

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）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[®]錠 250mg**
Lorelco[®] tablets 250mg

剤形	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	1錠中プロブコール 250mg
一般名	和名：プロブコール（JAN） 洋名：Probucol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2006年 2月10日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年 6月 9日（販売名変更による） 販売開始年月日：1985年 2月 4日
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：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本IFは2023年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9

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……………12
2. 薬理作用……………12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………21
2. 薬物速度論的パラメータ……………22
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………23
4. 吸収……………23
5. 分布……………23
6. 代謝……………23
7. 排泄……………24
8. トランスポーターに関する情報……………24
9. 透析等による除去率……………24
10. 特定の背景を有する患者……………24
11. その他……………24

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……………25
2. 禁忌内容とその理由……………25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………25
5. 重要な基本的注意とその理由……………25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………26
7. 相互作用……………27
8. 副作用……………27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………36
10. 過量投与……………36
11. 適用上の注意……………36
12. その他の注意……………37

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………38
2. 毒性試験……………38

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………40
2. 有効期間……………40
3. 包装状態での貯法……………40
4. 取扱い上の注意……………40
5. 患者向け資材……………40
6. 同一成分・同効薬……………40
7. 国際誕生年月日……………40
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………40

9. 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	40
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
11. 再審査期間	40
12. 投薬期間制限に関する情報	41
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41

XI. 文献

1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	43

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	45
2. その他の関連資料	45

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収載された。

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収載
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収載
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（10 頁参照）。
- 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（11 頁参照）。
- ③高脂血症に伴う黄色腫の退縮効果が認められている（11 頁参照）。
- ④リポ蛋白画分中、LDL・コレステロールの低下作用を示す（17 頁参照）。
- 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（14 頁参照）、肝でのコレステロール生合成抑制作用（14 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（18 頁参照）が報告されている。
- ⑥LDL 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（16 頁参照）。
- ⑦HDL 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（15 頁参照）。
- ⑧重大な副作用として、心室性不整脈（Torsade de pointes）、失神、消化管出血、末梢神経炎、横紋筋融解症が報告されている。（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特記事項なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画 RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

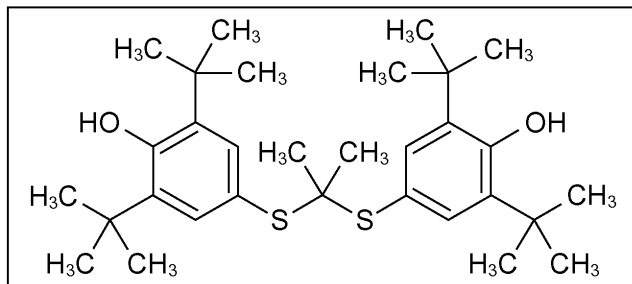
1. 販売名

- (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（s t e m）
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：C₃₁H₄₈O₂S₂
分子量：516.84

5. 化学名（命名法）又は本質

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）

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 溶かすに必要な量 (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： $E_{1cm}^{1\%}$ (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℃	ガラスシャーレ (開放)	1箇月	変化なし
	湿度	25℃ 75%RH	無色透明ガラス瓶 (密栓)	3箇月	変化なし
	光	室内散光 500 lx			
			日 照 灯 2,500 lx	ガラスシャーレ (開放)	10日

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

日局「プロブコール」による。

〔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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

〔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
ロレルコ錠 250mg	フィルムコーティング錠				白色～ 微黄白色
直径：11.2mm、厚さ：4.6mm、重さ：約 400mg					

(3) 識別コード

OG23

(4) 製剤の物性

崩壊性：日本薬局方一般試験法 崩壊試験法に適合する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

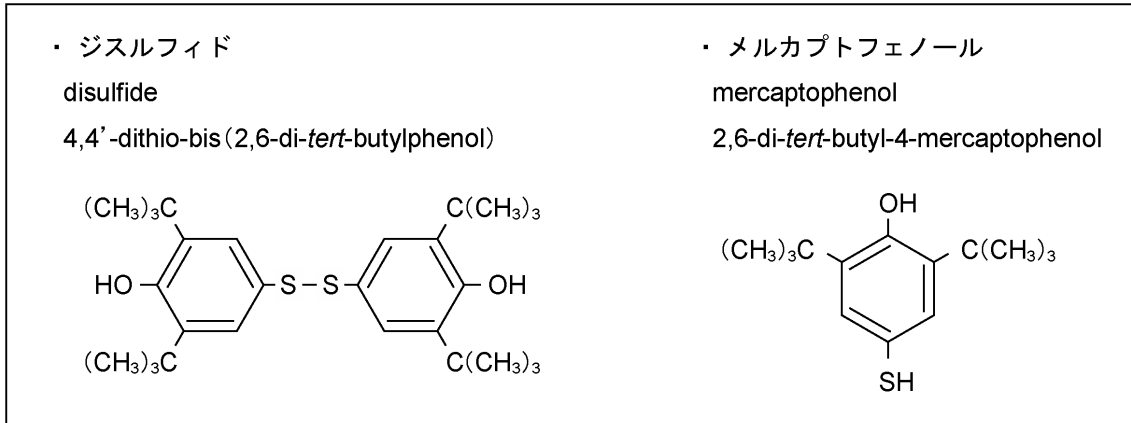
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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。



6. 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	
加速試験		40°C 75%RH	PTP	12箇月	
			ポリエチレン瓶	6箇月	
苛酷試験	湿度	25°C 60%RH	PTP	36箇月	
	温度	50°C	PTP、プラスチックボトル入	2箇月	
	湿度	25°C 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、確認試験、水分、崩壊試験、類縁物質、含量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP：100錠（10錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

高脂血症治療薬の一般的な注意事項である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

500mg/日及び750mg/日の2用量を用いて実施した二重盲検比較試験の結果、血清コレステロールの低下について2用量間の有効性は全く等しく差がみられず、また安全性についても差が認められなかったことより、本剤の通常1日用量を500mgと設定した。また、家族性高脂血症に対しては使用例の大半が1,000mg/日であり、安全性に特に問題がなかったことから、1,000/日まで増量できると設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

① 単回投与試験¹⁾

健康成人男性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. 1983; 3: 565-576.

② 反復投与試験¹⁾

健康成人男性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. 1983; 3: 565-576.

(3) 用量反応探索試験

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²⁾。
 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^{3~6)}。

大島研三ほか：医学のあゆみ. 1983; 125(6):588-602.
 秦 葭哉ほか：Geriat Med. 1982; 20(4): 683-695.
 秦 葭哉ほか：動脈硬化. 1983; 10(6): 1143-1150.
 秦 葭哉ほか：医学と薬学. 1983; 9(1): 255-277.
 秦 葭哉ほか：医学と薬学. 1983; 9(1): 1593-1606.

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) 検証的試験

1) 有効性検証試験

4種類の対照薬を用いて実施した二重盲検比較試験（823例）において、その有用性が確認された^{7~11)}。

八杉忠男ほか：臨床医薬. 1989; 5(6): 1291-1301.
 秦 葭哉ほか：Geriat Med. 1983; 21(3): 517-540.
 秦 葭哉ほか：Geriat Med. 1983; 21(5): 861-881.
 秦 葭哉ほか：Geriat Med. 1983; 21(7): 1297-1314.
 国府達郎ほか：Geriat Med. 1983; 21(9): 1687-1706.

2) 安全性試験

高脂血症患者265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¹²⁾。

泉 寛治ほか：動脈硬化. 1984; 12(4): 973-984.

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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^{13,14)}

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. 1983; 11(3): 597-602.

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

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

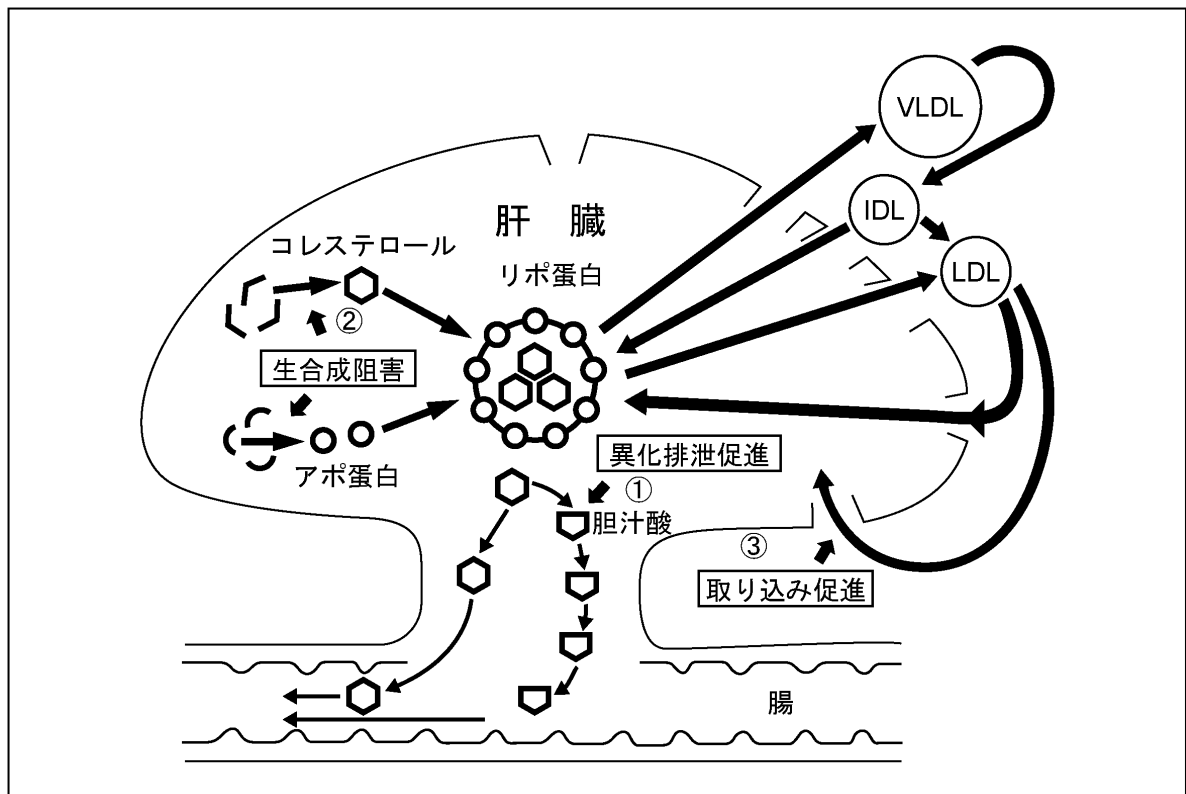
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

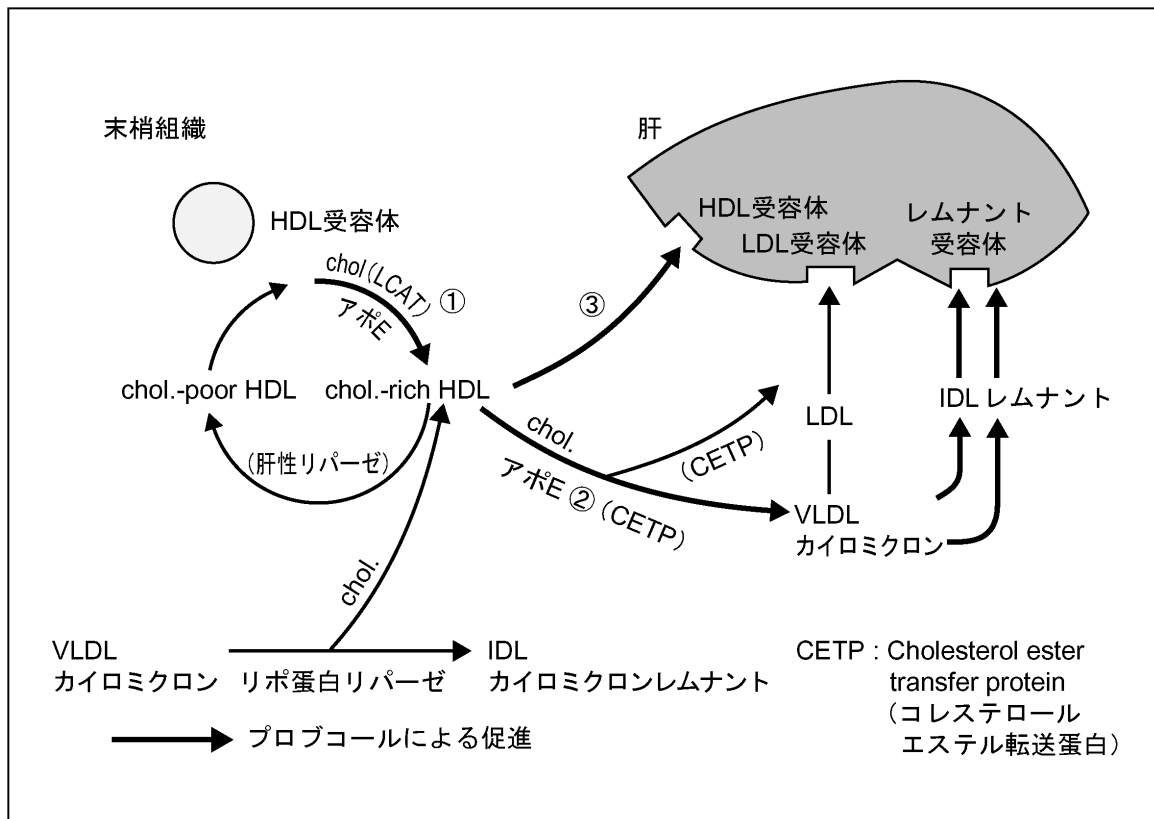
血清総コレステロール低下の作用機序としては、LDL（低比重リポ蛋白）の異化率亢進作用、コレステロールの胆汁中への異化排泄促進作用及びコレステロール合成の初期段階の阻害作用が想定されている^{15,16}。（食事性コレステロール吸収阻害作用はほとんどないか、極めて弱いものと考えられる。）

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^{17,18}。



〔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。



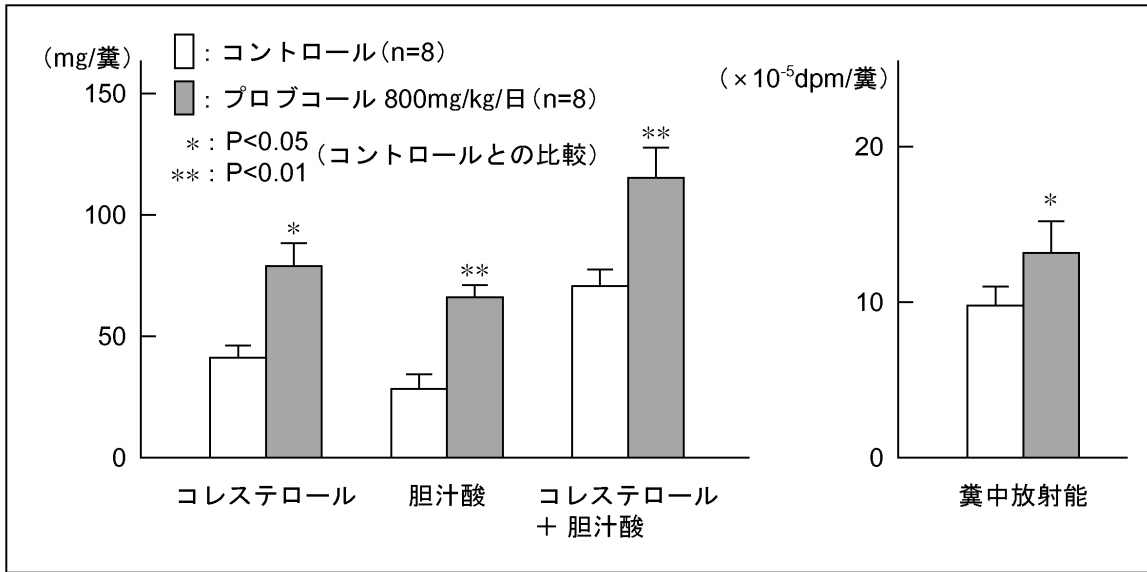
〔プロブコールによるHDLを介するコレステロールの逆転送促進の作用機序〕

— 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HDL₃ (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HDL₂ (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HDL₂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HDL₂自身は再びより小さなコレステロール含量の少ないHDL₃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¹⁶⁾

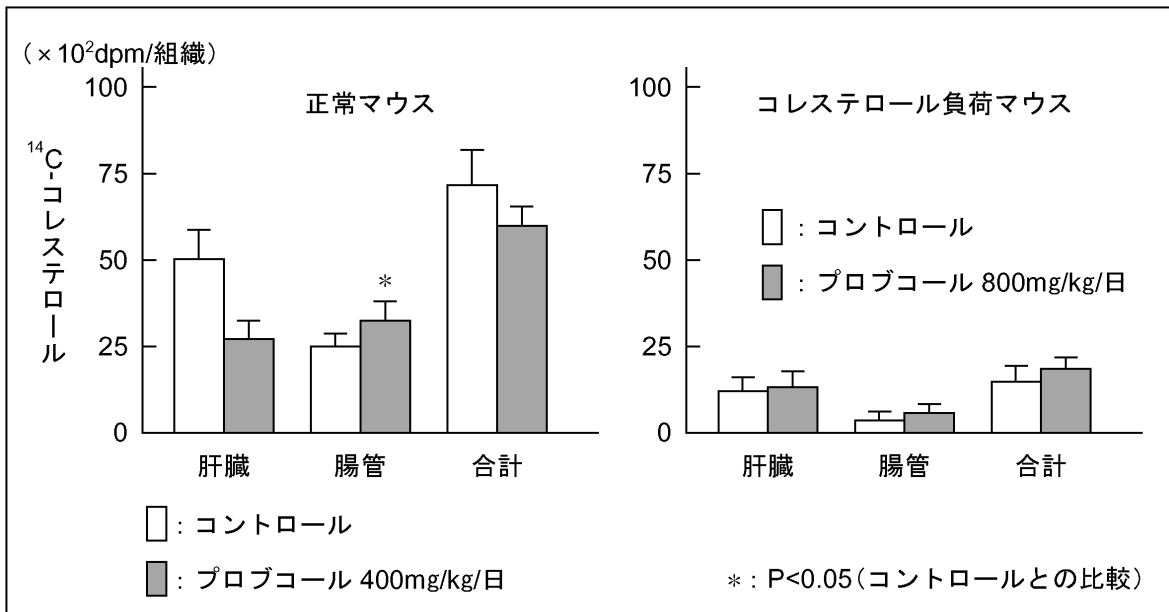
プロブコールはコレステロール負荷マウスにおいて¹⁴C-コレステロール由来の放射能の血中からの消失を促進し、また、糞中へのコレステロール、胆汁酸及び放射能の排泄量を増加させた。



〔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¹⁶⁾

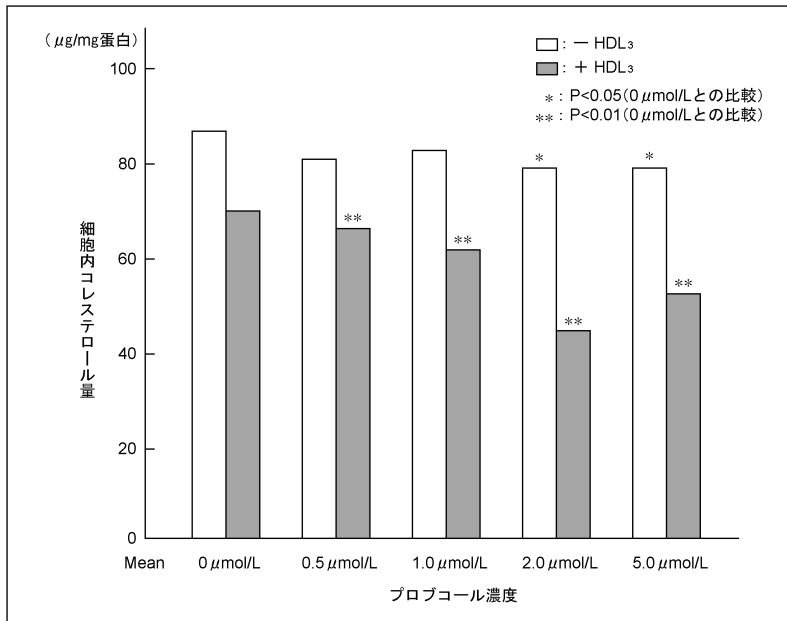
プロブコールの肝臓と腸管のコレステロール生合成に対する作用を検討したところ、正常マウスの肝ではコレステロール生合成抑制傾向を示したが、コレステロール負荷マウスでは有意な差は認められなかった。



〔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¹⁹⁾

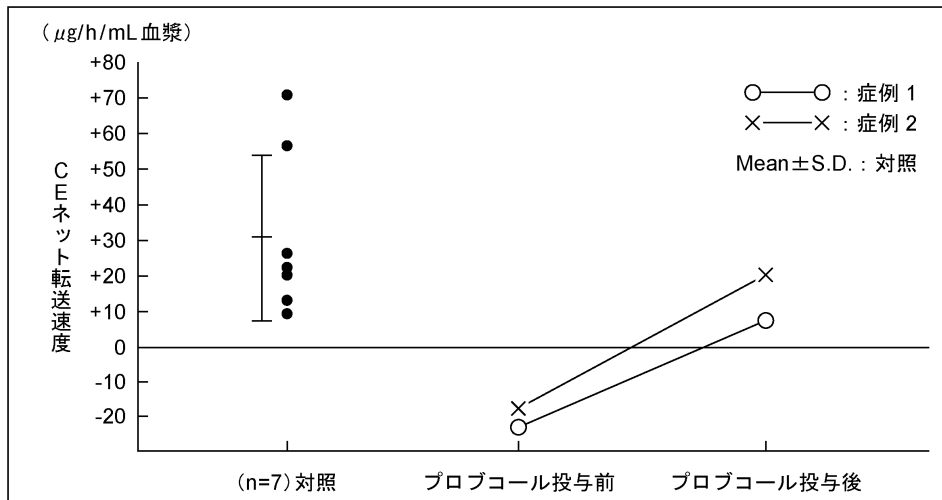
各種濃度のプロブコール (0~5.0 $\mu\text{mol/L}$) とLDL (250mg/dL) を培養ヒト皮膚線維芽細胞に加えてインキュベーションした後、プロブコールとLDLを除去し、次にHDL₃ (1.12~1.21g/mL) を加えてインキュベーションし、線維芽細胞内のコレステロール量を測定した。その結果、プロブコールは濃度依存的に細胞内コレステロール量を減少させ、HDLへのコレステロールの移行を促進したことが推測された。



【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*)¹⁷⁾

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HDL₂-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。



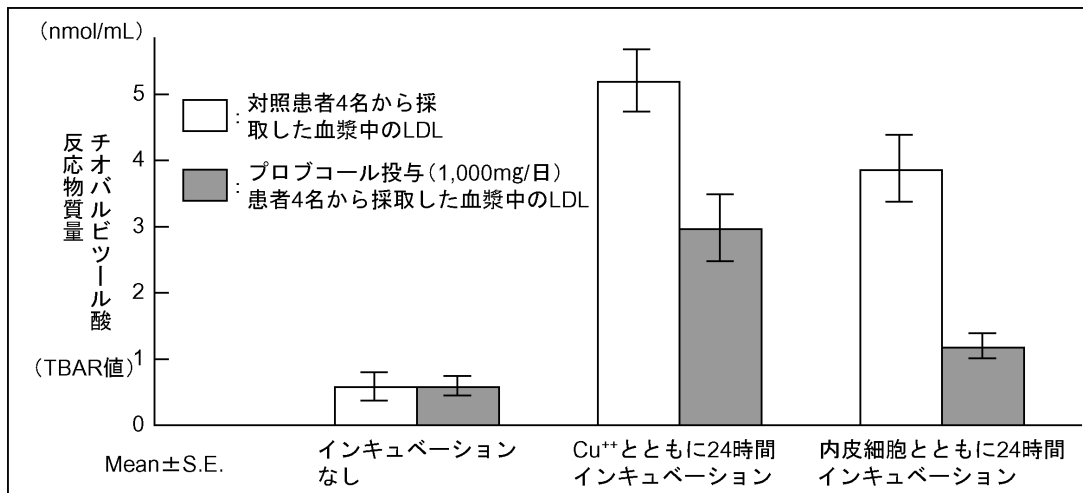
【角膜混濁を有する高HDL₂-コレステロール血症患者におけるコレステロールエステルのネット転送速度に対するプロブコールの作用】

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¹⁸⁾

ヒト血漿より分離したLDLをCu⁺⁺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。

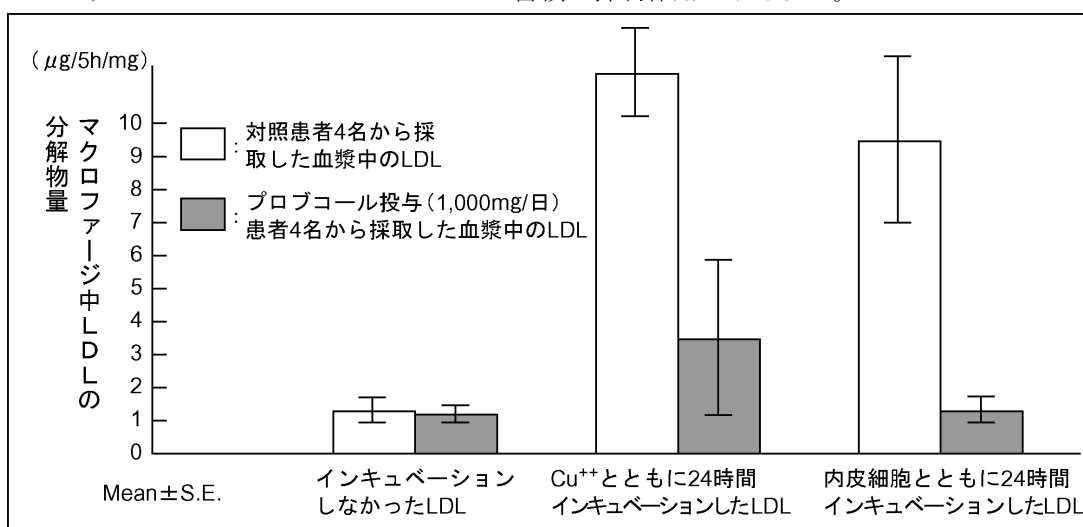
プロブコール投与患者より採取したLDLは対照患者より採取したLDLに比べ、TBAR値は明らかに低下し、酸化LDLの産生が抑制されたことが示された。



〔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*)¹⁸⁾

Cu⁺⁺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*)²⁰⁾

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、泡沫細胞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^{2,3)}

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)²¹⁾

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^{13,14)}。

i) 家族性高コレステロール血症(FH)患者のHDL₂を減少¹⁷⁾

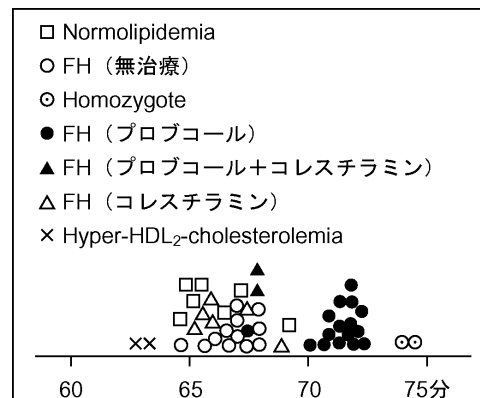
FH患者にプロブコール1,000mgを44カ月間投与した。プロブコール投与群ではHDL₂分画が減少した。

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HDL₂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、HDL₂粒子の縮小を示しており、HDL₂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〕

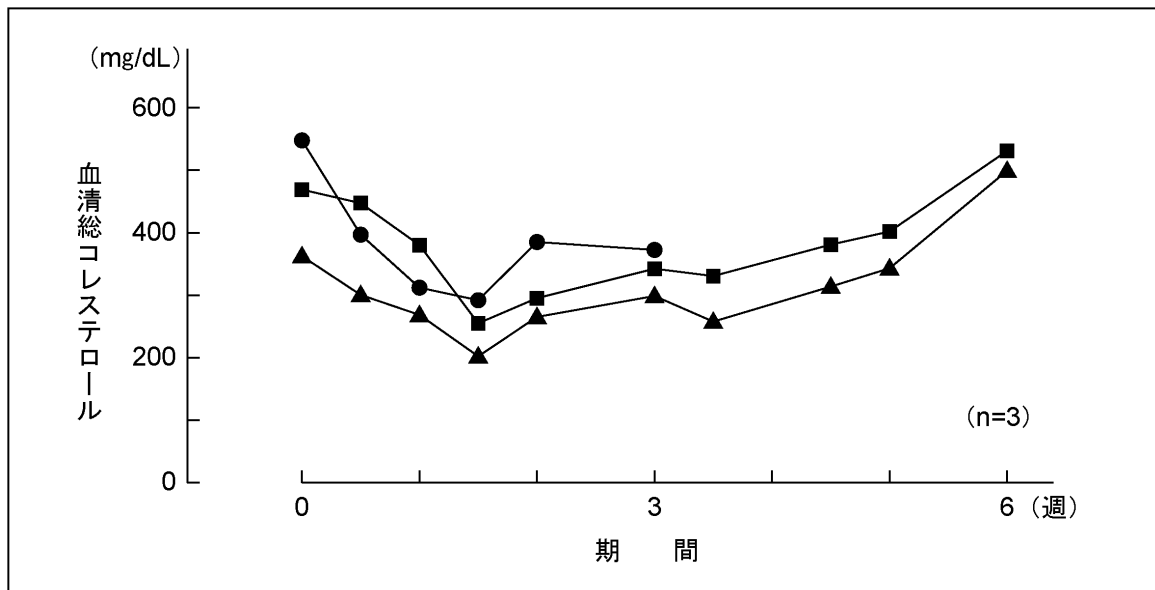
	プロブコール投与群 (n=12)		Others (n=8)	
	コレステロール (mg/dL)	中性脂肪 (mg/dL)	コレステロール (mg/dL)	中性脂肪 (mg/dL)
VLDL	20±18	63±75	18±19	58±55
IDL	15±13	14±7	9±7	12±9
LDL	253±63	59±23	271±57	40±14
HDL ₂	13±9	5±2	35±13	9±5
HDL ₃	18±7	8±2	24±3	9±5
合計	319±65	149±83	357±50	128±84



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²²⁾

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²³⁾

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%

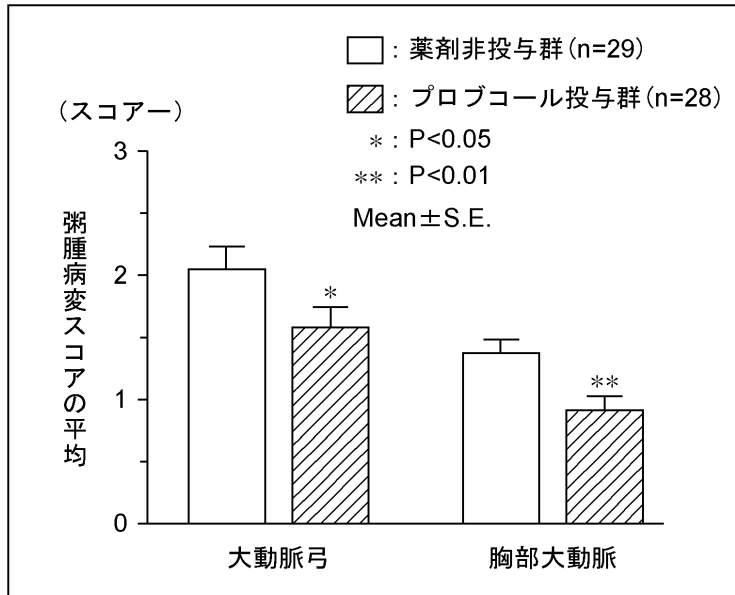
③ 黄色腫退縮効果^{13, 14)}

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（リグレーション）効果

i) 大動脈の粥腫病変に及ぼす作用²⁴⁾

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²⁵⁾

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 (%) [*]	83 (n=8)	77 (n=5)
大動脈全体の硬化度 (%) ^{**}	81 (n=8)	71 (n=5)
大動脈の総病変面積 (mm ²)	0.58 (n=5)	0.42 (n=5)
病変内の総脂質面積 (mm ²)	0.42 (n=5)	0.53 (n=5)
内膜病変の厚さ (mm)	0.26 (n=5)	0.19 (n=5)

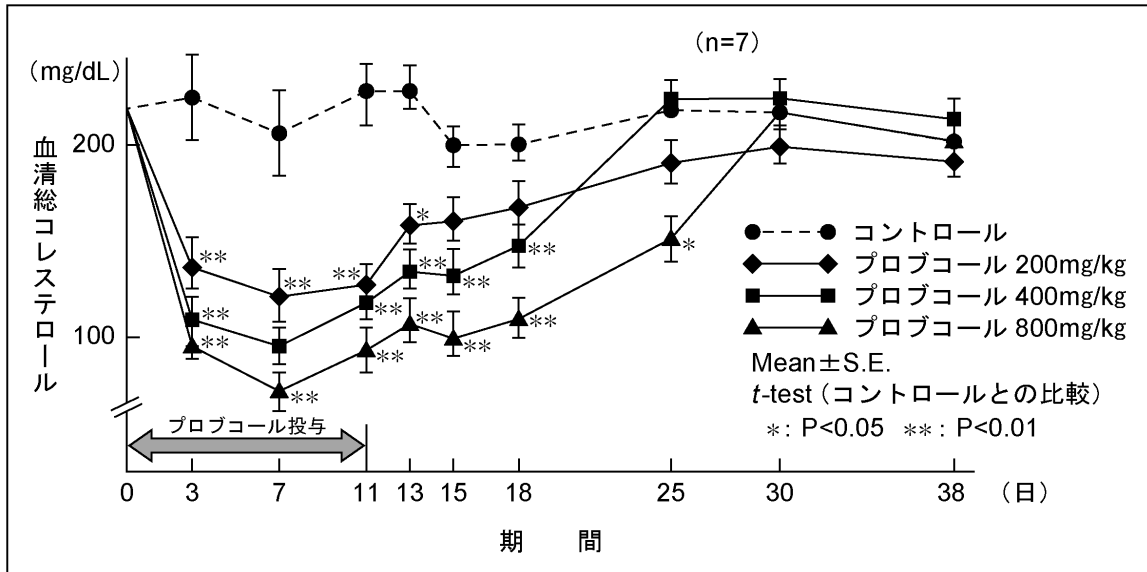
※ ポイント・カウンティング法による硬化度

※※米国内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²⁶⁾。

(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¹⁵⁾。



[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

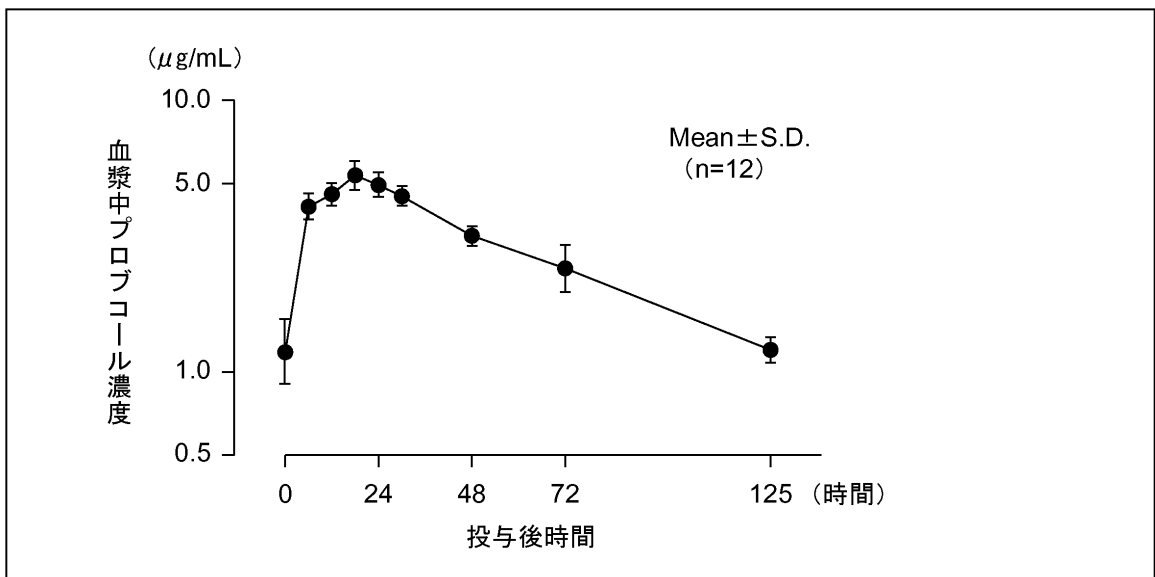
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与²⁷⁾

健康成人男性 12 例にプロブコール 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 μ 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〕

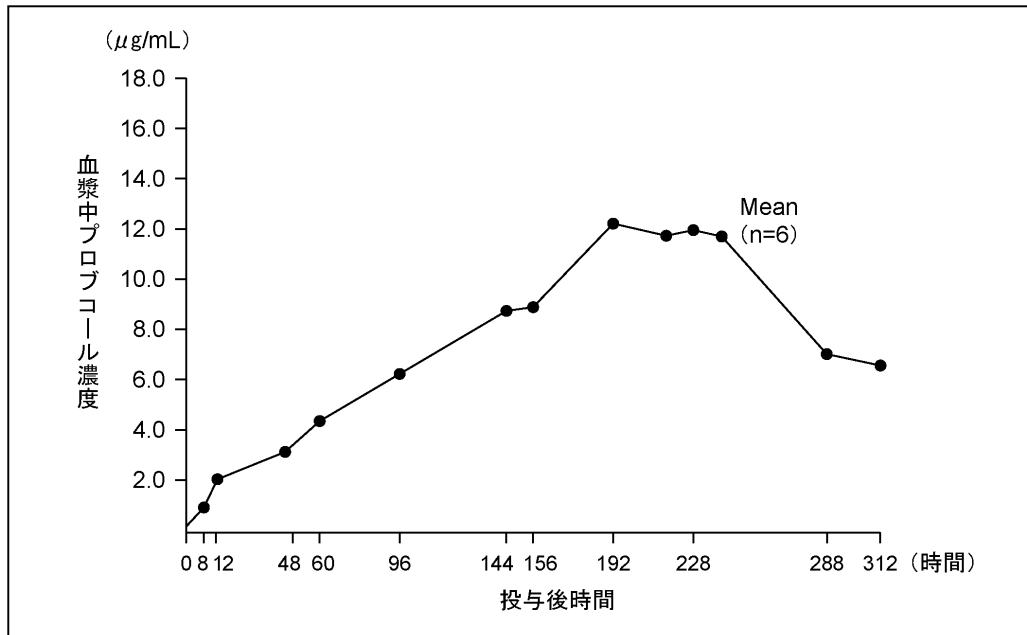
〔プロブコール単回経口投与時における薬物動態パラメータ〕

	AUC _{0-125h} (μ g · hr/mL)	C _{max} (μ g/mL)	t _{max} (hr)
錠	331.3	5.38	17.7
細粒	345.2	5.33	18.4

(Mean)

② 反復投与²⁸⁾

健康成人男性（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日間反復投与すると、投与開始後平均192時間以降で最高値11.9 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。



〔プロブコール10日間反復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 μ 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²⁹⁾。

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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラットに ^{14}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 $0.24\ \mu\text{g eq./g}$ 及び $0.14\ \mu\text{g eq./g}$ であり、血漿中濃度 $3.90\ \mu\text{g eq./mL}$ と比較しても、脳及び眼への移行は少なかった³⁰⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠ラットに ^{14}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、胎盤通過が確認された³¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

ラット及びウサギに ^{14}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³¹⁾。

(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

ラットに ^{14}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 $1/7\sim 1/20$ 、連続投与で血漿中濃度の $1\sim 1/2$)、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^{30,32)}。イヌやサルでもほぼ同様の分布を示した。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

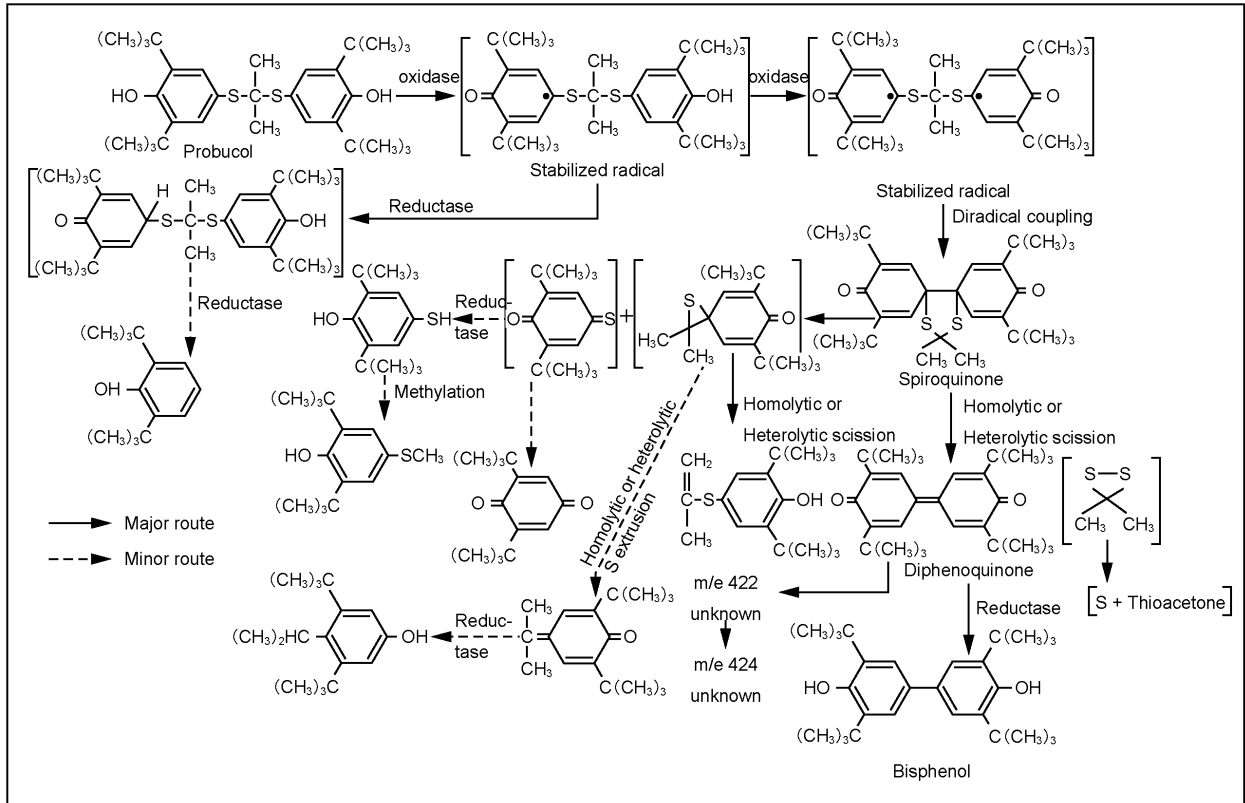
(プロブコールが水に難溶のため正確な蛋白結合率は求められていない。)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男性に ^{14}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³³⁾。

ラットに ^{14}C -プロブコールを経口投与した場合、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、未変化体、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³⁴⁾。



〔プロブコールの推定代謝経路〕

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位及び経路：糞中及び尿中³³⁾

排泄率：健康成人男性に¹⁴C-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³³⁾。

ラットに¹⁴C-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³⁰⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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〕

（解説）

2.1 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こと。

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%)が報告されている。

2.2 高脂血症の Romano-Ward 症候群、WPW 症候群を合併した症例³⁵⁾、高脂血症に心房細動、Romano-Ward 症候群が疑われる症例³⁶⁾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 Torsade de pointes や失神が発現したと報告されている。

2.3 「VII. 5. (2)血液－胎盤関門通過性」、「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

（解説）

8.1、8.2高脂血症治療薬の一般的な注意事項である。

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

9.1.1 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る。

9.1.3 Torsade de pointes、失神を発現した症例の本剤投与前の QTc が異常値を示していることが多いことなどから QT 延長を起こしやすい患者では本剤投与が心室性不整脈を誘発するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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]

(解説)

非臨床試験において催奇形性は認められていないが、胎児への移行が認められたため設定した。

「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

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。

(解説)

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

(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る³⁷⁾。

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る³⁸⁾。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

11.1.1 先天性QT延長症候群の患者^{35,36)}及びQT延長の家族歴を持たない患者³⁹⁾に対して本剤を投与した結果、著明なQT延長に伴う心室性不整脈（Torsade de pointes）、失神の発現が報告された。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た。

11.1.2 外国で消化管出血、末梢神経炎が発現したとの報告があるため記載した。

11.1.3 横紋筋融解症の発現症例の集積に基づき記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	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、Al-P 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		

◆副作用頻度一覧表等

〔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)

・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の。

(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)

・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（当社及び他社の集計）。

〔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

・使用成績調査を集計したもの（ロレロコの集計）。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

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。

(解説)

日薬連発第54号（平成31年1月17日付）に基づき、PTP誤飲対策の一環として記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

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⁴⁰⁾。

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⁴¹⁾。

(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た。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

プロブコールの中枢神経系、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^{42, 43)}。

(3) その他の薬理試験

・内皮細胞障害抑制作用⁴⁴⁾

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。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

[LD₅₀値 (mg/kg)⁴⁵⁾]

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⁴⁶⁾

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⁴⁷⁾ 及び 8 年間投与⁴¹⁾

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) 遺伝毒性試験

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^{48, 49)}。

(4) 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^{40, 41, 50)}。

(5) 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⁵¹⁾。

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^{52,53)}。

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⁵⁴⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

① 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⁵⁵⁾。

② その他^{40,41)}

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
 注意－医師等の処方箋により使用すること。
 有効成分：プロブコール 該当しない

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
 くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：シンレスタール錠250mg、シンレスタール細粒50%
 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、エラスターゼ、ガンマオリザノール、エゼチミブ等

7. 国際誕生年月日

1977年2月1日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ロレルコ錠250mg	2006年2月10日 (販売名変更による)	21800AMX10284000	2006年6月9日 (販売名変更による)	1985年2月4日

9. 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

10. 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

11. 再審査期間

1984年10月23日～1990年10月22日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロレルコ錠 250mg	2189008F127	2189008F127	103459201	620003669

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中村治雄ほか : Prog Med. 1983; 3: 565-576.
- 2) 大島研三ほか : 医学のあゆみ. 1983; 125(6): 588-602.
- 3) 秦 葭哉ほか : Geriat Med. 1982; 20(4): 683-695.
- 4) 秦 葭哉ほか : 動脈硬化. 1983; 10(6): 1143-1150.
- 5) 秦 葭哉ほか : 医学と薬学. 1983; 9(1): 255-277.
- 6) 秦 葭哉ほか : 医学と薬学 1983; 9(1): 1593-1606.
- 7) 八杉忠男ほか : 臨床医薬. 1989; 5(6): 1291-1301.
- 8) 秦 葭哉ほか : Geriat Med. 1983; 21(3): 517-540.
- 9) 秦 葭哉ほか : Geriat Med. 1983; 21(5): 861-881.
- 10) 秦 葭哉ほか : Geriat Med. 1983; 21(7): 1297-1314.
- 11) 国府達郎ほか : Geriat Med. 1983; 21(9): 1687-1700.
- 12) 泉 寛治ほか : 動脈硬化. 1984; 12(4): 973-984.
- 13) 渡辺 彰ほか : 動脈硬化. 1983; 11(3): 597-602.
- 14) Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis. 1983; 48(2): 157-166. (PMID: 6615580)
- 15) Tomikawa, M. et al. : Atherosclerosis. 1981; 40(2): 101-113. (PMID: 6946776)
- 16) 俵 克彦ほか : 動脈硬化. 1983; 10(6): 1119-1124.
- 17) Matsuzawa, Y. et al. : Am J Cardiol. 1988; 62(3): 66B-72B. (PMID: 3394656)
- 18) Parthasarathy, S. et al. : J Clin Invest. 1986; 77(2): 641-644. (PMID: 3944273)
- 19) Goldberg, R. B. et al. : Am J Cardiol. 1988; 62(3): 57B-59B. (PMID: 3394653)
- 20) Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis. 1986; 62(3): 209-217. (PMID: 3801087)
- 21) Balasubramaniam, S. et al. : Clin Sci. 1981; 61(5): 615-619. (PMID: 6169481)
- 22) 岡本良三ほか : 動脈硬化. 1984; 10(4): 863-867.
- 23) Naruszewicz, M. et al. : J Lipid Res. 1984; 25(11): 1206-1213. (PMID: 6520542)
- 24) Kritchevsky, D. et al. : Proc Soc Exp Biol Med. 1971; 136(4): 1216-1221. (PMID: 5554467)
- 25) Wissler, R. W. et al. : Appl Pathol. 1983; 1(2): 89-96. (PMID: 6678159)
- 26) Miettinen, T. A. et al. : Lancet. 1981; II(8244): 478. (PMID: 6115240)
- 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. 1983; 10(6): 1103-1106.
- 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) Matsushashi, H. et al. : Jpn J Med. 1989; 28(5): 612-615. (PMID: 2585889)
- 36) Tamura, M. et al. : Jpn Circ J. 1994; 58(5): 374-377. (PMID: 8022053)
- 37) Gallego, C. et al. : Ann Pharmacother. 1994; 28(7-8): 940-943. (PMID: 7949516)
- 38) Yokoyama, S. et al. : Atherosclerosis. 1988; 70(2): 179-181. (PMID: 3355613)
- 39) Kajinami, K. et al. : Lancet. 1993; 341(8837): 124-125. (PMID: 8093399)
- 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) 玉木正純ほか : 社内資料 (一般薬理試験 (末梢作用)). 1983.
- 43) 久保田和彦ほか : 社内資料 (一般薬理試験 (中枢作用)). 1983.
- 44) Kuzuya, M. et al. : J Lipid Res. 1991; 32(2): 197-204. (PMID: 2066656)
- 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. 1983; 25(2): 291-317.

- 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) 島田弘泰ほか：社内資料（変異原性試験(1)）. 1979.
- 49) 島田弘泰ほか：社内資料（変異原性試験(2)）. 1983.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) 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.
- 54) 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.
- 55) 木村義民ほか：社内資料（抗原性試験）. 1980.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での薬物動態等のデータはない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での薬物動態等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

