

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2008に準拠して作成

高脂血症治療剤

ダウンオイル 錠 250mg

DOWNOIL Tab. 250mg

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	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)
規格・含量	1錠中、日局プロブコール250mg含有
一般名	和名:プロブコール 洋名: Probucol (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:平成18年 9月11日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日:平成18年12月 8日 (販売名変更による) 発売年月日:平成 4年 7月10日
開発・製造販売(輸入) ・提携・販売会社	販 売:ニプロファーマ株式会社 製造販売:ニプロジェネファ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロファーマ株式会社 製品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6231-9849 医療関係者向けホームページ http://www.np.nipro-pharma.co.jp/

本IFは2010年7月改訂(第10版)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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>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応してきている。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年が経過した現在、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新たなＩＦ記載要領が策定された。

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]

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、添付文書で赤枠・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。

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。

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]

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。

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。

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。

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。

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「ＩＦ記載要領 2008」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。

[I F の発行]

「 I F 記載要領2008 」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。

上記以外の医薬品については、「 I F 記載要領2008 」による作成・提供は強制されるものではない。

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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領2008 」においては、従来の主に M R による紙媒体での提供に替え、 P D F 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、医療機関での I T 環境によっては必要に応じて M R に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F 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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、 I F 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、 I F 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自らが整備するとともに、 I F 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

I F 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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

. 概要に関する項目		. 薬効薬理に関する項目	
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	10
. 名称に関する項目		. 薬物動態に関する項目	
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	12
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	12
5. 化学名(命名法)	2	5. 代謝	12
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	6. 排泄	13
7. CAS 登録番号	2	7. 透析等による除去率	13
. 有効成分に関する項目		. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	14
3. 有効成分の確認試験法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	14
4. 有効成分の定量法	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	14
. 製剤に関する項目		5. 慎重投与内容とその理由	14
1. 剤形	5	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	14
2. 製剤の組成	5	7. 相互作用	14
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	5	8. 副作用	15
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	9. 高齢者への投与	16
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	16
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	11. 小児等への投与	16
7. 溶出性	7	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
8. 生物学的試験法	7	13. 過量投与	16
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	14. 適用上の注意	16
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	15. その他の注意	16
11. 力価	8	16. その他	16
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	. 非臨床試験に関する項目	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	1. 薬理試験	17
14. その他	8	2. 毒性試験	17
. 治療に関する項目			
1. 効能又は効果	9		
2. 用法及び用量	9		
3. 臨床成績	9		

． 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	18
2. 有効期間又は使用期限	18
3. 貯法・保存条件	18
4. 薬剤取扱い上の注意点	18
5. 承認条件等	18
6. 包装	18
7. 容器の材質	18
8. 同一成分・同効薬	18
9. 国際誕生年月日	18
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
11. 薬価基準収載年月日	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	19
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	19
14. 再審査期間	19
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
16. 各種コード	19
17. 保険給付上の注意	19
． 文献	
1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20
． 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	21
2. 海外における臨床支援情報	21
． 備考	
その他の関連資料	22

1. 開発の経緯

プロブコールは、米国にて合成・開発され、1977年に発売された高脂血症治療薬であり、特に、血清総コレステロール低下作用が強い。本邦では1985年から販売されている。

ダウンオイル錠は竹島製薬株式会社（現ニプロジェネファ株式会社）が後発医薬品として開発を企画し、1992年3月に承認を取得、1992年7月に薬価収載し、販売を開始した。

その後、医療事故防止対策に伴い販売名が変更され、ダウンオイル錠はダウンオイル錠250mgとして2006年9月に承認を取得、1992年12月に薬価収載され、現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、血清脂質、特に著明な血清総コレステロールの低下作用により、高脂血症（家族性高コレステロール血症並びに黄色腫を含む）に有効な薬剤である。
- (2) 重大な副作用として、心室性不整脈（Torsades de points）及び失神、消化管出血及び末梢神経炎、横紋筋融解症が報告されている。

．名称に関する項目

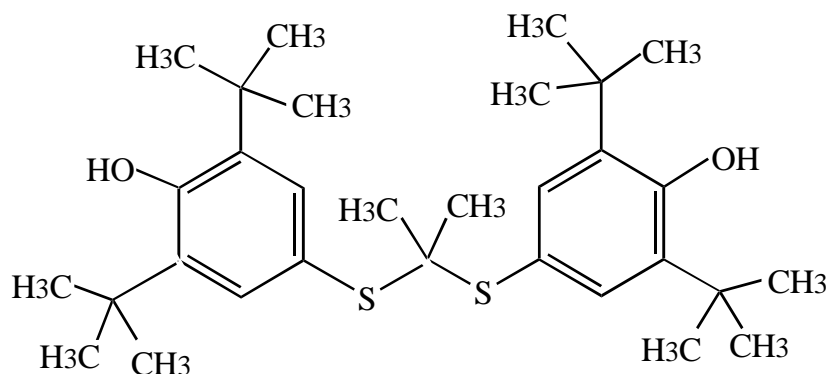
1．販売名

- (1)和名： ダウンオイル錠 250mg
(2)洋名： DOWNOIL Tab. 250mg
(3)名称の由来： 不明

2．一般名

- (1)和名(命名法)：プロブコール
(2)洋名(命名法)：Probuco1(JAN)
(3)ステム： アルコール -ol

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)

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

6．慣用名, 別名, 略号, 記号番号

なし

7．CAS登録番号

23288-49-5

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。

(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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

125 ~ 128

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

乾燥減量：0.5%以下(1g、減圧、80、1時間)

強熱残分：0.1%以下(1g)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって徐々に淡黄色となる。

3. 有効成分の確認試験法

(1) 本品のメタノール溶液(1/100000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品スペクトルと本品の参照スペクトル又はプロブコール標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一の波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はプロブコール標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

本品及びプロブコール標準品を乾燥し、その約60mgずつを精密に量り、それぞれをテトラヒドロフラン5mLに溶かし、移動相を加えて正確に50mLとする。これらの液5mLずつを正確に測り、それぞれに内標準溶液5mLを正確に加えた後、移動相を加えて100mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するプロブコールのピーク面積の比QT及びQsを求める。

$$\text{プロブコール}(\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{S}_2)\text{の量}(\text{mg}) = W_s \times QT / Q_s$$

W_s : プロブコール標準品の秤取量 (mg)

試験条件

検出器：紫外吸光度計(測定波長：242nm)

カラム：内径4.6mm、長さ約25cmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：アセトニトリル/水混液(93:7)

流量：プロブコールの保持時間が約13分になるように調整する。

システムの適合性

システムの性能：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、内標準物質、プロブコールの順に溶出し、その分離度は6以上である。

システムの再現性：標準溶液10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するプロブコールのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

・ 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

1) 剤形の区別

錠剤 (フィルムコーティング錠)

2) 性状

外 形			質量 (mg)	色調 剤形	識 別 コ ー ド	
上面	下面	側面				
 (10.1mm)	 (10.1mm)	 (5.2mm)	350	白色 フィルム コーティ ング錠	本体	TP 137 (上面)
					P T P	T P - 1 3 7

(2) 製剤の物性

崩壊試験：本品は日局一般試験法、崩壊試験法により試験を行うとき、白糖またはそのほかの適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の項に適合する。

(3) 識別コード

上記表に記載

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

1 錠中、日局プロブコール 250 mg を含有する。

(2) 添加物

結晶セルロース、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリソルベート 80、クロスカルメロース Na、ステアリン酸 Mg、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、シリコーン樹脂を含有する。

(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¹⁾

通常の市場流通下における安定性を推測する為に、1 錠中に日局プロブコール 250 mg を含有する「ダウンオイル錠 250 mg」の最終包装製品を用いて加速試験を行い、安定性を検討した。

(1) 試験実施期間：平成2年3月～平成2年10月

(2) 試験方法

1) 試料 (ロット番号)

ダウンオイル錠 250 mg (TS-37-1、TS-37-2、TS-37-3)

2) 条件

- ・ 保存条件：加速保存 (40℃、75% RH)
- ・ 測定期間：製造時、2、4、6ヶ月後

・包装形態

P T P：片面塩化ビニルフィルム、片面アルミ箔でP T P包装を行い、さらに内袋に蒸着アルミを用い、カード紙の箱に入れたもの。
 バラ包装：内袋に蒸着アルミ、乾燥剤にシリカゲル1gを用い、スチール容器に入れたもの。

3) 試験項目

- ・性状：白色のフィルムコーティング錠である。
- ・確認試験：本品を粉末とし、硫酸を加えるとき直ちに濃黄色を呈し、その後徐々に暗褐色に変化する。
- ・確認試験：本品を粉末とし、クロロホルムを加えてよく振り混ぜた後ろ過し、濾液を水浴上で濃縮させ、更に水浴上で蒸発乾固させる。残渣にナトリウムアミドを加え過熱し溶解させ、冷後水を加え加熱した後ろ過する。濾液にニトロプルシドナトリウム溶液を加えるとき、液は赤紫色を呈する。
- ・確認試験：極大波長 240～244nm、極小波長 226～230nm
 (紫外可視吸光度測定法)
- ・定量試験：表示量の93～107%

(3) 試験結果

ダウンオイル錠250mgを、40、75%RHの条件で6ヶ月安定性試験(加速試験)を実施した結果、別表に示したとおり、いずれの試験項目についても製造時に比べ変化は認められず安定であった。

最終包装製品を用いた加速試験(40、75%RH、6ヶ月)の結果、ダウンオイル錠250mgは通常の市場流通下において3年間安定であることが推測できる。

(4) 別表

ダウンオイル錠250mg(P T P包装)

試験項目	規格		試験時期				
			製造時	2ヶ月	4ヶ月	6ヶ月	
性状	白色のフィルムコーティング錠である			変化なし	変化なし	変化なし	
確認試験	(1)	濃黄色を呈し、その後徐々に暗褐色に変化する	適合	適合	適合	適合	
	(2)	液は赤紫色を呈する	適合	適合	適合	適合	
	(3)	極大波長 240～244nm、 極小波長 226～230nm	適合	適合	適合	適合	
定量法	平均含有率(%) 93～107	ロット	TS-37-1	100.7	100.7	99.2	101.3
			TS-37-2	99.2	99.5	100.8	100.4
			TS-37-3	101.0	98.9	100.7	99.3

ダウンオイル錠250mg（バラ包装）

試験項目	規格		試験時期				
			製造時	2ヶ月	4ヶ月	6ヶ月	
性状	白色のフィルムコーティング錠である			変化なし	変化なし	変化なし	
確認試験	(1)	濃黄色を呈し、その後徐々に暗褐色に変化する	適合	適合	適合	適合	
	(2)	液は赤紫色を呈する	適合	適合	適合	適合	
	(3)	極大波長 240~244nm、 極小波長 226~230nm	適合	適合	適合	適合	
定量法	平均含有率(%) 93~107	ロット	TS-37-1	100.7	101.1	101.3	100.7
			TS-37-2	99.2	99.1	100.5	99.9
			TS-37-3	101.0	101.9	100.0	100.5

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）

該当資料なし

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

- (1) 本品を粉末とし、表示量に従い、プロブコール0.1gに対応する量を取り、硫酸3滴を加えるとき、直ちに濃黄色を呈し、その後、徐々に暗褐色に変化する。
- (2) 本品を粉末とし、表示量に従い、プロブコール2.5gに対応する量を取り、クロロホルム50mLを加えてよく振り混ぜた後、濾過する。濾液を水浴上で5mLまで濃縮し、ルツボに移し、更に水浴上で蒸発乾固させる。残渣にナトリウムアミド0.6gを加え、初め徐々に、のち強く加熱し溶融する。冷後、水20mLを加え、加熱した後、ろ過する。濾液1mLに1%ニトロプルシドナトリウム溶液3滴を加えるとき、液は赤紫色を呈する。
- (3) 本品を粉末とし、表示量に従い、プロブコール0.05gに対応する量を取り、メタノール100mLを加えてよく振り混ぜた後、濾過する。濾液2mLを取り、メタノールを加えて100mLとし吸収スペクトルを測定するとき240~244nmに吸収の極大、226~230nmに吸収の極小を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本品20個以上を取り、その重量を精密に量り、粉末とする。プロブコール($C_{31}H_{48}O_2S_2$)約0.25gに対応する量を精密に量り、メタノール・ジクロロメタン混液(3:2)約75mLを加えて振り混ぜた後、更にメタノール・ジクロロメタン混液(3:2)を加えて正確に100mLとし、よく振り混ぜる。この液の一部を取り、遠心分離した後、上澄液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mLとする。更に、この液2mLを正確に量り、メタノールを加えて正確に20mLとし、試料溶液とする。

別に定量用プロブコール*を乾燥(減圧、80℃、1時間)し、その約0.25gを精密に量り、メタノール・ジクロロメタン混液(3:2)を加えて溶かし、正確に100mLとする。この液1mLを正確に量り、メタノールを加えて正確

に 20 mL とする。更に、この液 2 mL を正確に量り、メタノールを加えて正確に 20 mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき、メタノールを対照とし、波長 242 nm 付近における吸収の極大波長で吸光度 A_T 及び A_S を測定する。

$$\begin{aligned} \text{プロブコール (C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{S}_2\text{) の量 (mg)} \\ = \text{定量用プロブコール}^* \text{ の量 (mg)} \times A_T / A_S \end{aligned}$$

* 定量用プロブコール：プロブコールの規格及び試験方法に適合し、かつ定量するとき、プロブコール (C₃₁H₄₈O₂S₂) 99.0% 以上を含む。

別に規定するもののほか、日局通則及び日局一般試験を準用するものとする。

- 1 1 . 力価
該当しない
- 1 2 . 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
- 1 3 . 治療上注意が必要な容器に関する情報
該当資料なし
- 1 4 . その他
該当しない

・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）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）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（2009年4月以降承認品目）
該当しない
 - (2)臨床効果
該当資料なし
 - (3)臨床薬理試験：忍容性試験
該当資料なし
 - (4)探索的試験：用量反応探索試験
該当資料なし
 - (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
該当資料なし
 - 3)安全性試験
該当資料なし
 - 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・特別使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）
該当資料なし
 - 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
該当資料なし

・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

クロフィブラート他

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序²⁾

- 1) 血清脂質低下作用：高脂血症患者の血清総コレステロールを特異的に、有意に低下。その低下率は平均15～20%で、長期投与しても安定した低下効果を維持。トリグリセリド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平行して低下。
- 2) 家族性高コレステロール血症に対する脂質低下作用：遺伝性高脂血症動物（ウサギ）ならびに家族性高コレステロール血症に対し、特に血清総コレステロールを10～19%低下させる。
- 3) 黄色腫退縮効果：高脂血症にしばしば随伴する腱、眼瞼、皮膚等の黄色腫に対し、軟化、縮小、消失等の退縮効果。
- 4) 動脈硬化に対する退縮（リグレッション）効果：ウサギの実験で大動脈弓および胸部大動脈の粥腫発生の有意な軽減、サルの動脈硬化実験で、退縮効果が見られた。また冠動脈性心疾患（CHD）の新規発症の抑制を示唆。
- 5) 作用機序：血清総コレステロール低下の作用機序は、コレステロールの胆汁中への異化排泄促進作用が主で、また、コレステロール合成の初期段階で抑制作用。黄色腫退縮並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を介する末梢組織から肝臓へのコレステロール逆転送の促進作用およびLDLの酸化抑制に基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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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³⁾

約 15 時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度³⁾

1) 試験方法

被験者は、試験参加の同意が得られ、医師の問診及び臨床検査結果、被験者に適切と判断された健常成人男子志願者 14 名で実施した。

なお、割付けは被験者の体重、年齢を考慮して 1 群 7 名、2 群に分けた。

投与量及び投与薬剤

第一期

A 群：ダウンオイル錠 250 mg × 1 錠（プロブコールとして 250mg 服用）

B 群：標準製剤 × 1 錠（プロブコールとして 250mg 服用）

1 ヶ月間の休薬後

第二期

A 群：標準製剤 × 1 錠（プロブコールとして 250mg 服用）

B 群：ダウンオイル錠 250 mg × 1 錠（プロブコールとして 250mg 服用）

を服用させるクロスオーバー法にて実施した。

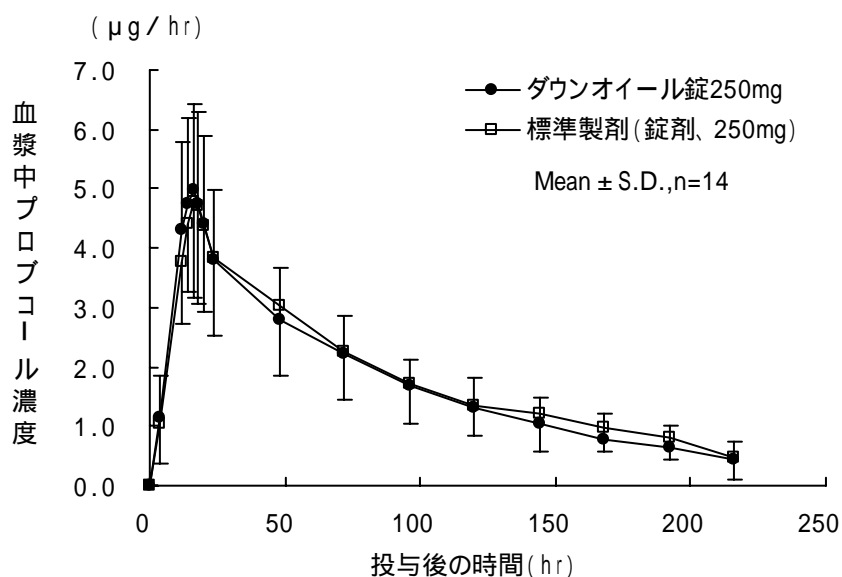
投与方法及び採血方法

各期、ダウンオイル錠 250 mg 及び標準製剤 1 錠を食後 30 分以内に、水 200mL と共に経口投与し、投与 0、4、12、14、16、18、20、24、48、72、96、120、144、168、192 及び 216 時間後に医師の監督のもと肘正中皮静脈より各々 10mL を採血した。血液は常法により処理し、得られた血漿を試料とした。

2) 試験結果

血漿中のプロブコールの濃度推移及び薬物動態パラメータを表に示す。

ダウンオイル錠 250 mg と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（プロブコールとして 250mg）健康成人男子に夕食摂取後 30 分以内に単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0→216) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
ダウンオイル錠250mg	380.44 ± 116.75	5.14 ± 1.51	15.3 ± 1.9	62.6 ± 18.6
標準製剤 (錠剤、250mg)	397.52 ± 135.62	4.97 ± 1.53	18.4 ± 8.4	75.5 ± 21.3

(Mean ± S.D., n=14)

血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

- (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) コンパートメントモデル
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

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
- (2) 血液 - 胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (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

5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (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
該当資料なし
- (2) 排泄率
該当資料なし
- (3) 排泄速度
該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

・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]

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

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。]

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。
- (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。

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

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。

8. 副作用

(1)副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

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。

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。

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

以下のような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。

	頻度不明
心臓	QT延長等
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

(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(3)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

(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹、そう痒の過敏症状があらわれた場合には投与を中止すること。

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。

1 0 . 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。]

1 1 . 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。]

1 2 . 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

1 3 . 過量投与

該当資料なし

1 4 . 適用上の注意

薬剤交付時：P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。[P T P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。]

1 5 . 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。

1 6 . その他

該当しない

・ 非臨床試験に関する項目

1 . 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 (「 . 薬効薬理に関する項目」参照)
該当資料なし
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (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
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

・ 管理的事項に関する項目

1. 規制区分
製剤：ダウンオイル錠 250mg 処方せん医薬品^{注)}
注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること
有効成分：プロブコール 処方せん医薬品^{注)}
注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること
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）
（「 . 製剤に関する項目」の「4. 製剤の各種条件下における安定性」の項を参照。）
3. 貯法・保存条件
PTP包装：室温保存
バラ包装：室温・遮光保存
4. 薬剤取扱い上の注意点
（1）薬局での取り扱いについて
該当しない
（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）
「 . 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「14. 適用上の注意」の項を参照。
5. 承認条件等
該当しない
6. 包装
PTP包装：100錠（10×10）、1,000錠（10×100）
バラ包装：1,000錠
7. 容器の材質
PTP包装：塩化ビニルフィルム、アルミ箔
バラ包装：スチール
8. 同一成分・同効薬
（1）同一成分薬：ロレルコ錠 250mg（大塚製薬）、シンレスタール錠 250mg（第一三共）他
（2）同効薬：
9. 国際誕生年月日
該当しない
10. 製造販売承認年月日及び承認番号
（旧販売名）ダウンオイル錠
承認番号：20400AMZ00664000
承認年月日：平成 4年 3月14日
（新販売名）ダウンオイル錠 250mg
承認番号：21800AMX10854000
承認年月日：平成18年 9月11日

- 1 1 . 薬価基準収載年月日
 (旧販売名)平成 4年 7月10日
 (新販売名)平成18年12月 8日
- 1 2 . 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
- 1 3 . 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
 該当しない
- 1 4 . 再審査期間
 該当しない
- 1 5 . 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。

1 6 . 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
ダウンオイル錠 250mg	103460836	2189008F1295	620004519

- 1 7 . 保険給付上の注意
 本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

．文献

1．引用文献

- 1) ニプロジェネファ(株)社内資料：安定性試験(1990)
- 2) 医療用医薬品集 2011版，JAPIC，P.2375-2376
- 3) ニプロジェネファ(株)社内資料：生物学的同等性試験(1990)

2．その他の参考文献

該当資料なし

．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

・備考

その他の関連資料
該当資料なし



〒541-0045 大阪市中央区道修町 2 - 2 - 7

本 社 TEL(06)6231-9845(代) FAX(06)6233-5168

製品情報室 ☎ 0120-226-898 FAX(06)6231-9849

TEL(06)6228-8676