

高脂血症治療剤

※※**ロレロコ®錠250mg**※※
 ※※**ロレロコ®細粒50%**※※

※※指定医薬品、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

プロブコール製剤

Lorelco®

	ロレロコ錠250mg	ロレロコ細粒50%
承認番号	21800AMX10284	21800AMX10330
薬価収載	2006年6月	2006年6月
販売開始	1985年2月	1985年2月
再審査結果	1993年9月	1993年9月

XD17X2B01

貯法：室温保存

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

〔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. テルフェナジン又はアステミゾールを投与中の患者[QT延長、心室性不整脈を起こすおそれがある。]
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

※※〔組成・性状〕

1. 組成

	有効成分	添加物
ロレロコ錠250mg	1錠中プロブコール250mgを含有	結晶セルロース、乳糖、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、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
ロレロコ細粒50%	1g中プロブコール500mgを含有	乳糖、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ポリソルベート80、ヒドロキシプロピルメチルセルロース

2. 製剤の性状

	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	識別コード
ロレロコ錠250mg	白色～微黄白色のフィルムコーティング錠		11.1	4.5	約400	OG23
ロレロコ細粒50%	白色～微黄白色の細粒剤である。また、分包品もある。					

〔効能・効果〕

高脂血症(家族性高コレステロール血症、黄色腫を含む。)

〔用法・用量〕

通常、成人にはプロブコールとして1日量500mgを2回に分けて食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、家族性高コレステロール血症の場合は、プロブコールとして1日量1,000mgまで増量することができる。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)心筋梗塞の新鮮例及びうっ血性心不全のある患者[心室性不整脈を起こすおそれがある。]
- (2)心室性不整脈のある患者(〔禁忌〕の項参照)
- (3)QT延長を起こしやすい患者(先天性QT延長症候群、低カリウム血症等)[心室性不整脈を起こすおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。
 - 1)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症(家族性高コレステロール血症、黄色腫を含む)であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。本剤はコレステロール値の異常を主とした高脂血症によく反応する。
 - 2)あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、さらに運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
 - 3)投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

- (2)本剤の投与により心電図上QT延長、心室性不整脈の報告があるので、本剤投与中は定期的に心電図を測定することが望ましい。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	シクロスポリンの作用が減弱するおそれがある。	機序は不明であるが、シクロスポリンの血中濃度が低下したとの報告がある。
クロフィブラート	HDLコレステロールが著しく低下したとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

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。

(1)重大な副作用(頻度不明*)

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

(2)その他の副作用

種類/頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
心臓 ^{注)}		QT延長等
過敏症 ^{注)}	発疹、痒疹等	
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。

*：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。

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ため、減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。(妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。)
- (2)授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット、ウサギ)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。]

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、心筋のエピネフ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¹⁾。赤毛ザルにおいて、異常な高脂肪・高コレステロール食と本剤の同時投与で死亡例が報告されている。正常食では8年間投与でも死亡例は認められていない²⁾。

〔薬物動態〕

1. 血中濃度^{3~5)}

健康成人男子にプロブコール250mgを食後1回経口投与した場合の血中濃度は、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時間である。また、1日750mg(250mg \times 3回)、10日間連続経口投与では、投与開始後192時間で血中濃度は最高値(12 μ g/mL)に達し、最終投与後の生物学的半減期は98時間である。

患者へのプロブコール1日1,000mg、2年間連続経口投与では、定常状態の血漿中濃度は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%に減少する。(参考:外国人である。)

2. 分布 (参考:動物実験)

ラットに¹⁴C-プロブコールを経口投与したところ、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倍移行したが、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、連続投与で同じく1~1/2)、各組織からの消失は緩慢で蓄積性が示唆されている。イヌやサルでもほぼ同様の分布を示す。

3. 代謝⁶⁾ (参考:外国人である。)

健康成人男子に¹⁴C-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るが、尿中に代謝産物ジフェノキノンなどが認められる。

4. 排泄⁶⁾ (参考:外国人である。)

健康成人男子に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%が排泄される。

〔臨床成績〕

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)、750mg投与群で65.1%(358/550)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)、500mg 30%(61/203)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^{7,8)}

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

〔薬効薬理〕

1. 血清脂質低下作用^{9,10)}

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。

2. 家族性高コレステロール血症に対する脂質低下作用^{7,8)}

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。

3. 黄色腫退縮効果

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^{11~13)}

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を有意に抑制し、また、赤毛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。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ている。

5. 作用機序^{14~17)}

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。(食事性コレステロールの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。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：プロブコール〔probuco(JAN)〕

化学名：4,4'-isopropylidenedithiobis[2,6-di-tert-butylphenol]

分子式：C₃₁H₄₈O₂S₂ 構造式：

分子量：516.84

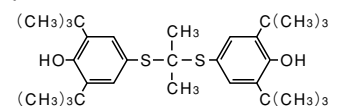
融点：125~128°C

性状：プロブコールは

白色の結晶性の

粉末で、わずかに特異なにおいがある。

テトラヒドロフランに極めて溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。光によって徐々に着色する。



※※〔包装〕

ロレレコ錠250mg：100錠・500錠(100錠 \times 5)・700錠(140錠 \times 5)(PTP)、500錠(プラスチックボトル入)

ロレレコ細粒50%：500g(プラスチックボトル入)、0.5g \times 1,000包(HS)

※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Mollello, J. A.: 社内資料
- 2) Mollello, J. A.: 社内資料
- 3) 小富正昭ほか: 社内資料
- 4) 近藤和雄ほか: 動脈硬化, 10(6), 1103-1106, 1983
- 5) Huwel, P. A. et al.: 社内資料
- 6) Taylor, H. L.: 社内資料
- 7) 渡辺 彰ほか: 動脈硬化, 11(3), 597-602, 1983
- 8) Yamamoto, A. et al.: Atherosclerosis, 48, 157-166, 1983
- 9) 大島研三ほか: 医学のあゆみ, 125(6), 588-602, 1983
- 10) 秦 茂哉ほか: 老年医学, 20(4), 683-695, 1982
- 11) Kritchevsky, D. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 136(4), 1216-1221, 1971
- 12) Wissler, R. W. et al.: Applied Pathology, 1, 89-96, 1983
- 13) Miettinen, T. A. et al.: The Lancet, II, 478, 1981
- 14) Tomikawa, M. et al.: Atherosclerosis, 40, 101-113, 1981
- 15) 依 克彦ほか: 動脈硬化, 10(6), 1119-1124, 1983
- 16) Matsuzawa, Y. et al.: Am. J. Cardiol., 62, 66B-72B, 1988
- 17) Parthasarathy, S. et al.: J. Clin. Invest., 77, 641-644, 1986

文献請求先

大塚製薬株式会社

信頼性保証本部 医薬情報センター

〒101-8535 東京都千代田区神田司町2-2

大塚製薬神田第2ビル

電話 050-316-12345

FAX 03-3257-6566



製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9