

\*\*2020年8月改訂(第16版)

\*2018年10月改訂

貯法：室温保存(開封後は湿気を避けて保存)

使用期限：3年(外装容器に表示)

高脂血症治療剤

ベザトール<sup>®</sup>SR錠100mg

ベザトール<sup>®</sup>SR錠200mg

BEZATOL<sup>®</sup>SR Tab. 100mg・BEZATOL<sup>®</sup>SR Tab. 200mg

(日本薬局方ベザフィブラート徐放錠)

処方箋医薬品<sup>®</sup>

日本標準商品分類番号

872183

	ベザトールSR錠100mg	ベザトールSR錠200mg
承認番号	07AM-0421	21600AMZ00267000
薬価収載	1995年6月	2004年7月
販売開始	1995年6月	2004年8月
再審査結果	1999年3月	

※ベザトールSR錠(旧製品名)としての販売開始年月  
ベザトールSR錠200mg：1991年4月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 人工透析患者(腹膜透析を含む)[横紋筋融解症があらわれやすい。]
2. 腎不全などの重篤な腎疾患のある患者[横紋筋融解症があらわれやすい。]
3. 血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上の患者[横紋筋融解症があらわれやすい。]
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
5. 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)

男性：(176-年齢)×体重/(100×血清クレアチニン値)  
女性：(158-年齢)×体重/(100×血清クレアチニン値)

血清クレアチニン値	クレアチニンクリアランス	投与量
Scr ≤ 1.5mg/dL	60mL/分 ≤ Ccr	400mg/日 (200mg × 2)
1.5mg/dL < Scr < 2.0mg/dL	50mL/分 < Ccr < 60mL/分	200mg/日 (200mg × 1)

Scr：血清クレアチニン値

Ccr：クレアチニンクリアランス

### 【組成・性状】

販売名	ベザトールSR錠100mg	ベザトールSR錠200mg				
成分	日局ベザフィブラート					
含量(1錠中)	100mg	200mg				
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、無水ケイ酸、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン、ポリソルベート					
色・剤形	白色・フィルムコート錠					
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
直径(mm)	7.1			9.1		
厚さ(mm)	3.4			4.1		
重量(mg)	133			265		
識別コード	ⓀBT100			ⓀBT200		

### 【効能・効果】

高脂血症(家族性を含む)

### 【用法・用量】

通常、成人にはベザフィブラートとして1日400mgを2回に分けて朝夕食後に経口投与する。

なお、腎機能障害を有する患者及び高齢者に対しては適宜減量すること。

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は主として腎臓を経て尿中に排泄されるので、腎機能障害のある患者への投与には十分注意する必要がある。投与にあたっては、下表の血清クレアチニン値に応じて減量すること。

また、高齢者では、加齢により腎機能の低下を認める一方で、筋肉量の低下から血清クレアチニン値の上昇が軽微であるため、下表のクレアチニンクリアランスに応じた投与量の調節を行うこと。

なお、投与量はクレアチニンクリアランスの実測値より設定することが望ましいが、患者の身体状況等を勘案し、実測することが困難である場合には、例えばクレアチニンクリアランスと高い相関性が得られる下記の安田の推定式を用いる等により、用量の設定を行うこと。

### 【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)腎疾患のある患者[症状の増悪及び横紋筋融解症があらわれることがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。]
- (2)HMG-CoA還元酵素阻害薬(プラバスタチンナトリウム、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (3)血清クレアチニン値が1.5mg/dLを超える患者[横紋筋融解症があらわれることがある(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。]
- (4)肝障害又はその既往歴のある患者[血中濃度が上昇するおそれがある。]
- (5)胆石又はその既往歴のある患者[胆石の形成がみられることがある。]
- (6)抗凝薬を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (7)スルホニル尿素系血糖降下薬(グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド等)、ナテグリニド及びインスリンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- (8)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

#### \* 2. 重要な基本的注意

本剤の適用にあたっては、次の点に十分留意すること。

- (1)本剤投与中、急激な腎機能の悪化を伴う横紋筋融解症(「副作用(1)重大な副作用」の項参照)があらわれることがある。この症状は透析患者、腎不全などの重篤な腎機能障害を有する患者であらわれやすいため、これらの患者には投与しないこと。
- (2)腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者に、本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用する場合には、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ併用すること。急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査等を実施し、自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。
- (3)適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- (4)あらかじめ高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、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に考慮すること。

(5) 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。

**\* 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
HMG-CoA還元酵素阻害薬 ブラバスタチンナトリウム シンバスタチン フルバスタチンナトリウム 等	急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい。自覚症状(筋肉痛、脱力感)の発現、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇並びに血清クレアチニン上昇等の腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止すること。	危険因子：腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者
抗凝血薬 ワルファリンカリウム	プロトロンビン時間を測定して抗凝血薬の量を調節すること。出血又はその傾向が認められた場合には、抗凝血薬あるいは全ての該当薬剤を減量又は中止すること。	本剤による抗凝血薬の作用部位の親和性の増加による抗凝血薬の作用増強が考えられる。
フルバスタチンナトリウム	フルバスタチンナトリウムの血中濃度が上昇することがある。	フルバスタチンナトリウムの肝代謝が阻害され、初回通過効果が低下したものと考えられる。
スルホニル尿素系血糖降下薬 グリベンクラミド グリクラジド グリメピリド 等	冷汗、強い空腹感、動悸等の低血糖症状の発現が報告されているので、このような症状があらわれた場合には血糖降下薬の量を調節すること。	本剤とこれらの薬剤との血清アルブミン結合部位における競合により、これらの薬剤の血中遊離型濃度が上昇し血糖降下作用が増強されると考えられる。 <危険因子> 高齢者
ナテグリニド		
インスリン	低血糖症状があらわれることがある。併用する場合には血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	インスリン感受性増強等の作用により、血糖降下作用を増強すると考えられる。
シクロスポリン	腎障害が報告されているので、腎機能検査値(クレアチニン、BUN等)の変動に十分注意すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。
陰イオン交換樹脂剤 コレステラミン	本剤の吸収が遅延又は減少する可能性があるため、併用する場合には、少なくとも2時間以上の間隔をあけて投与すること。	陰イオン交換樹脂剤の吸着作用によると考えられる。

**4. 副作用**

総症例数9894例中387例(3.91%)、553件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。

その主な副作用は、CK(CPK)上昇101件(1.02%)、AST(GOT)上昇53件(0.54%)、ALT(GPT)上昇37件(0.37%)、クレアチニン上昇35件(0.35%)、BUN上昇34件(0.34%)等であった。(再審査終了時)

なお、以下の項には副作用発現頻度が算出できない自発報告を含む。

**\*\* (1) 重大な副作用**

1) 横紋筋融解症(頻度不明)：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、これに伴って急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重要な基本的注意(1)」の項参照)。

2) アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(顔面浮腫、口唇の腫脹等)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直ちに投薬を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。

4) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑(頻度不明)：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。

**(2) その他の副作用**

	頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
精神神経系	傾眠、不眠、しびれ感		頭痛、めまい
筋肉 <sup>注1)</sup>	筋痙攣	CK(CPK)上昇	筋肉痛
消化器	胃潰瘍、胸やけ、口渇	腹痛、嘔気	食欲不振、嘔吐、腹部膨満感、下痢、口内炎、便秘
皮膚	光線過敏症	発疹	掻痒、蕁麻疹
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇	
腎臓 <sup>注2)</sup>		BUN上昇、クレアチニン上昇	
血液	血小板減少	貧血	白血球減少、血小板増加
その他	胆石、勃起不全、味覚異常、発熱、浮腫、頻尿	尿酸の上昇	低血糖、全身倦怠感、脱毛

注1)このような場合には減量又は休薬すること。

注2)既に腎機能障害のある患者においては症状が増悪することがあるので、このような場合には直ちに投薬を中止し、適切な処置を行うこと。

**5. 高齢者への投与**

(1) 高齢者では、患者の合併症、既往歴、自・他覚症状などに留意し、少量から開始するなど投与量に十分注意すること。  
[肝・腎機能が低下していることが多く、また、体重が少ない傾向があるなど、副作用が発現しやすい。]

(2) 腎機能については投与中も定期的に臨床検査等を行い、常に機能低下がないかどうかを確認し、異常が認められた場合には直ちに投薬を中止して、さらに腎機能悪化が進行しないよう適切な処置を行うこと(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)。

(3) 高齢者においてスルホニル尿素系血糖降下薬(グリベンクラミド)との併用により、冷汗、強い空腹感、動悸等の低血糖症状の発現が報告されているので注意すること。

**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) 投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

**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。

**8. 適用上の注意**

(1) 服用時：本剤は徐放錠であるので、割ったり、砕いたりしないでそのまま服用させること。

(2) 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。)

**9. その他の注意**

(1) 外国では普通錠の1日600mg(分3)投与において、消化器症状等の副作用の発現頻度が比較的高いことが報告されている。

(2)ラットの24ヵ月間投与試験で、雄の高投与量群(123及び256mg/kg、臨床用量の20~40倍)において、精巣の間質細胞腫が認められた。ラットの雌及びマウスでは発癌性は認められていない。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1)単回投与<sup>1)</sup>

健康成人男子10名にベザトールSR錠200mg1錠を単回投与した結果、最高血中濃度到達時間は4.5時間、最高血中濃度は3.5 $\mu$ g/mL、血中からの消失半減期は3.0時間であった。

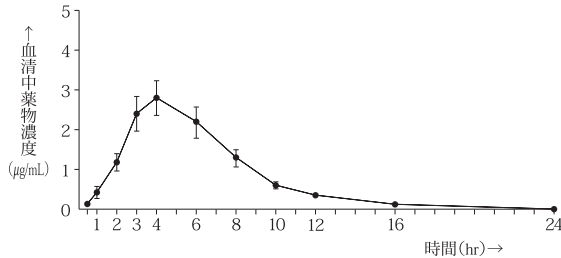


図 ベザトールSR錠200mg服用後の血中ベザフィブラート濃度推移

200mg錠単回投与時の速度論的パラメータ

(n=10: mean $\pm$ S. E.)

T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	AUC ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
4.5 $\pm$ 0.5	3.45 $\pm$ 0.32	17.97 $\pm$ 1.22	2.98 $\pm$ 0.54

#### (2)連続投与<sup>2)</sup>

健康成人男子6名にベザトールSR錠200mg1回1錠、1日2回、7日間連続投与した結果、投与2日後に定常状態となり安定した血中濃度が得られた。

### 2. 代謝<sup>3)</sup>

健康成人男子における試験では尿中に未変化体及び代謝物(グルクロン酸抱合体及び水酸化体)を認めたが、血中ではほとんど未変化体であった。

### 3. 排泄<sup>3)</sup>

健康成人男子にベザトールSR錠200mg2錠を単回投与した結果、48時間までに投与量の69.1%が尿中に排泄され、そのほとんどが24時間以内であった。

## 【臨床成績】

延べ172施設において行われた二重盲検を含む872例の臨床試験の概要は次のとおりである。<sup>4~19)</sup>

### 1. 一般臨床試験及び二重盲検比較試験成績

常用量を用いた臨床試験で、416/537例(77.5%)に高脂血症改善効果が認められている。血清脂質の変化率は、総コレステロールの低下が11~19%、LDL-コレステロールの低下が12~21%、トリグリセリドの低下が30~57%、HDL-コレステロールの上昇が32~48%であった。

WHO分類の型別改善率は下表のとおりであった。

タイプ	中等度改善以上
II a	135/181例(74.6%)
II b	199/247例(80.6%)
III	4/5例(80.0%)
IV	63/86例(73.3%)
V	15/18例(83.3%)

また、二重盲検比較試験においてもベザトールSR錠100mg及び200mgの有用性が認められた。

### 2. 家族性高脂血症に対する成績

家族性高コレステロール血症に対して、ベザトールSR錠100mg及び200mgの有用性が認められている。

### 3. 長期投与成績

ベザトールSR錠200mg1年以上の長期投与例(99症例)では、投与1ヵ月後より有意な血清脂質の改善が得られ、以後安定した効果が認められた。

## 【薬効薬理】

### 1. 血清脂質改善作用

(1)高脂血症患者の血清総コレステロール及び血清トリグリセリドを有意に低下させ、HDL-コレステロールを有意に上昇させた。<sup>4)</sup>

(2)血清総コレステロール低下作用<sup>20)</sup>

高コレステロール食負荷誘発高コレステロール血症ラットに対する、ベザフィブラートの経口投与は、用量依存的に血清総コレステロール値の上昇を抑制した。

(3)血清トリグリセリド低下作用<sup>20)</sup>

フルクトース誘発高トリグリセリド血症ラットに対する、ベザフィブラートの経口投与は、用量依存的に血清トリグリセリド値の上昇を抑制した。

### 2. 作用機序

(1)脂質合成に対する作用<sup>21,22)</sup>

1)コレステロール合成抑制

アセチルCoAからメバロン酸に至るコレステロール合成過程を抑制する(ラット、ヒト)。

2)トリグリセリド合成抑制

アセチルCoAカルボキシラーゼ活性を抑制し、トリグリセリドの合成を抑制する(ラット)。

(2)リポ蛋白代謝に対する作用<sup>3,23)</sup>

1)LPL(リポ蛋白リパーゼ)活性及びHTGL(肝性トリグリセリドリパーゼ)活性を亢進し、リポ蛋白の代謝を促進する(ヒト)。

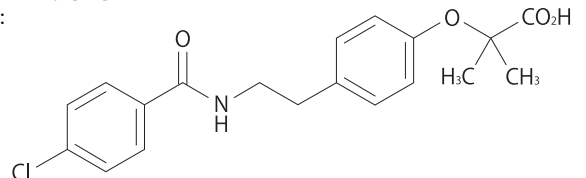
2)LDLレセプターの活性を亢進し、LDLの代謝を促進する(ヒト)。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベザフィブラート(Bezafibrate)

化学名：2-(4-{2-[(4-Chlorobenzoyl)amino]ethoxy}-2-methylpropanoic acid

構造式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>

分子量：361.82

性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は*M*、*N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：181~186℃

## \*\*【包装】

ベザトールSR錠100mg：100錠[10×10]、500錠[10×50]

ベザトールSR錠200mg：1000錠、100錠[10×10]、500錠[10×50]、1000錠[10×100]

## 【主要文献】

- 健康成人を対象とした臨床薬理試験[単回投与](社内資料)
- 健康成人を対象とした臨床薬理試験[連続投与](社内資料)
- 健康成人を対象とした第I相臨床試験(社内資料)
- 中谷矩章ほか：臨床医薬，4(10)，1779，1988.
- 佐々木淳ほか：臨床医薬，4(11)，2121，1988.
- 高脂血症患者を対象とした臨床試験(社内資料)
- 梶山梧朗ほか：臨床医薬，4(12)，2343，1988.
- 小沼富男ほか：薬理と治療，16(12)，4947，1988.
- 松沢佑次ほか：臨床医薬，4(11)，2137，1988.
- 山本章ほか：臨床医薬，4(10)，1811，1988.
- 末廣正ほか：臨床と研究，65(8)，2673，1988.
- 竹迫賢一ほか：臨床医薬，5(2)，397，1989.
- 後藤由夫ほか：臨床と研究，66(2)，571，1989.
- 高脂血症患者を対象とした長期投与試験(社内資料)
- 斎藤康ほか：臨床医薬，5(1)，175，1989.
- 井出肇ほか：臨床と研究，65(12)，4010，1988.
- 甲斐元朗ほか：新薬と臨床，37(12)，2229，1988.
- 鬼原彰ほか：Prog. Med.，13(12)，2761，1993.
- 末廣正ほか：基礎と臨床，27(16)，6199，1993.
- 草間寛ほか：日本薬理学雑誌，92(3)，175，1988.
- 草間寛ほか：日本薬理学雑誌，92(3)，181，1988.
- Blasi, F. et al. : Pharmacol. Res., 21(3), 247, 1989.

23) Stewart, J. M. et al. : Atherosclerosis, 44(3), 355, 1982.

**\*\*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター  
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号  
フリーダイヤル：0120-007-622

® 登録商標

---

製造販売元  **キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号

35-NR