脈硬化, **11**(3), 597-602, 1983
- 2) Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis, **48**(2), 157-166, 1983
- 3) 中村治雄ほか：Prog. Med., **3**, 565-576, 1983
- 4) 大島研三ほか：医学のあゆみ, **125**(6), 588-602, 1983
- 5) 秦 葭哉ほか：Geriat. Med., **20**(4), 683-695, 1982
- 6) 秦 葭哉ほか：動脈硬化, **10**(6), 1143-1150, 1983
- 7) 秦 葭哉ほか：医学と薬学, **9**(1), 255-277, 1983
- 8) 秦 葭哉ほか：医学と薬学, **9**(1), 1593-1606, 1983
- 9) 八杉忠男ほか：臨床医薬, **5**(6), 1291-1301, 1989
- 10) 秦 葭哉ほか：Geriat. Med., **21**(3), 517-540, 1983
- 11) 秦 葭哉ほか：Geriat. Med., **21**(5), 861-881, 1983
- 12) 秦 葭哉ほか：Geriat. Med., **21**(7), 1297-1314, 1983
- 13) 国府達郎ほか：Geriat. Med., **21**(9), 1687-1700, 1983
- 14) 泉 寛治ほか：動脈硬化, **12**(4), 973-984, 1984
- 15) Tomikawa, M. et al. : Atherosclerosis, **40**(2), 101-113, 1981
- 16) 俵 克彦ほか：動脈硬化, **10**(6), 1119-1124, 1983
- 17) Matsuzawa, Y. et al. : Am. J. Cardiol., **62**(3), 66B-72B, 1988
- 18) Parthasarathy, S. et al. : J. Clin. Invest., **77**(2), 641-644, 1986
- 19) Goldberg, R. B. et al. : Am. J. Cardiol., **62**(3), 57B-59B, 1988
- 20) Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis, **62**(3), 209-217, 1986
- 21) Balasubramaniam, S. et al. : Clin. Sci., **61**(5), 615-619, 1981
- 22) 岡本良三ほか：動脈硬化, **10**(4), 863-867, 1984
- 23) Naruszewicz, M. et al. : J. Lipid Res., **25**(11), 1206-1213, 1984
- 24) Kritchevsky, D. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **136**(4), 1216-1221, 1971
- 25) Wissler, R. W. et al. : Appl. Pathol., **1**(2), 89-96, 1983
- 26) Miettinen, T. A. et al. : The Lancet, **II**, 478, 1981
- 27) 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）, 1982
- 28) 近藤和雄ほか：動脈硬化, **10**(6), 1103-1106, 1983
- 29) Huwel, P. A. ほか：社内資料（ヒトにおける2年間投与時の血漿中濃度）, 1973
- 30) 大槻俊治ほか：社内資料（ラットにおける吸収、分布および排泄試験(1)）, 1982
- 31) Heeg, J. F. ほか：社内資料（胎盤通過と乳汁移行性試験）, 1971
- 32) 大槻俊治ほか：社内資料（ラットにおける吸収、分布および排泄試験(2)）, 1982
- 33) Taylor, H. L. et al. : 社内資料（ヒトにおける吸収、代謝、排泄）, 1971
- 34) 藤尾直希ほか：社内資料（ラットにおける代謝物検索試験）, 2009
- 35) Matsubashi, H. et al. : Jpn. J. Med., **28**(5), 612-615, 1989
- 36) Tamura, M. et al. : Jpn. Circ. J., **58**(5), 374-377, 1994
- 37) Gallego, C. et al. : Ann. Pharmacother., **28**(7-8), 940-943, 1994
- 38) Yokoyama, S. et al. : Atherosclerosis, **70**(2), 179-181, 1988
- 39) Kajinami, K. et al. : The Lancet, **341**, 124-125, 1993
- 40) Molello, J. A. : 社内資料（イヌにおける慢性毒性試験）, 1971
- 41) Molello, J. A. : 社内資料（サルにおける慢性毒性試験）, 1978
- 42) Kuzuya, M. et al. : J. Lipid Res., **32**(2), 197-204, 1991
- 43) 玉木正純ほか：社内資料（一般薬理試験（末梢作用））, 1983
- 44) 久保田和彦ほか：社内資料（一般薬理試験（中枢作用））, 1983
- 45) 野村 譲ほか：社内資料（マウス・ラット・ウサギにおける単回投与毒性試験）, 1978
- 46) 野村 譲ほか：応用薬理, **25**(2), 291-317, 1983

- 47) 奈良間功ほか：社内資料（ラットにおける26週間経口投与毒性試験）, 1982
- 48) Thompson, D. J. ほか：社内資料（ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験）, 1970
- 49) 森田遥ほか：社内資料（ラットにおける器官形成期投与試験）, 1980
- 50) Thompson, D. J. ほか：社内資料（ウサギにおける器官形成期投与試験）, 1970
- 51) 森田遥ほか：社内資料（ラットにおける周産期及び授乳期投与試験）, 1980
- 52) 島田弘泰ほか：社内資料（変異原性試験(1)）, 1979
- 53) 島田弘泰ほか：社内資料（変異原性試験(2)）, 1983
- 54) 木村義民ほか：社内資料（抗原性試験）, 1980
- 55) Molello, J. A. ほか：社内資料（ラットにおける2年間経口投与毒性試験）, 1971

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況  
現在、発売されていない。
2. 海外における臨床支援情報  
該当しない

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし



