

# 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 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

シンレスタール<sup>®</sup>錠250mg

日本薬局方 プロブコール細粒

シンレスタール<sup>®</sup>細粒50%

SINLESTAL<sup>®</sup> Tablets 250mg, Fine Granules 50%

剤形	シンレスタール錠 250mg：フィルムコーティング錠 シンレスタール細粒 50%：細粒		
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	シンレスタール錠 250mg：1錠中プロブコール（日局）250mg を含有 シンレスタール細粒 50%：1g 中プロブコール（日局）500mg を含有		
一般名	和名：プロブコール（JAN） 洋名：Probucol（JAN、INN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		シンレスタール錠 250mg	シンレスタール細粒 50%
	製造販売承認年月日	2008年 10月 7日	2002年 3月 4日
	薬価基準収載年月日	2008年 12月 19	2002年 7月 5日
	発売年月日	2008年 12月	2002年 9月
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/">https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/</a>		

本 IF は 2022 年 9 月改訂（第 2 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

# 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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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の 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	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	7
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	7
(1) 和 名	2	14. その他	8
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	9
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	9
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	9
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	9
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	10
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	10
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	10
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	10
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	10
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	10
(2) 溶解性	3	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)	10
(3) 吸湿性	3	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	10
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	11
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	11
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
3. 有効成分の確認試験法	4	(3) 作用発現時間・持続時間	12
4. 有効成分の定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	13
IV. 製剤に関する項目	5	1. 血中濃度の推移・測定法	13
1. 剤 形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 最高血中濃度到達時間	13
(2) 製剤の物性	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	13
(3) 識別コード	5	(4) 中毒域	14
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	5	(5) 食事・併用薬の影響	14
2. 製剤の組成	5	(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	14
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	2. 薬物速度論的パラメータ	14
(2) 添加物	5	(1) 解析方法	14
(3) その他	5	(2) 吸収速度定数	14
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(3) バイオアベイラビリティ	14
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(4) 消失速度定数	14
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(5) クリアランス	14
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
7. 溶出性	7		
8. 生物学的試験法	7		

(6) 分布容積.....	14	16. その他.....	25
(7) 血漿蛋白結合率.....	14		
3. 吸 収.....	15	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	26
4. 分 布.....	15	1. 薬理試験.....	26
(1) 血液－脳関門通過性.....	15	(1) 薬効薬理試験.....	26
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	15	(2) 副次的薬理試験.....	26
(3) 乳汁への移行性.....	15	(3) 安全性薬理試験.....	26
(4) 髄液への移行性.....	15	(4) その他の薬理試験.....	26
(5) その他の組織への移行性.....	15	2. 毒性試験.....	26
5. 代 謝.....	15	(1) 単回投与毒性試験.....	26
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	15	(2) 反復投与毒性試験.....	26
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	16	(3) 生殖発生毒性試験.....	26
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	16	(4) その他の特殊毒性.....	27
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	16	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	28
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	16	1. 規制区分.....	28
6. 排 泄.....	16	2. 有効期間又は使用期限.....	28
(1) 排泄部位及び経路.....	16	3. 貯法・保存条件.....	28
(2) 排泄率.....	16	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	28
(3) 排泄速度.....	16	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	28
7. トランスポーターに関する情報.....	17	(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）.....	28
8. 透析等による除去率.....	17	(3) 調剤時の留意点について.....	28
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	18	5. 承認条件等.....	28
1. 警告内容とその理由.....	18	6. 包 装.....	28
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	18	7. 容器の材質.....	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	18	8. 同一成分・同効薬.....	29
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	18	9. 国際誕生年月日.....	29
5. 慎重投与内容とその理由.....	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	19	11. 薬価基準収載年月日.....	29
7. 相互作用.....	19	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.....	29
(1) 併用禁忌とその理由.....	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	29
(2) 併用注意とその理由.....	19	14. 再審査期間.....	29
8. 副作用.....	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	29
(1) 副作用の概要.....	20	16. 各種コード.....	30
(2) 重大な副作用と初期症状.....	20	17. 保険給付上の注意.....	30
(3) その他の副作用.....	20	<b>XI. 文 献</b> .....	31
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧.....	21	1. 引用文献.....	31
(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.....	24	2. その他の参考文献.....	31
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	24	<b>XII. 参考資料</b> .....	32
9. 高齢者への投与.....	25	1. 主な外国での発売状況.....	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	25	2. 海外における臨床支援情報.....	32
11. 小児等への投与.....	25	<b>XIII. 備 考</b> .....	33
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	25	その他の関連資料.....	33
13. 過量投与.....	25		
14. 適用上の注意.....	25		
15. その他の注意.....	25		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

プロブコールは米国ダウ・ケミカル社で開発された高脂血症治療剤である。

血清総コレステロール低下作用が強く、1977年2月にFDAの承認を取得した。本邦ではダウ・ケミカル日本株式会社、大塚製薬株式会社及び第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）が1977年10月より共同開発を始め、1984年10月に製造承認を取得し、1985年2月より販売を開始した。

その後、1993年9月に、薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない、との再審査結果を取得した。

なお、医療事故防止対策として、「シンレスタールS」から「シンレスタール細粒50%」に販売名の変更を申請し、2002年3月に承認された。同様に、「シンレスタール錠」から「シンレスタール錠250mg」に販売名の変更を申請し、2008年10月に承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1)有効性

##### 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。

長期投与（1～2年）265例では、投与開始1ヵ月後に血清総コレステロールを平均15%低下させ、以後24ヵ月まで16～19%の範囲で安定した低下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<sup>2,3)</sup>。

##### 2) 黄色腫退縮効果<sup>2,3)</sup>

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。

#### (2)安全性

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。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、横紋筋融解症が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和名

シンレスタール®錠 250mg

シンレスタール®細粒 50%

#### (2)洋名

SINLESTAL® Tablets 250mg

SINLESTAL® Fine Granules 50%

#### (3)名称の由来

「新しい」という意味のシンとコレステロールを「下げる」という意味のレスをとり、シンレスタールと命名した。

### 2. 一般名

#### (1)和名(命名法)

プロブコール (JAN)

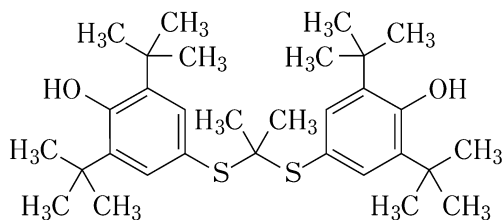
#### (2)洋名(命名法)

Probucol (JAN、INN)

#### (3)ステム

不明

### 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

治験番号 : DE-3872

### 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	本品 1g を溶かす量 (mL)	溶解性 (日局表現)	溶 媒	本品 1g を溶かす量 (mL)	溶解性 (日局表現)
ジメチルホルムアミド	0.5	極めて溶けやすい	<i>n</i> -ヘキサン	16	やや溶けやすい
二硫化炭素	0.8	極めて溶けやすい	メタノール	20	やや溶けやすい
アセトン	0.8	極めて溶けやすい	アセトニトリル	40	やや溶けにくい
酢酸エチル	1.0	溶けやすい	氷酢酸	40	やや溶けにくい
酢酸ブチル	1.3	溶けやすい	水	10,000 以上	ほとんど溶けない
エーテル	2.0	溶けやすい	塩酸 (0.1mol/L)	10,000 以上	ほとんど溶けない
四塩化炭素	3.0	溶けやすい	水酸化ナトリウム (0.1mol/L)	10,000 以上	ほとんど溶けない
エタノール	8	溶けやすい			(測定温度 21℃)

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない

##### (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（紫外吸収スペクトログラフィー、室温）

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (243nm)：420

紫外吸収スペクトル： $\lambda_{\text{max}}$

240 ( $\epsilon$   $2.5 \times 10^4$ ) (*n*-ヘキサン)、242 ( $\epsilon$   $2.3 \times 10^4$ ) (メタノール)

241 ( $\epsilon$   $2.5 \times 10^4$ ) (水)、248 ( $\epsilon$   $2.8 \times 10^4$ ) (0.1mol/L 塩酸)

244 ( $\epsilon$   $2.4 \times 10^4$ ) (0.1mol/L 水酸化ナトリウム)



## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温	3年	褐色ガラス瓶、密栓	外観、溶状、含量、乾燥減量、薄層クロマトグラムとも変化なし
苛酷試験	固体状態	50℃	2ヵ月	褐色ガラス瓶、密栓	
		25℃、75%RH	1ヵ月	ガラスシャーレ、開放	
		40℃、75%RH	3ヵ月	褐色ガラス瓶、密栓	
		室内散光	3ヵ月	無色透明又は褐色透明ガラス瓶、密栓	
		日照灯	10日間	ガラスシャーレ、開放	
					3日目より外観の変化、においの変化

## 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方プロブコールの確認試験法による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

## 4. 有効成分の定量法


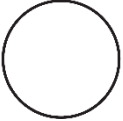
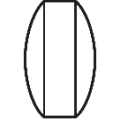
日本薬局方プロブコールの定量法による。

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	有効成分	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	1錠中 プロブコール (日局) 250mg	フィルム コーティング錠	白色～ 微黄白色				NF315
				9.7	5.8	311	
シンレスタール細粒 50%	1g 中 プロブコール (日局) 500mg	細粒	白色～ 微黄白色	—			—

#### (2) 製剤の物性

シンレスタール錠 250mg :

##### 崩壊試験

本品は日本薬局方一般試験法崩壊試験法に従い試験を行うとき、これに適合する。ただし、補助盤は用いない。

#### (3) 識別コード

シンレスタール錠 250mg : NF 315 (錠剤、PTP シート表面)

#### (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

シンレスタール錠 250mg : 1錠中に日本薬局方プロブコール 250mg を含有

シンレスタール細粒 50% : 1g 中に日本薬局方プロブコール 500mg を含有

#### (2) 添加物

シンレスタール錠 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% :

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

#### (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

#### シンレスタール錠 250mg

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験※1	25℃、60%RH	3年	PTP・アルミピロー・函	変化なし
			プラボトル・シュリンク	
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	PTP・ラッパー・カートン、 ポリエチレン瓶	
苛酷試験	40℃、75%RH	1ヵ月	一次包装 (PTP)	
	50℃	1ヵ月	ガラス瓶、密栓	
	60℃			
	40℃、75%RH	1ヵ月	開放	
白色灯	20日			

※1：[試験項目] 外観、崩壊試験、含量

#### シンレスタール細粒 50%

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験※2	25℃、60%RH	3年	アルミ袋・函、 H.S.・函	変化なし
加速試験	40℃、75%RH	6ヵ月	H.S.・カートン	外観が微黄白色に変化
光安定性試験	室内散光	6ヵ月	直接容器 (分包品又はポリ)	外観が微黄白色に変化
	日照灯	10日	シャーレ、開放	7日後外観が微黄白色に変化

※2：[試験項目] 外観、含量

### 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)

方 法：シンレスタール細粒 50%と各混合薬剤の 1 日常用量を乳鉢中軽く混和し、その約 2g をグラシン紙で分包シールした。(配合薬品名は試験実施当時の名称)

保存条件：温度 25℃、湿度 72%

判 定：外観 (湿潤、液化、固化、着色)、吸湿性 (吸湿増量)

－：変化の認められないもの

±：変化の疑わしいもの

＋：明らかに変化は認められるが実際に調剤に影響しないもの

≡：調剤に差支える程度の変化が認められるもの

配合薬品	保存条件	25℃、72%RH				25℃、72%RH		
	変化	外 観				吸湿性		
	日数	1 日	4 日	7 日	14 日	4 日	7 日	14 日
パントシン散 20%		—	—	—	—	—	—	—
ノイエル細粒 40%		—	—	—	—	—	—	—
トランサミン散 50%		—	—	—	—	—	—	—
アルダクトン A 細粒		—	—	—	—	—	—	—
アルサルミン細粒		—	—	—	—	—	—	—
セルシン散		—	—	—	—	—	—	—
ノイキノン顆粒		—	—	—	—	—	—	—
ビタメジン散		—	—	—	—	—	—	—

## 7. 溶出性

水にほとんど溶けない。

## 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

シンレスタール錠 250mg：日本薬局方プロブコール錠の確認試験法による。

シンレスタール細粒 50%：日本薬局方プロブコール細粒の確認試験法による。

紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

シンレスタール錠 250mg：日本薬局方プロブコール錠の定量法による。

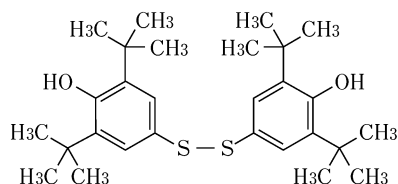
シンレスタール細粒 50%：日本薬局方プロブコール細粒の定量法による。

液体クロマトグラフィー

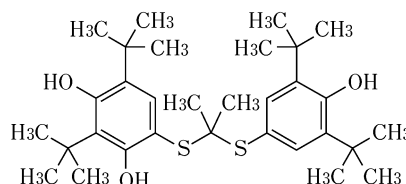
## 11. 力 価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物



[1]



[2]

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 14.その他

## 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（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。

### 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

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 ヶ月後に血清総コレステロールを平均 15%低下させ、以後 24 ヶ月まで 16～19%の範囲で安定した低下効果を維持している<sup>1)</sup>。

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<sup>2,3)</sup>。

##### 2) 黄色腫退縮効果<sup>2,3)</sup>

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。

#### (3)臨床薬理試験

##### 1) 単回経口投与<sup>4)</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。

##### 2) 反復経口投与<sup>4)</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。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

#### (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>5)</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>6-9)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

#### (5)検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験<sup>10-14)</sup>

4種類の対照薬(ニコモール又はデキストラン硫酸ナトリウム、シンフィブラート<sup>※</sup>、大豆油不ケン化物)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。

※現在は販売されていない

##### 3) 安全性試験

###### 長期投与試験<sup>1)</sup>

高脂血症患者 265 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。

##### 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5,958例であった。全症例での有効(改善以上)率、血清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。

血清総コレステロール改善率	79.5% (4,699例/5,910例)
トリグリセライド改善率	44.0% (1,939例/5,171例)
有効率	77.2% (4,521例/5,860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、アトルバスタチンカルシウム水和物、フルバスタチンナトリウム、シンバスタチン、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、ベザフィブラート、フェノフィブラート、ニコモール、エラスターゼ、エゼチミブ、クリノフィブラート、クロフィブラート、コレスチミド、コレスチラミン、ガンマオリザノール等

### 2. 薬理作用

#### (1)作用部位・作用機序

##### 作用機序

本剤の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<sup>15,16)</sup>。

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<sup>17,18,19)</sup>。

#### (2)薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血清脂質に対する作用

###### ①血清総コレステロール低下作用

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<sup>5,20)</sup>。

各種動物（マウス、ラット、ウサギ、サル等）の血清総コレステロールを用量依存的に著明に低下させる<sup>16)</sup>。

###### ②血清トリグリセライド及びリン脂質低下作用

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。血清トリグリセライドに対する低下作用は実験系により異なり一定していない<sup>5,6,16)</sup>。

###### ③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（WHHL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<sup>2,3)</sup>。

##### 2) 血清リポ蛋白質に対する作用<sup>16,21)</sup>

###### ①血清リポ蛋白質低下作用

ヒトならびに各種動物（コレステロール負荷高脂血症マウス、ラット、WHHLウサギ）のLDL-コレステロールを著明に低下し、同時にHDL-コレステロールも低下する。また、ヒトの家族性高脂血症においても同様にLDL-コレステロールの著明な低下とHDL-コレステロールの低下が認められている。

###### ②血清アポ蛋白質低下作用

WHHLウサギ、家族性高脂血症患者等におけるapo-A<sub>1</sub>を著明に低下する。

##### 3) 抗動脈硬化作用（ウサギ、赤毛ザル）

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<sup>22)</sup>、赤毛ザ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<sup>23)</sup>。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<sup>24)</sup>。

4) **黄色腫退縮効果**<sup>2,3)</sup>

高脂血症にしばしば随伴する腱、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)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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

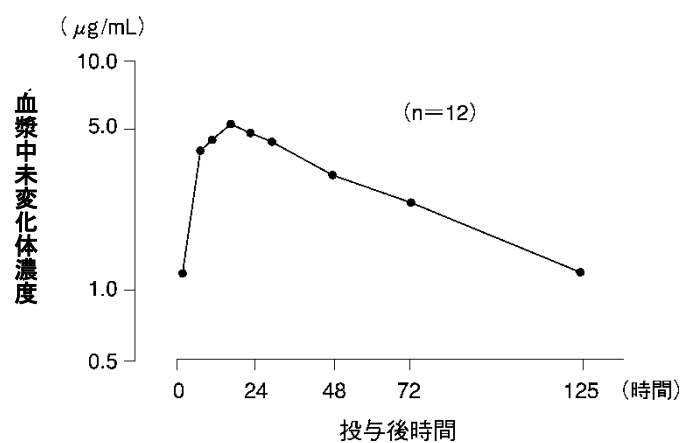
#### (2) 最高血中濃度到達時間

18 時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度 <sup>25)</sup>

##### 1) 単回投与

健康成人男子（22～32 歳、54～68kg）12 例にプロブコール 250mg を朝食後 30 分に経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後 18 時間で最高値 4.8～5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$  に達し、生物学的半減期は 50～62 時間であった。

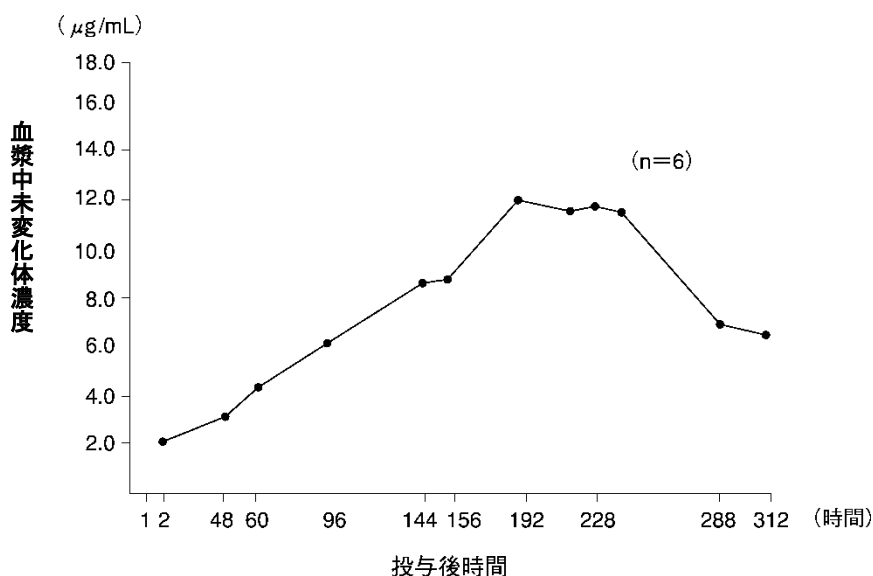


プロブコール単回経口投与時における薬物動態パラメータ  
(平均 $\pm$ S.E.)

	AUC <sub>0-125h</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)
錠	349.2 $\pm$ 34.17	5.25 $\pm$ 0.37	17.2 $\pm$ 1.85
細粒	342.9 $\pm$ 33.33	5.33 $\pm$ 0.54	18.7 $\pm$ 1.78

## 2) 連続投与

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192時間で最高値12 $\mu$ g/mLに達し<sup>25)</sup>、生物学的半減期は98時間であった。



### (4)中毒域

該当資料なし

### (5)食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用 (2)併用注意」の項を参照。

### (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

#### (2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -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、胎児内に投与量の0.3%の放射活性が認められた。

羊水中にはきわめてわずかな放射活性しか認められなかった。

#### (3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット、ウサギ>

ラット及びウサギに  $^{14}\text{C}$ -プロブコールを静脈内投与し、乳汁中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。その濃度は血漿中濃度の約 1/5 であった。

また、授乳された新生児の血漿中にもわずかであるが放射活性が認められた。

#### (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、イヌ、サル>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -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。

### 5. 代 謝

#### (1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

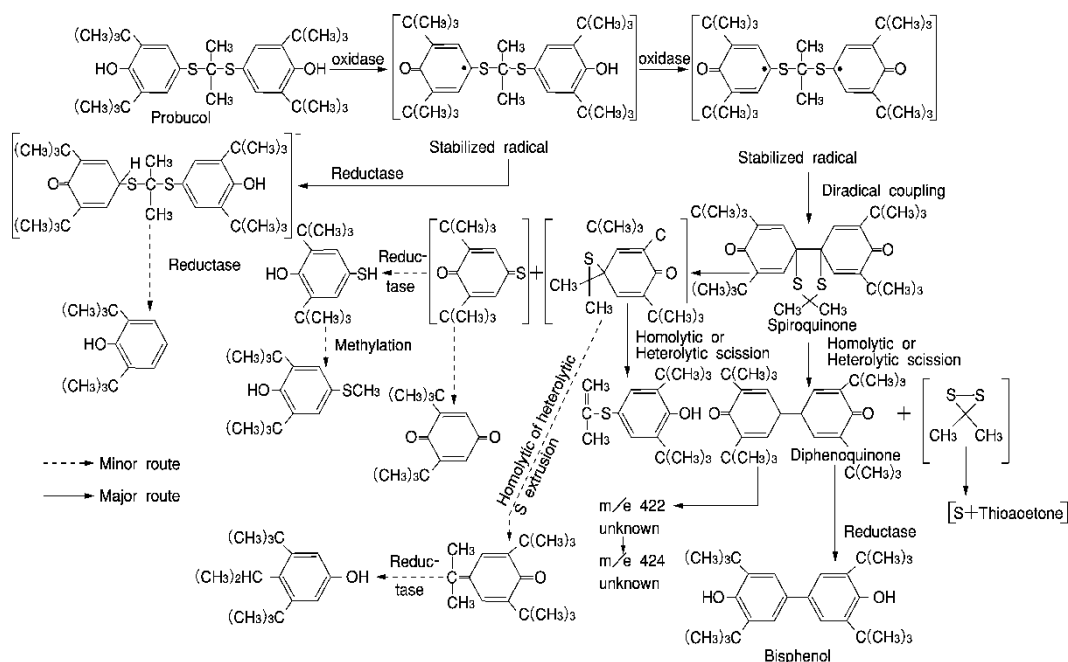
<参考：外国人データ>

健康成人に  $^{14}\text{C}$ -プロブコールを経口投与した場合、血漿中放射活性の大部分は未変化体 (放射活性の約 85%) であり、その残りの約 15%のうち検出されたものはジフェノキノン体 (放射活性の 2~5%) のみであった。ヒトにおける代謝物の量はきわめて微量であった。

<参考：ラット>

ラットに  $^{14}\text{C}$ -プロブコールを経口投与した場合、血漿中には未変化体が一番多く認められ (放射活性濃度の 20~30%)、その他にジフェノキノン体 (8~11%)、抱合体 (6~9%) と 2 種類の代謝産物 (1~3%) が認められた。尿中ではほとんどがグルクロン酸抱合体 (90%以上) であった。糞中の大部分は未変化体 (50~65%) として認められ、その他にジフェノキノン体 (約 1%)、抱合体 (1~2%) 及びその他 2 種類の代謝産

物が認められた。肝、腎中には未変化体（1～10%）、ジフェノキノン体（5～30%）、抱合体（6～24%）とその他 2 種類の代謝産物（1～6%）が認められた。



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

健康成人男子に  $^{14}\text{C}$ -プロブコールを経口投与した場合、尿中への排泄はきわめて微量であったが、糞中へは投与後 48 時間までに投与量の 45%が排泄された。

<参考：外国人データ>

健康成人に  $^{14}\text{C}$ -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。

(2)排泄率

該当資料なし

(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）

#### 【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）

解説：1. 動物実験では抗原性は認められなかったが、臨床試験で発疹、そう痒感、皮疹が認められた。  
2. プロブコールの投与により心室性不整脈（Torsades de pointes）等の発現が報告されている。  
3. 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る。

### 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. 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。]

解説：(1) 本剤の国内臨床試験では報告されていないが、PDRによれば新鮮もしくは進行性の心筋障害患者、又は、心室性不整脈を示唆する所見を有する患者には使用しないことと記されている。  
(2) より重篤な心室性不整脈を起こすおそれがある。  
(3) 海外成書の警告、禁忌又は慎重投与の項に“異常に長い QT 間隔の患者”の記載があり、また心室性不整脈（Torsades 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。これは、Torsades de pointes が著明な QT 延長に伴って発現することからも考えられる。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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。

解説：(1) 高脂血症薬の一般的注意事項である。

(2) 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るため記載した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

### 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。

#### 解説：シクロスポリン

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、腎移植患者にシクロスポリンとプロブコールを併用する際には、シクロスポリンの血中濃度を注意深くモニターすることが望ましい。

#### クロフィブラート

クロフィブラートとプロブコールを併用した場合、著しく HDL-コレステロールが低下することがあるとの報告がある。



## 8. 副作用

### (1)副作用の概要

#### 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。

### (2)重大な副作用と初期症状

#### 4. 副作用

##### (1) 重大な副作用 (頻度不明<sup>注)</sup>)

- 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。

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。

### (3)その他の副作用

#### 4. 副作用

##### (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	けん怠感

## (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 〈プロブコール（シンレスタール、ロレルコ）の副作用発現率〉

	承認時までの成績	再審査成績	計
調査施設数	180	1,394	1,574
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	5.5%	1.9%	2.4%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
<b>皮膚付属器官障害</b>			
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)
皮膚疹	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)
<b>筋・骨格系障害</b>			
筋肉腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>中枢・末梢神経系障害</b>			
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	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)
<b>自律神経系障害</b>			
低血圧	—	1 (0.01)	1 (0.01)
<b>聴覚・前庭障害</b>			
耳鳴	2 (0.14)	—	2 (0.02)
<b>その他の特殊感覚障害</b>			
味覚欠如	—	2 (0.02)	2 (0.02)
苦味	3 (0.21)	—	3 (0.02)
<b>精神障害</b>			
いらいら感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
不眠(症)	1 (0.07)	—	1 (0.01)

副作用の種類	承認時までの成績	再審査成績	計
<b>消化管障害</b>			
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)
口渇	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)
<b>肝臓・胆管系障害</b>			
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)
<b>代謝・栄養障害</b>			
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)
ALP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)

副作用の種類	承認時までの成績	再審査成績	計
心臓血管障害 QT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 期外収縮 心室性期外収縮 心房細動 動悸	— — — — —	1 (0.01) 1 (0.01) 2 (0.02) 1 (0.01) 4 (0.04)	1 (0.01) 1 (0.01) 2 (0.02) 1 (0.01) 4 (0.03)
心臓外血管障害 発赤	1 (0.07)	2 (0.02)	3 (0.02)
呼吸器系障害 咽頭異和感 咳	— —	1 (0.01) 1 (0.01)	1 (0.01) 1 (0.01)
赤血球障害 貧血 赤血球減少 ヘマトクリット値減少	— — —	1 (0.01) 3 (0.03) 1 (0.01)	1 (0.01) 3 (0.02) 1 (0.01)
白血球網内系障害 白血球減少(症)	—	4 (0.04)	4 (0.04)
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 頻尿 蛋白尿	1 (0.07) — 1 (0.07)	— 3 (0.03) —	1 (0.01) 3 (0.02) 1 (0.01)
一般的全身障害 悪寒 けん怠(感) 全身けん怠(感) 脱力(感) 疲労 熱感 顔面潮紅 発熱 浮腫 眼瞼浮腫 疼痛 体重減少 風邪	— 2 (0.14) — — — 2 (0.14) — — — — 1 (0.07) 1 (0.07) 1 (0.07)	1 (0.01) 4 (0.04) 2 (0.02) 1 (0.01) 1 (0.01) — 1 (0.01) 1 (0.01) 1 (0.01) 1 (0.01) — — —	1 (0.01) 6 (0.05) 2 (0.02) 1 (0.01) 1 (0.01) 2 (0.02) 1 (0.01) 1 (0.01) 1 (0.01) 1 (0.01) 1 (0.01) 1 (0.01) 1 (0.01)

再審査症例調査の調査期間 1984年10月23日～1990年10月22日

(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

再審査症例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	副作用発現症例率(%)
性 別	男	2,267	56	2.5
	女	3,708	104	2.8
年 齢	40歳未満	341	10	2.9
	40～49歳	747	18	2.4
	50～59歳	1,781	55	3.1
	60～69歳	1,950	51	2.6
	70歳以上	1,160	26	2.2
合 併 症	無	848	21	2.5
	有	5,121	139	2.7
合併症の種類	高血圧症	2,509	67	2.7
	糖尿病	1,580	54	3.4
	虚血性心疾患	938	23	2.5
	動脈硬化症	596	13	2.2
	肥満症	414	16	3.9
	脳血管障害	629	8	1.3
	痛風	136	4	2.9
アレルギー歴	無	5,462	126	2.3
	有	124	14	11.3
併 用 薬	無	1,300	27	2.1
	有	4,679	133	2.8
1日投与量	250mg以下	1,300	27	4.7
	251～500mg	4,403	107	2.4
	501～750mg	1,215	44	3.6
	751～1,000mg	191	1	0.5
	1,001mg以上	15	1	6.7

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**【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

4. 副作用

(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
過敏症	発疹、そう痒等	

## 9. 高齢者への投与

### 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。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 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。]

## 11. 小児等への投与

### 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）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

### 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。]

## 15. その他の注意

### 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。

## 16. その他

## 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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系、呼吸及び循環器系、消化器及び摘出平滑筋、泌尿生殖器系等に対する作用はほとんど認められない。

2) 主要代謝物、分解物、副生成物による作用もほとんど認められない。

(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)

投与経路 \ 動物性	ラット		マウス		ウサギ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
経口	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000
皮下	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000		
腹腔内	>5,000	>5,000	>5,000	>5,000		

(2) 反復投与毒性試験

1) 13 週間投与（ラット）

ラットに 250、750、2,250mg/kg/日を 13 週間経口投与し、一般観察、尿、血液学、血液生化学、病理学的検査の結果、血清コレステロールの低下が 250 及び 2,250mg/kg/日投与群の雌に認められたが、その他の作用は認められなかった<sup>26)</sup>。

2) 26 週間投与（ラット）

ラットに 250、750、2,250mg/kg/日を 26 週間経口投与し、一般観察、尿、血液学、血液生化学、病理学的検査の結果、投薬に関連する異常は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期

ラットでは 100、500、1,000mg/kg/日を経口投与した場合、雌雄の生殖能力及び胎児への影響は認められなかった。

2) 器官形成期

ラットでは 100、500、1,000、2,000mg/kg/日を経口投与した場合は、2,000mg/kg/日投与群で母動物に摂餌量の低下及び育成児に体重増加抑制が認められた以外、催奇形作用及び出生児に対する影響は認められなかった。また、ウサギでは、100、500、1,000mg/kg/日を経口投与しても催奇形作用は認められなかった。

### 3) 周産期及び授乳期

ラットでは 100、500、1,000、2,000mg/kg/日を経口投与した場合、2,000mg/kg/日投与群で母動物に摂水量の減少と軽度の体重増加抑制が認められた以外、分娩状態には変化がみられず出生児についても成長、発育ならびに生殖機能に対し何ら影響はみられなかった。

### (4)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）において免疫原性・アレルギー原性は認められなかった。

#### 2) 変異原性試験

Rec-assay、復帰変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験において変異原性は認められなかった。

#### 3) 癌原性試験

ラット（2年）、イヌ（2年）、サル（8年）に長期間投与した試験では、癌原性を示唆する所見は得られていない。

#### 4) その他

外国での動物実験（ビーグル犬…毒性試験、赤毛ザル…高脂肪食、高コレステロール食投与条件下）で突然死がみられた。しかし、これらの突然死は各種追加実験の結果、種特異的（イヌの心筋アドレナリン感受性亢進）、特殊条件下（異常リポ蛋白状態）でのみみられる現象であり、イヌ以外の動物、正常食投与の赤毛ザル（8年間投与）、臨床試験ではまったく認められていない。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

シンレスタール錠 250mg、細粒 50%（H.S.）：室温保存

シンレスタール細粒 50%（バラ）：室温、遮光保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取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）

くすりのしおり：有り

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

#### (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

シンレスタール錠 250mg	：（バラ）	500錠
	（PTP）	100錠
		500錠
		700錠（14錠×50）
		1000錠
シンレスタール細粒 50%	：（バラ）	500g
	（H.S.）	0.5g×600

### 7. 容器の材質

#### (1) シンレスタール錠 250mg

PTP包装：ポリプロピレン、アルミニウム

バラ包装：ボ ト ル：高密度ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

化粧箱：紙

## (2)シンレスタール細粒 50%

H.S. (遮光 PF) : ポリエチレンテレフタレート、塩化ビニル

バラ包装 : アルミ袋

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分 : ロレルコ錠 250mg (大塚製薬株式会社)

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

## 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
シンレスタール錠 250mg	2008年10月7日 (販売名変更による)	22000AMX02233000
シンレスタール細粒 50%	2002年3月4日 (販売名変更による)	21400AMZ00140000

注 : 旧販売名承認年月日 : シンレスタール錠 1984年10月23日

シンレスタールS 1984年10月23日

## 11. 薬価基準収載年月日

シンレスタール錠 250mg : 2008年12月19日 (販売名変更による)

シンレスタール細粒 50% : 2002年7月5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

薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

## 14. 再審査期間

6年 (1984年10月23日～1990年10月22日)

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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
シンレスタール錠 250mg	103458503	2189008F1376	620008631
シンレスタール細粒 50%	103451603	2189008C1094	610463087

17.保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 泉 寛治ほか：動脈硬化 1984;12(4):973-984
- 2) Yamamoto, A. et al. : Atherosclerosis 1983;48(2):157-166
- 3) 渡辺 彰ほか：動脈硬化 1983;11(3):597-602
- 4) 中村治雄ほか：Prog Med 1983;3(4):565-576
- 5) 大島研三ほか：医学のあゆみ 1983;125(6):588-602
- 6) 秦 葭哉ほか：Geriatric Medicine 1982;20(4):683-695
- 7) 秦 葭哉ほか：動脈硬化 1983;10(6):1143-1150
- 8) 秦 葭哉ほか：医学と薬学 1983;9(1):255-277
- 9) 秦 葭哉ほか：医学と薬学 1983;9(5):1593-1606
- 10) 八杉忠男ほか：臨床医薬 1989;5(6):1291-1301
- 11) 秦 葭哉ほか：Geriatric Medicine 1983;21(3):517-540
- 12) 秦 葭哉ほか：Geriatric Medicine 1983;21(5):861-881
- 13) 秦 葭哉ほか：Geriatric Medicine 1983;21(7):1297-1314
- 14) 国府達郎ほか：Geriatric Medicine 1983;21(9):1687-1706
- 15) 俵 克彦ほか：動脈硬化 1983;10(6):1119-1124
- 16) Tomikawa, M. et al. : Atherosclerosis 1981;40(2):101-113
- 17) Matsuzawa, Y. et al. : Am. J. Cardiol. 1988;62(3):66B-72B
- 18) Parthasarathy, S. et al. : J. Clin. Invest. 1986;77(2):641-644
- 19) Kita, T. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987;84(16) :5928-5931
- 20) 平川秀紀ほか：動脈硬化 1983;11(3):677-682
- 21) 佐野隆一ほか：動脈硬化 1983;11(3):671-676
- 22) Kritchevsky, D. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1971;136(4):1216-1221
- 23) Wissler, R. W. and Vesselinovitch D: Appl. Pathol. 1983;1(2):89-96
- 24) Miettinen, T. A. et al. : Lancet 1981;2(8244):478-479
- 25) 近藤和雄ほか：動脈硬化 1983;10(6):1103-1106
- 26) 野村 護ほか：応用薬理 1983;25(2):291-317

### 2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

スペイン、メキシコ等で販売されている。

スペイン：Superlipid

メキシコ：Serterol

Martindale 36th ed. 2009

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備 考

その他の関連資料