

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の特徴及び有用性	1	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	2	
(1) 和名	2	
(2) 洋名	2	
(3) 名称の由来	2	
2. 一般名	2	
(1) 和名 (命名法)	2	
(2) 洋名 (命名法)	2	
3. 構造式又は示性式	2	
4. 分子式及び分子量	2	
5. 化学名 (命名法)	2	
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	
7. CAS 登録番号	2	
III. 有効成分に関する項目		
1. 有効成分の規制区分	3	
2. 物理化学的性質	3	
(1) 外観・性状	3	
(2) 溶解性	3	
(3) 吸湿性	3	
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	3	
(5) 酸塩基解離定数	3	
(6) 分配係数	3	
(7) その他の主な示性値	3	
3. 有効成分の各種条件下における安定性	3	
4. 有効成分の確認試験法	4	
5. 有効成分の定量法	4	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	5	
(1) 剤形の区別及び性状	5	
(2) 製剤の物性	5	
(3) 識別コード	5	
2. 製剤の組成	5	
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5	
(2) 添加物	5	
3. 製剤の各種条件下における安定性	5	
4. 混入する可能性のある夾雑物	6	
5. 溶出試験	6	
6. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	
7. 製剤中の有効成分の定量法	6	
8. 容器の材質	6	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	7	
2. 用法及び用量	7	
3. 臨床成績	7	
(1) 臨床効果	7	
(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験	8	
(3) 探索的試験: 用量反応探索試験	8	
(4) 検証的試験	8	
1) 無作為化平行用量反応試験	8	
2) 比較試験	9	
3) 安全性試験	9	
4) 患者・病態別試験	9	
(5) 治療的使用	9	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	9	
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	9	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10	
2. 薬理作用	10	
(1) 作用部位・作用機序	10	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	11	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	15	
(1) 治療上有効な血中濃度	15	
(2) 最高血中濃度到達時間	15	
(3) 通常用量での血中濃度	15	
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	15	
2. 薬物速度論的パラメータ	15	
(1) 吸収速度定数	15	
(2) バイオアベイラビリティ	16	
(3) 消失速度定数	16	
(4) クリアランス	16	
(5) 分布容積	16	
(6) 血漿蛋白結合率	16	
3. 吸収	16	
4. 分布	16	
(1) 血液-脳関門通過性	17	
(2) 胎児への移行性	17	
(3) 乳汁中への移行性	17	
(4) 髄液への移行性	17	
(5) その他の組織への移行性	17	
5. 代謝	17	
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	17	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18	
(4) 代謝物活性の有無及び比率	18	
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18	

6. 排泄	18	4. 承認条件	29
(1) 排泄部位	18	5. 包装	29
(2) 排泄率	18	6. 同一成分・同効薬	29
(3) 排泄速度	18	7. 国際誕生年月日	29
7. 透析等による除去率	18	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	29
(1) 腹膜透析	18	9. 薬価基準収載年月日	29
(2) 血液透析	18	10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	29
(3) 直接血液灌流	18	11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	29
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		12. 再審査期間	29
1. 警告内容とその理由	19	13. 長期投与の可否	30
2. 禁忌内容とその理由	19	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	19	15. 保険給付上の注意	30
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	19	XI. 文献	
5. 慎重投与内容とその理由	19	1. 引用文献	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20	2. その他の参考文献	31
7. 相互作用	20	XII. 参考資料	
(1) 併用注意とその理由	20	主な外国での発売状況	32
8. 副作用	21	XIII. 備考	
(1) 副作用の概要	21	その他の関連資料	33
1) 重大な副作用と初期症状	21		
2) その他の副作用	22		
(2) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	22		
(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	25		
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	25		
9. 高齢者への投与	26		
10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与	26		
11. 小児等への投与	26		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26		
13. 過量投与	26		
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に 留意すべき必須事項等）	26		
15. その他の注意	26		
16. その他	26		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 一般薬理	27		
2. 毒性	27		
(1) 単回投与毒性試験	27		
(2) 反復投与毒性試験	27		
(3) 生殖発生毒性試験	27		
(4) その他の特殊毒性	28		
X. 取扱い上の注意等に関する項目			
1. 有効期間又は使用期限	29		
2. 貯法・保存条件	29		
3. 薬剤取扱い上の注意点	29		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ベザフィブラートはドイツのベーリンガー・マンハイム社（現 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ社）でフィブラート系の高脂血症治療剤として開発され、1978年7月に旧西ドイツにおいて Cedur の商品名で許可、発売された。さらに同国においてその徐放錠の開発が行われ、1983年5月に Cedur retard の商品名で発売されている。現在、ベザフィブラート製剤としてドイツ、イギリス、フランス、スイスなど約50か国で販売されている。

本邦ではキッセイ薬品工業株式会社がベーリンガー・マンハイム・ジャパン株式会社（現 中外製薬）と共同で1984年より200mg錠徐放化製剤の開発に着手し、その有用性を確認し、1991年1月に承認、同年4月に発売を開始した。また、用量調節を容易にするため100mg錠徐放錠の開発を両社共同で着手し、1995年3月承認、同年6月に販売を開始した。

さらに、9022例の使用成績調査を実施し、1997年4月に再審査申請を行った結果、用法・用量に「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。」の追加がなされた他は、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との再審査結果を1999年3月に得た。

200mg錠のベザトール SR 錠は医療事故防止の観点から、含有量を追加表示した販売名「ベザトール SR 錠 200mg」が、2004年2月に承認された。

また、第十五改正日本薬局方に「ベザフィブラート徐放錠」が収載された。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 血清脂質を総合的に改善する。

- ・総コレステロールとLDL-コレステロールを著明に低下させる。
- ・トリグリセリドを顕著に低下させる。
- ・HDL-コレステロールを顕著に上昇させる。

2. 幅広いタイプの高脂血症に対し優れた改善効果を示す。

3. 難治性である家族性高脂血症に対しても有効である。

4. 副作用発現率は3.91%（387例/9894例）である。

（臨床検査値異常を含む）〔再審査終了時〕

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。

重大な副作用として横紋筋融解症（特に腎機能障害を有する患者）、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：ベザトール SR 錠 100mg
ベザトール SR 錠 200mg

(2) 洋名：BEZATOL SR Tab. 100mg
BEZATOL SR Tab. 200mg

(3) 名称の由来：一般名ベザフィブラートの「ベザ」と脂質代謝の異常を抑制する意味での「コントロール」との造語であり，SRは Sustained Release（徐放）の意味である。

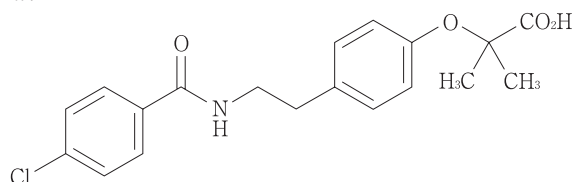
2. 一般名

(1) 和名（命名法）：ベザフィブラート（JAN）

(2) 洋名（命名法）：Bezafibrate（JAN, INN）

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₂₀ClNO₄

分子量：361.82

5. 化学名（命名法）

2-(4-{2-[(4-Chlorobenzoyl) amino] ethyl} phenoxy)-2-methylpropanoic acid

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

開発記号：BF-759

7. CAS 登録番号

41859-67-0

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は初め苦く後に甘い。

(2) 溶解性

溶媒	1gのベザフィブラートを溶かすのに必要な溶媒量(mL)	日本薬局方の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1.4 ~ 1.5	溶けやすい
メタノール	25 ~ 27	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	38 ~ 54	やや溶けにくい
水	> 10000	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃・90%相対湿度放置条件下でも吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：181 ~ 186℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.40（溶解度法）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品のメタノール溶液（1 → 40）につき、層長 100mm で測定した結果、比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ は 0.00 ~ 0.04°であった。

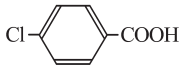
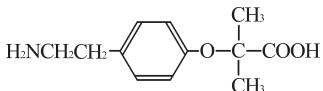

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 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
苛酷試験	固体状態	60℃, 80%RH		3 か月	無色ガラスシャーレ	変化なし
		直射日光下				変化なし
	溶液状態	2%水溶液, pH7	60℃	4 週	無色ガラスアンプル	白濁, わずかに淡褐色の沈殿分解物生成
			直射日光下			わずかに白濁, 分解物生成
		2%水溶液, pH12	60℃	4 週	無色ガラスアンプル	無色澄明, 分解物生成
			直射日光下			
加速試験	40℃, 75%RH		6 か月	ビニル袋・金属缶	変化なし	
	室温				変化なし	
長期保存試験	室温		39 か月	ビニル袋・金属缶	変化なし	

(2) 強制分解による生成物

加水分解物 D-1 および D-2, 光分解物 I-2 が生成した。

略名	化学名及び構造式	由来
D-1	<p><i>p</i>-chlorobenzoic acid</p> 	加水分解物
D-2	<p>2-[<i>p</i>-(2-aminoethyl) phenoxy]-2-methylpropionic acid</p> 	加水分解物
I-2	<p>N-(<i>p</i>-chlorobenzoyl) tyramine</p> 	熱分解物及び 光分解物

4. 有効成分の確認試験法

日局「ベザフィブラート」による。



5. 有効成分の定量法

日局「ベザフィブラート」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

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
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

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ベザトール SR 錠 100mg : BT100

ベザトール SR 錠 200mg : BT200

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

ベザトール SR 錠 100mg : 1 錠中日局ベザフィブラート 100mg を含有

ベザトール SR 錠 200mg : 1 錠中日局ベザフィブラート 200mg を含有

(2) 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

3. 製剤の各種条件下における安定性

本品 (箱入り PTP 包装品) を 40℃, 75%RH で 6 か月間, 室温で 39 か月間保存したところ, 何ら品質的变化を認めなかった。また, 本品 (紙箱入りバラ品) の 40℃, 75%RH 放置の結果は 6 か月後まで経時的变化は認められず, 箱入り PTP 品との間に安定性の差はみられなかった。

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
200mg 錠	苛酷試験	40℃	3 か月	無色ガラス シャーレ	変化なし
		60℃			変化なし
		25℃, 75% RH			2～3mg の重量増加
		40℃, 75% RH	2～3mg の重量増加, 溶出速度の遅延		
		60℃, 80% RH	4 週		2～3mg の重量増加, 溶出速度の亢進
		直射日光下			変化なし
	加速試験	40℃, 75% RH	6 か月	最終製品 (PTP 品)	変化なし
		室温			変化なし
	長期保存試験	室温	39 か月	最終製品 (PTP 品)	変化なし
	相対比較試験	40℃, 75% RH	6 か月	最終製品 (バラ品)	変化なし
100mg 錠	加速試験	40℃, 75% RH	6 か月	最終製品 (PTP 品)	変化なし
				最終製品 (バラ品)	変化なし

4. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

5. 溶出試験

試料：ベザトール SR 錠 (100, 200mg 錠)
 方法：日局溶出試験法第 2 法により試験を行う。
 条件：回転数 90r.p.m.
 試験液 pH6.8 のリン酸塩緩衝液
 結果：1 時間後の溶出率 16% 以上 40% 以下
 2 時間後の溶出率 38% 以上 68% 以下
 5 時間後の溶出率 75% 以上

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ベザフィブラート徐放錠」による。

7. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ベザフィブラート徐放錠」による。

8. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル，アルミニウム箔

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高脂血症（家族性を含む）

2. 用法及び用量

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。

男性： $(176 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (100 \times \text{血清クレアチニン値})$

女性： $(158 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (100 \times \text{血清クレアチニン値})$

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

Scr：血清クレアチニン値

Ccr：クレアチンクリアランス

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{1～16)}

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
IIa	135/181例（74.6%）
IIb	199/247例（80.6%）
III	4/ 5例（80.0%）
IV	63/ 86例（73.3%）
V	15/ 18例（83.3%）
合計	416/537例（77.5%）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁷⁾

健康成人男子にベザトール SR 錠（ベザフィブラートとして 200mg 含有）を用い、ベザフィブラートとして 200, 400 および 800mg を単回投与（各 5 例）したところ、本剤に起因すると判断された自・他覚的異常所見は認められなかった。

また、健康成人男子にベザフィブラートとして 1 日量 400mg を 1 日 1 回 10 日間連続投与したところ、GOT, GPT の軽度上昇した症例を 1 例に認めたが、臨床的に特に問題となるものではないと判断された。

健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（社内資料）

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「1 日 400mg を 2 回に分けて朝夕食後に経口投与する。」である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験¹⁾

総コレステロール 220mg/dL 以上あるいはトリグリセリド 150mg/dL 以上の少なくともいずれか一方を満たす高脂血症患者 85 例を対象に、ベザフィブラートとして 1 日量 100mg, 200mg, 300mg を無作為に割り付け（封筒法）1 日 1 回夕食後 8 週間投与した。

その結果、全般改善度において 1 日 300mg 投与群は他の投与群に比し有意に優れており、用量に反応したトリグリセリドの低下と HDL-コレステロールの上昇が認められたが、総コレステロールは 300mg 投与群で 8% の低下率であり、諸外国の臨床試験成績を勘案すると満足のいくものではなかった。副作用は消化器症状、GOT, GPT の軽度上昇が少数例に認められたが、発現率は 3 群間に有意差は認められなかった。

高脂血症患者を対象とした臨床試験（社内資料）

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「1 日 400mg を 2 回に分けて朝夕食後に経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験²⁾

高脂血症患者 239 例を対象として、ベザトール SR 錠（ベザフィブラートとして 200mg 含有）を用い、ベザフィブラートを 1 日 1 回夕食後 200mg 投与する群（BF200 分 1）、1 日 1 回夕食後 400mg 投与する群（BF400 分 1）および 1 日 2 回朝食後各 200mg 投与する群（BF400 分 2）の 3 群を設定した。薬剤は二重盲検法により無作為に割り付け、8 週間投与により実施した。

その結果、全般改善度、有用性において BF400 分 2 群は他の投与群に比し有意に優れており、血清総コレステロール 15% の低下、トリグリセリド 46% の低下、また、HDL-コレステロール 43% の上昇が認められた。

副作用は、BF400 分 1 群に発疹、消化器症状、BF200 分 1 群に消化器症状、BF400 分 2 群に筋肉症状がみられた。また、臨床検査成績では GOT, GPT, CPK などの軽度上昇がみられたが、3 群間に差は認められなかった。

これらの成績と外国の臨床試験成績を総合すると、本剤の至適用法用量は 1 回 200mg, 1 日朝夕食後 2 回投与であると考えられた。

中谷矩章ほか：臨床医薬, 4 (10), 1779-1809, 1988.

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「1日400mgを2回に分けて朝夕食後に経口投与する。」である。

2) 比較試験¹⁸⁾

高脂血症患者286例を対象として、クリノフィブラートを比較対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。

ベザトールSR錠（ベザフィブラートとして200mg含有）は1回1錠1日朝夕食後の2回投与、クリノフィブラートは200mg錠1回1錠1日3回食後投与としてダブルダミーによる投与を16週間行った結果、本剤の有用性が認められた。

秦 葭哉ほか：Geriatr Med, 27 (2), 225-270, 1989.

3) 安全性試験^{12~14)}

高脂血症患者にベザフィブラートとして400mg/日が1年以上投与された99例では、1か月後より有意な血清脂質の改善が得られ、長期投与によっても血清脂質に対する効果の減弱は認められなかった。投与12か月での改善率は81.8%であった。副作用発現は長期投与によって増加することはなく、特に新しい副作用の発現はなかった。

斎藤 康ほか：臨床医薬, 5 (1), 175-197, 1989.

井出 肇ほか：臨床と研究, 65 (12), 4010-4018, 1988.

甲斐元朗ほか：新薬と臨床, 37 (12), 2229-2234, 1988.

4) 患者・病態別試験

家族性高脂血症に対する効果⁶⁾

家族性高コレステロール血症（FH）患者28例および非家族性高コレステロール血症（non-FH）25例に対して、ベザトールSR錠（ベザフィブラートとして200mg含有）を1回1錠1日2回16週間投与した。その結果、FHでは総コレステロール13%の低下、LDL-コレステロール18%の低下、トリグリセリド32%の低下、HDL-コレステロール31%の上昇が認められた（non-FHではそれぞれ17%、21%、44%の低下、33%の上昇が認められた）。また、FHではアキレス腱肥厚の退縮がみられた症例もあった。

山本 章ほか：臨床医薬, 4 (10), 1811-1823, 1988.

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査

9022例の使用成績調査を実施し、1997年4月に再審査申請を行った結果、用法・用量に「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。」の追加がなされた他は、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との再審査結果を1999年3月に得た。

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

クロフィブラート、クリノフィブラート、フェノフィブラート、ペマフィブラート

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

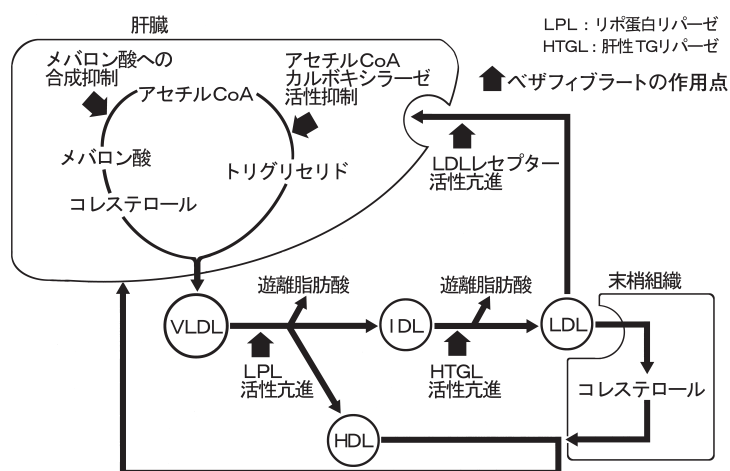
1) 脂質生成に対する作用^{19, 20)}

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

2) リポ蛋白代謝に対する作用^{8, 21)}

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）。また，LDL レセプターの活性を亢進し，LDL の代謝を促進する（ヒト）。

作用機序

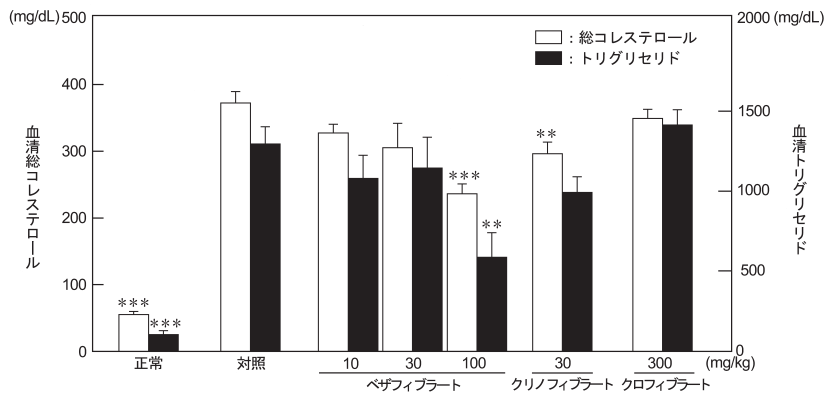


(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血清脂質改善効果

① トリトン誘発高脂血症ラットに対する効果 (*in vivo*)²²⁾

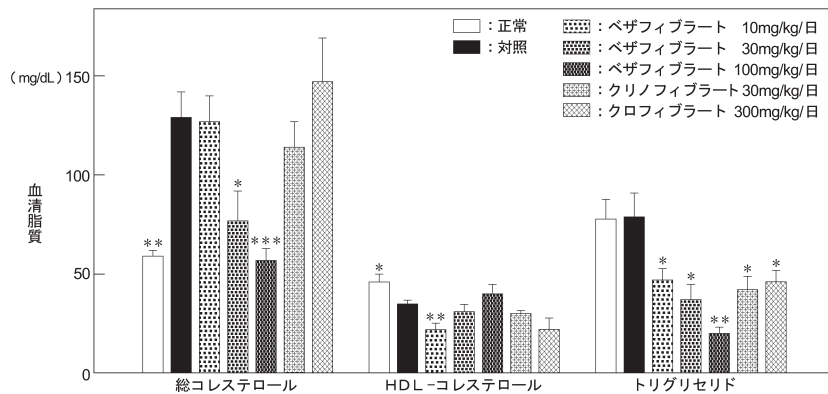
ベザフィブラート (10 ~ 100mg/kg, 経口投与) は, トリトン WR-1339 静脈内投与により誘発される血清コレステロールならびに血清トリグリセリドの増加を 10mg/kg より抑制し, その作用は 100mg/kg で有意であった。



5 ~ 15 例の平均 ± S.E., **p<0.01, ***p<0.001 (vs 対照群)

② 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効果 (*in vivo*)²²⁾

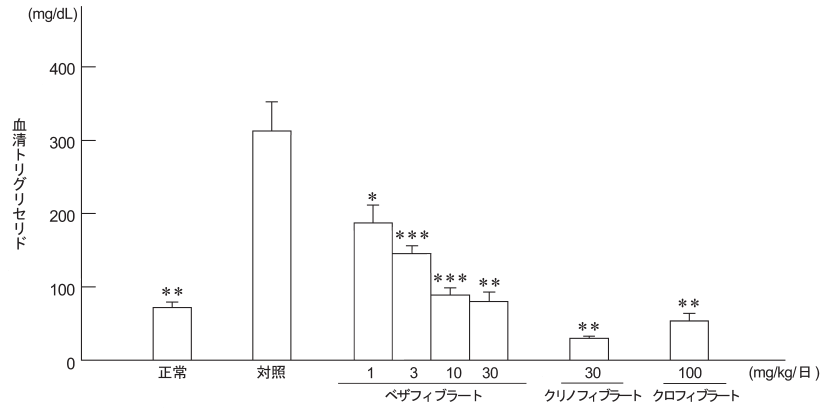
8 週間の高コレステロール食負荷により誘発される高コレステロール血症ラットにベザフィブラート (10 ~ 100mg/kg/日, 8 週間) を経口投与した結果, 血清コレステロールの上昇を 30mg/kg/日 より用量依存的に有意に抑制した。



5 ~ 9 例の平均 ± S.E., *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (vs 対照群)

③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効果
(*in vivo*)²²⁾

フルクトースを7日間負荷することにより誘発される高トリグリセリド血症ラットに対し、ベザフィブラート(1~30mg/kg/日, 7日間)を経口投与した結果, 血清トリグリセリドの増加を1mg/kg/日より用量依存的に有意に抑制した。

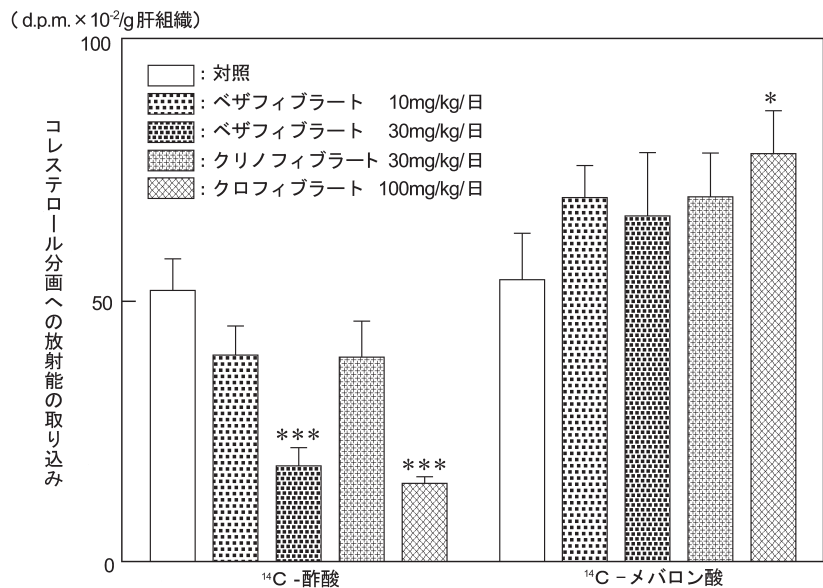


5 ~ 11 例の平均 ± S.E., *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (vs 対照群)

2) 作用機序に関する薬理作用

①コレステロール生合成抑制作用 (*in vitro*, ラット)¹⁹⁾

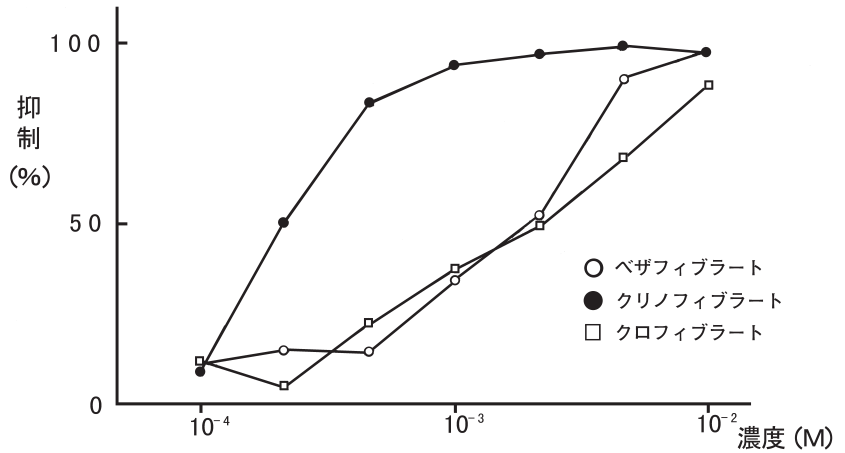
ベザフィブラート(10, 30mg/kg/日)を7日間投与したラットの肝臓切片で, 酢酸からのコレステロール合成とメバロン酸からのコレステロール合成を検討した結果, ベザフィブラートは酢酸からの合成は用量依存的に抑制し, 30mg/kg/日で有意であった。一方, メバロン酸からの合成に対しては作用を示さなかった。



8 ~ 10 例の平均 ± S.E., *p<0.05, ***p<0.001 (vs 対照群)

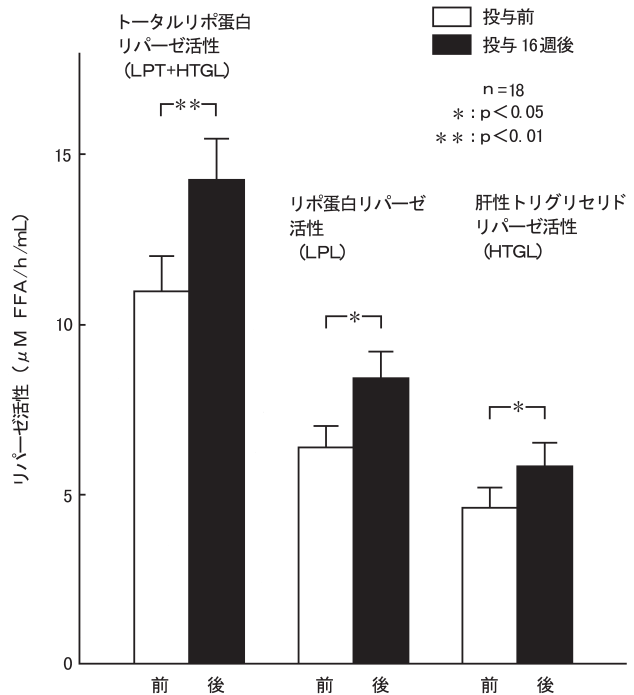
②アセチル CoA カルボキシラーゼ活性抑制作用 (*in vitro*, ラット)¹⁹⁾

ラット肝臓由来のアセチル CoA カルボキシラーゼ活性に及ぼす影響を検討した結果、ベザフィブラートは濃度依存的に抑制した。IC₅₀ は 1.6×10^{-3} M であった。



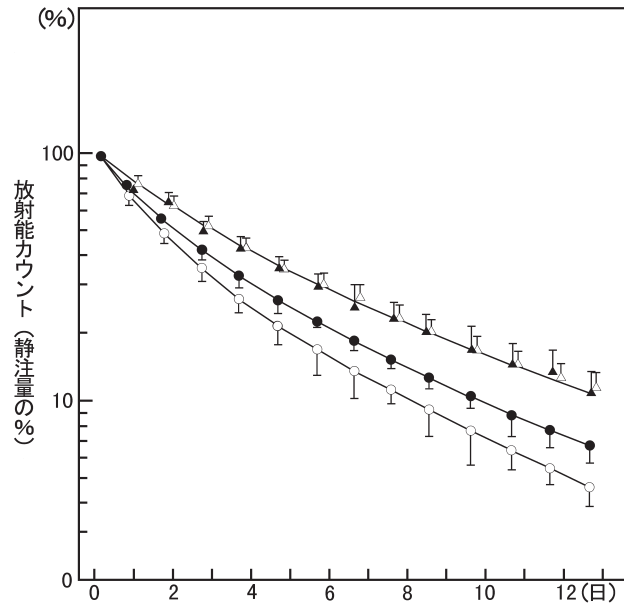
③ LPL および HTGL 活性に及ぼす影響⁸⁾

高脂血症患者 18 例にベザトール SR 錠 (1 日 400mg, 1 日 2 回) を 16 週間経口投与した結果、トータルリポ蛋白リパーゼ活性, LPL (リポ蛋白リパーゼ) 活性, HTGL (肝性トリグリセリドリパーゼ) 活性はそれぞれ 30%, 32% 及び 26% といずれも有意に増加した。



④ LDL レセプター活性に及ぼす影響 (ヒト：海外データ)²²⁾

高脂血症患者にベザフィブラートを投与し、正常 LDL 及び変性 LDL の血漿クリアランスに及ぼす影響を検討した。その結果、正常 LDL の取り込みはベザフィブラート投与により亢進されたが、変性 LDL の取り込みには影響を及ぼさなかった。



● : 正常 [¹²⁵ I]-LDL	○ : 正常 [¹²⁵ I]-LDL
▲ : 変性 [¹³¹ I]-LDL	△ : 変性 [¹³¹ I]-LDL

対 象：高脂血症患者 7 例

投与方法：ベザフィブラート 600mg/日 分3

投与期間：8 週間

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「1日 400mg を 2 回に分けて朝夕食後に経口投与する。」である。

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²³⁾

健康成人男子 6 名にベザトール SR 錠 (200mg 錠) 1 回 1 錠, 1 日 2 回朝夕食後, 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。定常状態における最低血清中濃度及び最高血清中濃度は 0.3 及び 3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と推定された。

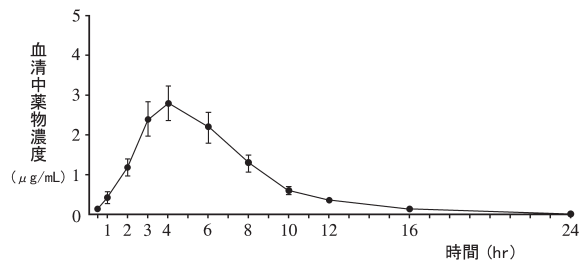
(2) 最高血中濃度到達時間²⁴⁾

ベザトール SR 錠 (200mg 錠) 単回経口投与時: 投与後 4.5 時間

(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与時の血中濃度の推移 (健康成人)²⁴⁾

健康成人男子 10 名にベザトール SR 錠 (200mg 錠) を単回投与した結果, 血中濃度は 4.5 時間後に最高血中濃度 (3.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達し, 血中からの消失半減期は 3.0 時間であった。



ベザトール SR 錠 (200mg 錠) 単回経口投与後の血中濃度推移

200mg 錠単回経口投与時の速度論的パラメータ (10 例の平均 \pm S.E.)

最高血中濃度到達時間 (Tmax : hr)	4.5 \pm 0.5
最高血中濃度 (Cmax : $\mu\text{g}/\text{mL}$)	3.45 \pm 0.32
血中濃度時間曲線下面積 (AUC _{0-∞} : $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	17.97 \pm 1.22
血中消失半減期 (T _{1/2} : hr)	2.98 \pm 0.54
平均滞留時間 (MRT : hr)	7.11 \pm 0.90

2) 連続投与時の血中濃度の推移 (健康成人)²³⁾

健康成人男子 6 名にベザトール SR 錠 (200mg) 1 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。なお, 連続投与時の血中濃度範囲は 0.3 ~ 3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

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) 血漿蛋白結合率²⁵⁾

¹⁴C-ベザフィブラート 10 μ g/mL : 93.6% (限外濾過法)

: 94.6% (平衡透析法)

(*in vitro*, ヒト血清アルブミン)

3. 吸収

該当資料なし

<参考>

雌雄ラットに¹⁴C-ベザフィブラートを1～10mg/kg 経口投与すると、小腸からほぼ完全に吸収され投与後1時間以内に血漿中放射能濃度は最高値に達した。雄での投与後1～9時間の半減期は2.5～5.0時間であり、一方、雌では1.4～2.5時間であった。

雌雄ビーグル犬にベザフィブラート30mg/kgを経口投与すると速やかに血漿中濃度は上昇し、最高血中濃度は雄では0.8時間後、雌では1.0時間後にそれぞれ42.4 μ g/mL、43.7 μ g/mLに達した。投与4時間から24時間の半減期は雄3.0時間、雌2.7時間であった。

また、雄性ラットに¹⁴C-ベザフィブラート10mg/kgを単回あるいは21日間連続経口投与したところ、最高血中濃度は単回投与で29.8 μ g/mL、連続投与では28.0 μ g/mLで投与1～8時間の半減期は単回投与で3.5時間、連続投与で4.0時間であり、両者にほとんど差はみられなかった。²⁶⁾

4. 分布

該当資料なし

<参考>

¹⁴C-ベザフィブラート10mg/kgを雄ラットに単回経口投与した際、投与後0.5時間以内に多くの臓器および組織中放射能は最高値に達し、高い濃度は肝臓、腎臓及び小腸にみられた。以後、この傾向を維持して推移した。測定的全時間を通じて中枢神経への移行は少なかった。

また、雄ラットに¹⁴C-ベザフィブラートを1日1回10mg/kg、21日間連続経口投与すると各回投与後24時間の臓器および組織内濃度は投与回数に従い上昇したが、5回投与後と21回投与後の値にほとんど差異はなく、5回投与前にほとんどの臓器または組織で定常状態になっていると思われた。連続投与期間も肝臓および腎臓に比較的高い分布がみられたが21回投与、168時間後には各々0.19 μ g/gおよび0.09 μ g/gにまで濃度は低下し、消失の遅延は認められなかった。

また、¹⁴C-ベザフィブラート 10mg/kg を雌雄ラットに経口投与後 0.5～8 時間の血清中蛋白結合率は 88.4%～93.5%であった。²⁶⁾

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

妊娠 19 日目のラットに ¹⁴C-ベザフィブラート 10mg/kg を経口投与すると、母体組織の最高濃度は羊水および卵巣を除いていずれも 0.5 時間後にみられ、その時の母体血漿中濃度は 20.43 μ g/mL であった。胎仔あるいは胎仔肝臓中の放射能濃度は低く、それぞれ 0.89 μ g/g と 1.05 μ g/g が最高であった。以上より、ベザフィブラートの胎盤通過性は弱いと推察された。²⁶⁾

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>

母ラットに ¹⁴C-ベザフィブラート 10mg/kg を経口投与すると、母体血漿中濃度は投与 1 時間後に 15.1 μ g/mL と最高値に達した。それに対して乳汁中濃度は 4 時間後に最高値 11.4 μ g/mL となったが、それ以降はほぼ同様の消失を示し 24 時間後では 0.04 μ g/mL に低下した。このようにベザフィブラートは乳汁中に血漿と同程度の移行が認められるもののその消失は速やかであった。²⁶⁾

(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

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、血漿中はほとんど未変化体であった。¹⁷⁾

<参考>

¹⁴C-ベザフィブラートを経口投与後のラットおよびイヌ試料中からベザフィブラート未変化体、ベザフィブラートの水酸化体およびグルクロン酸抱合体が同定された。以上より、ベザフィブラートの主代謝経路はそのグルクロン酸抱合体と水酸化体であると同定された。²⁶⁾

(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³⁵⁾

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

健康成人男子 5 名にベザフィブラート 400mg を単回投与した結果、48 時間までに投与量の 69.1% が尿中へ排泄され、そのほとんどが 24 時間以内であった。¹⁷⁾

(1) 排泄部位
尿中

(2) 排泄率
投与量の 69.1%

(3) 排泄速度
該当資料なし

<参考>

雌雄ラットに ¹⁴C-ベザフィブラートを 10mg/kg 経口投与したところ、投与 168 時間までにそれぞれ投与量の 98.5% (尿中へ 85.4%, 糞中へ 13.1%) および 100% (尿中へ 46.5%, 糞中へ 53.5%) が排泄され、その大部分は 24 時間以内になされた。また、雄ラットに ¹⁴C-ベザフィブラートを 1 日 1 回 10mg/kg、21 日間連続経口投与したところ、投与後 120 時間までの排泄は累積投与量の 89.5% (尿中へ 45.2%, 糞中へ 44.3%) であり、その多くは投与終了後 24 時間以内に排泄された。²⁶⁾

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析
該当資料なし

(2) 血液透析
該当資料なし

(3) 直接血液灌流
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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

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）

（解説）

本剤は，その多くが尿中に排泄されるため，腎機能障害のある患者においては排泄が遅延する場合が考えられる。

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

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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) 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とその理由」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とその理由」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) 抗凝血薬を投与中の患者（「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）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

7. 相互作用

(1) 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
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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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) 重大な副作用と初期症状

(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)、 γ -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 ^{注1)}	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	そう痒, 蕁麻疹
肝臓		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, LDH 上昇	
腎臓 ^{注2)}		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, 全身けん怠感, 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。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
調査施設数	98	1189	1250
調査症例数	872	9022	9894
副作用発現症例数	54	333	387
副作用発現件数	85	468	553
副作用発現症例率	6.19%	3.69%	3.91%

副作用及び臨床検査値異常の種類別発現件数

件数 (%)

副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
皮膚・皮膚付属器障害	4 (0.46)	21 (0.23)	25 (0.25)
発疹	1 (0.11)	9 (0.10)	10 (0.10)
皮疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
湿疹	1 (0.11)	1 (0.01)	2 (0.02)
そう痒	2 (0.23)	7 (0.08)	9 (0.09)
蕁麻疹	—	2 (0.02)	2 (0.02)
頭髮脱毛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
手掌乾燥	—	1 (0.01)	1 (0.01)

件数 (%)

副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
筋・骨格系障害	4 (0.46)	12 (0.13)	16 (0.16)
筋肉痛	1 (0.11)	6 (0.07)	7 (0.07)
下肢痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
右足・腰付け根の痛み	1 (0.11)	—	1 (0.01)
こむらがえり	1 (0.11)	1 (0.01)	2 (0.02)
足がつりやすい	1 (0.11)	—	1 (0.01)
下肢痙直	—	1 (0.01)	1 (0.01)
横紋筋融解症	—	2 (0.02)	2 (0.02)
関節痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害		9 (0.10)	9 (0.09)
しびれ感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
四肢しびれ (感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛	—	3 (0.03)	3 (0.03)
頭重感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
めまい	—	1 (0.01)	1 (0.01)
筋不随意運動	—	1 (0.01)	1 (0.01)
異常感覚	—	1 (0.01)	1 (0.01)
精神障害		2 (0.02)	2 (0.02)
気力低下	—	1 (0.01)	1 (0.01)
眠気	—	1 (0.01)	1 (0.01)
消化管障害	11 (1.26)	46 (0.51)	57 (0.58)
腹痛	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)
心窩部痛	2 (0.23)	1 (0.01)	3 (0.03)
心窩部不快感	1 (0.11)	—	1 (0.01)
上腹部痛	1 (0.11)	—	1 (0.01)
胃痛	1 (0.11)	1 (0.01)	2 (0.02)
腹部不快感	—	3 (0.03)	3 (0.03)
胃部不快感	—	8 (0.09)	8 (0.08)
上腹部重圧感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲不振	1 (0.11)	5 (0.06)	6 (0.06)
嘔気	1 (0.11)	9 (0.10)	10 (0.10)
悪心	—	1 (0.01)	1 (0.01)
嘔吐	—	1 (0.01)	1 (0.01)
腹部膨満感	1 (0.11)	3 (0.03)	4 (0.04)
下痢	1 (0.11)	4 (0.04)	5 (0.05)
軟便	1 (0.11)	2 (0.02)	3 (0.03)
口内炎	1 (0.11)	1 (0.01)	2 (0.02)
口内熱感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
口腔内違和感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胸やけ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
便秘	—	5 (0.06)	5 (0.05)
胃腸障害	—	3 (0.03)	3 (0.03)
口唇の腫脹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃のもたれ	—	2 (0.02)	2 (0.02)
胃潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝臓・胆管系障害	17 (1.95)	61 (0.68)	78 (0.79)
急性肝炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
肝機能障害	—	8 (0.09)	8 (0.08)
肝障害	—	9 (0.10)	9 (0.09)
AST (GOT) 上昇	16 (1.83)	37 (0.41)	53 (0.54)

件数 (%)

副作用の種類	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
GOT-m 上昇	2 (0.23)	—	2 (0.02)
ALT (GPT) 上昇	14 (1.16)	23 (0.25)	37 (0.37)
トランスアミナーゼ上昇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
γ-GTP 上昇	—	4 (0.04)	4 (0.04)
総ビリルビン値上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
代謝・栄養障害	20 (2.29)	119 (1.32)	139 (1.40)
LDH 上昇	8 (0.92)	20 (0.22)	28 (0.28)
CK (CPK) 上昇	15 (1.72)	86 (0.95)	101 (1.02)
口渇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
尿酸値上昇	1 (0.11)	18 (0.20)	19 (0.19)
血清総蛋白上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血清総蛋白減少	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血中ミオグロビン上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血糖低下	—	3 (0.03)	3 (0.03)
血糖上昇	—	2 (0.02)	2 (0.02)
尿糖陽性	—	1 (0.01)	1 (0.01)
コレステロール上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
Al-P 低下	—	3 (0.03)	3 (0.03)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害		1 (0.01)	1 (0.01)
狭心症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
赤血球障害		34 (0.38)	34 (0.34)
貧血	—	23 (0.25)	23 (0.23)
ヘモグロビン減少	—	7 (0.08)	7 (0.07)
赤血球減少	—	6 (0.07)	6 (0.06)
ヘマトクリット値減少	—	4 (0.04)	4 (0.04)
白血球・網内系障害		9 (0.10)	9 (0.09)
白血球減少	—	4 (0.04)	4 (0.04)
白血球増多	—	5 (0.06)	5 (0.05)
血小板・出血凝血障害		5 (0.06)	5 (0.05)
血小板増多	—	3 (0.03)	3 (0.03)
鼻出血	—	2 (0.02)	2 (0.02)
泌尿器系障害	8 (0.92)	60 (0.67)	68 (0.69)
腎機能障害	—	10 (0.11)	10 (0.10)
BUN 上昇	5 (0.57)	29 (0.32)	34 (0.34)
クレアチニン上昇	3 (0.34)	32 (0.35)	35 (0.35)
クレアチン上昇	1 (0.11)	—	1 (0.01)
腎不全	—	1 (0.01)	1 (0.01)
排尿困難	—	1 (0.01)	1 (0.01)
一般的全身障害		14 (0.16)	14 (0.14)
胸痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
ほてり	—	2 (0.02)	2 (0.02)
顔面熱感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
顔面紅潮	—	1 (0.01)	1 (0.01)
けん怠感	—	5 (0.06)	5 (0.05)
全身けん怠 (感)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
脱力感	—	1 (0.01)	1 (0.01)
気分不良	—	2 (0.02)	2 (0.02)

注 1) : 器官大分類は副作用発現症例数 (副作用発現症例率) を示す。

注 2) : 個別副作用項目は副作用発現件数 (副作用発現件率) を示す。

(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

1) 基礎疾患別副作用

	承認時迄の調査				使用成績調査の累計				
	該当症例数	副作用なし	副作用あり	副作用発現率	該当症例数	副作用なし	副作用あり	副作用発現率	
家族性高脂血症	76	73	3	3.95%	146	142	4	2.74%	
非家族性高脂血症	632	595	37	5.85%	4723	4566	157	3.32%	
WHO分類	I型	0	0	0	—	106	103	3	2.83%
	IIa型	261	245	16	6.13%	931	882	49	5.26%
	IIb型	402	372	30	7.46%	2382	2297	85	3.57%
	III型	5	5	0	0.00%	177	170	7	3.95%
	IV型	155	148	7	4.52%	1691	1642	49	2.90%
V型	19	19	0	0.00%	146	138	8	5.48%	

2) 合併症の有無別副作用

	承認時迄の調査				使用成績調査の累計			
	該当症例数	副作用なし	副作用あり	副作用発現率	該当症例数	副作用なし	副作用あり	副作用発現率
合併症あり	230	213	17	7.39%	1526	1487	39	2.56%
合併症なし	642	605	37	5.76%	7490	7196	294	3.93%

3) 合併症の種類別副作用（使用成績調査の累計）

	該当症例数	副作用なし	副作用あり	副作用発現率
高血圧	3913	3759	154	3.94%
糖尿病	2303	2222	81	3.52%
肝疾患	1314	1256	58	4.41%
虚血性心疾患	958	913	45	4.70%
脳血管障害	715	679	36	5.03%
高尿酸血症	579	555	24	4.15%
腎疾患	239	213	26	10.88%

4) 重症度別副作用（使用成績調査の累計）

	該当症例数	副作用なし	副作用あり	副作用発現率
軽症	4071	3923	148	3.64%
中等症	4304	4147	157	3.65%
重症	558	534	24	4.30%

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 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。

10. 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。]

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- (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。）

15. 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か月間投与試験で、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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

中枢神経系，骨格筋運動系，呼吸循環器系，消化器・泌尿生殖器系，自律神経系，血液凝固系，腎機能及びその他に及ぼす影響を検討した。^{27～29)}

中枢神経系及び骨格筋運動系に対しては特に影響を及ぼさなかった。呼吸循環器系では高用量で腎血流量の増加，消化器系では胆汁分泌促進作用を示した。その他消化管運動，胃酸分泌，また，輸精管，子宮などの摘出平滑筋における自動運動または各種アゴニストによる収縮に対して高用量で抑制作用を示した。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{30, 31)}

(LD₅₀, mg/kg)

投与経路	動物	マウス (ICR 系)		ラット (SD 系)		サル (赤毛)
	性	♂	♀	♂	♀	♂
経口		759	723	1088	1082	1000～2000
皮下		1635	1715	1580	2363	—
腹腔内		626	603	609	638	—

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット^{32, 33)}

13週間経口投与 (36～1135mg/kg/日) した結果，用量依存性にあるいは高用量投与で体重増加抑制，ヘモグロビン量の減少，中性脂肪の減少，アルブミン量の増加等がみられたが，これらの変化はいずれも回復性を示した。确实中毒量は雄1098mg/kg/日，雌1135mg/kg/日，毒性学的無影響量は雄111mg/kg/日，雌115mg/kg/日と推定した。

18か月間経口投与 (77～379mg/kg/日) した結果，高用量群を中心に体重増加抑制，GPT，クレアチニン，BUN及びALPの増加等が認められたが，良好な回復性を示した。确实中毒量は雄363mg/kg/日，雌379mg/kg/日と推定した。

2) サル^{31, 34)}

13週間経口投与 (30～500mg/kg/日) では，投薬に起因した所見は最高投与量群に限定され，いずれも良好な回復性を示した。确实中毒量は500mg/kg/日，無影響量は125mg/kg/日と推定した。

12か月間経口投与 (125～379mg/kg/日) では，最高投与量群に鎮静等の症状がみられ，死亡例もみられたが，250mg/kg/日以下の群ではほとんど異常は認められなかった。确实中毒量は500mg/kg/日，無影響量は250mg/kg/日と推察した。

(3) 生殖発生毒性試験^{35～38)}

妊娠前，妊娠初期投与試験 (ラット)，器官形成期投与試験 (ラット，ウサギ) 及び周産期・授乳期投与試験 (ラット) では催奇形性は認められず，また生殖能力，生後発育等への影響も認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性³⁹⁾

ベザフィブラートの変異原性を、細菌を用いた復帰変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験で実施した結果、変異原性は認められなかった。

2) 抗原性⁴⁰⁾

モルモット及びマウスを用いて、ベザフィブラート及び蛋白との混合物で感作し、種々の方法で抗体検出を行った結果、本剤には抗原性は認められなかった。

3) 癌原性^{41～43)}

ラットの24か月間投与試験で、雄の高投与量群（123mg 及び256mg/kg/日、臨床用量の20～40倍）において、精巢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。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（外装容器に表示）
2. 貯法・保存条件	室温保存（開封後は湿気を避けて保存）
3. 薬剤取扱い上の注意点	処方箋医薬品
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	ベザトール SR 錠 100mg (PTP) 100錠〔10錠×10〕 500錠〔10錠×50〕 ベザトール SR 錠 200mg (バラ) 1000錠 (PTP) 100錠〔10錠×10〕 500錠〔10錠×50〕 1000錠〔10錠×100〕
6. 同一成分・同効薬	同効薬：クロフィブラート クリノフィブラート フェノフィブラート ペマフィブラート
7. 国際誕生年月日	1978年7月21日
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	ベザトール SR 錠 100mg : 1995年3月8日 07AM-0421 ベザトール SR 錠 200mg : 2004年2月24日 21600AMZ00267000 ベザトール SR 錠(旧製品名) : 1991年1月18日 03AM-0027
9. 薬価基準収載年月日	ベザトール SR 錠 100mg : 1995年6月2日 ベザトール SR 錠 200mg : 2004年7月9日 ベザトール SR 錠(旧製品名) : 1991年3月15日
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	用法・用量一部変更承認年月日：1999年5月27日 用法・用量変更内容：「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。」を追加した。
11. 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：1999年3月3日 再審査結果の内容： 9022例の使用成績調査を実施し、1997年4月に再審査申請を行った結果、用法・用量に「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。」の追加がなされた他は、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との再審査結果を1999年3月に得た。
12. 再審査期間	1991年1月18日～1997年1月17日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）により
投与期間に上限が設けられている医薬品には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載
医薬品コード

ベザトール SR 錠 100mg : 2183005G2028
ベザトール SR 錠 200mg : 2183005G1234

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 高脂血症患者を対象とした臨床試験 (社内資料) ID : 08827
- 2) 中谷矩章ほか：臨床医薬, 4 (10), 1779-1809, 1988. ID : 08828
- 3) 梶山梧朗ほか：臨床医薬, 4 (12), 2343-2355, 1988. ID : 08830
- 4) 小沼富男ほか：薬理と治療, 16 (12), 4947-4953, 1988. ID : 08832
- 5) 松沢佑次ほか：臨床医薬, 4 (11), 2137-2148, 1988. ID : 08831
- 6) 山本 章ほか：臨床医薬, 4 (10), 1811-1823, 1988. ID : 08833
- 7) 末廣 正ほか：臨床と研究, 65 (8), 2673-2680, 1988. ID : 08834
- 8) 佐々木淳ほか：臨床医薬, 4 (11), 2121-2136, 1988. ID : 08835
- 9) 竹迫賢一ほか：臨床医薬, 5 (2), 397-408, 1989. ID : 08837
- 10) 後藤由夫ほか：臨床と研究, 66 (2), 571-575, 1989. ID : 08836
- 11) 高脂血症患者を対象とした長期投与試験 (社内資料) ID : 08838
- 12) 斎藤 康ほか：臨床医薬, 5 (1), 175-197, 1989. ID : 08839
- 13) 井出 肇ほか：臨床と研究, 65 (12), 4010-4018, 1988. ID : 08840
- 14) 甲斐元朗ほか：新薬と臨床, 37 (12), 2229-2234, 1988. ID : 08841
- 15) 鬼原 彰ほか：Prog Med, 13 (12), 2761-2772, 1993. ID : 09277
- 16) 末廣 正ほか：基礎と臨床, 27 (16), 6199-6212, 1993. ID : 09247
- 17) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (社内資料) ID : 08826
- 18) 秦 葭哉ほか：Geriatr Med, 27 (2), 225-270, 1989. ID : 08829
- 19) 草間 寛ほか：日本薬理学雑誌, 92 (3), 181-191, 1988. ID : 08820
- 20) Blasi F, et al. : Pharmacol Res, 21 (3), 247-254, 1989. ID : 10331
- 21) Stewart JM, et al. : Atherosclerosis, 44 (3), 355-365, 1982. ID : 08908
- 22) 草間 寛ほか：日本薬理学雑誌, 92 (3), 175-180, 1988. ID : 08817
- 23) 健康成人を対象とした臨床薬理試験 [連続投与] (社内資料) ID : 08945
- 24) 健康成人を対象とした臨床薬理試験 [単回投与] (社内資料) ID : 08944
- 25) 中村康裕ほか：社内資料. ID : 08952
- 26) 西山雅彦ほか：医薬品研究, 19 (5), 788-815, 1988. ID : 08825
- 27) 竹花泰雄ほか：応用薬理, 35 (6), 393-401, 1988. ID : 08821
- 28) 竹花泰雄ほか：応用薬理, 35 (6), 403-410, 1988. ID : 08822
- 29) 竹花泰雄ほか：応用薬理, 35 (6), 411-423, 1988. ID : 08823
- 30) 伊佐治正幸ほか：基礎と臨床, 22 (13), 4293-4300, 1988. ID : 08794
- 31) Chesterman H, et al. : 基礎と臨床, 22 (13), 4337-4356, 1988. ID : 08797
- 32) 百瀬泰紀ほか：基礎と臨床, 22 (13), 4301-4336, 1988. ID : 08795
- 33) Hebold G, et al. : 社内資料. ID : 08801
- 34) Leuschner F : 社内資料. ID : 08803
- 35) 大場光文ほか：基礎と臨床, 22 (13), 4401-4413, 1988. ID : 08805
- 36) 内藤 惇ほか：基礎と臨床, 22 (13), 4415-4432, 1988. ID : 08806
- 37) 大場光文ほか：基礎と臨床, 22 (13), 4433-4452, 1988. ID : 08807
- 38) 柴野隆司ほか：基礎と臨床, 22 (13), 4453-4462, 1988. ID : 08808
- 39) 澁谷 徹ほか：基礎と臨床, 22 (13), 4463-4474, 1988. ID : 08810
- 40) 伊佐治正幸ほか：基礎と臨床, 22 (13), 4389-4400, 1988. ID : 08809
- 41) Hartig F : 社内資料. ID : 08811
- 42) Hartig F : 社内資料. ID : 08813
- 43) Hartig F : 社内資料. ID : 08815

ID : 文献参照番号

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

外国における発売状況を示す。尚、外国における剤形はその多くが400mgの徐放錠（1日1回朝又は夕に1錠を経口投与）か又は200mgの速放錠（1日3回朝，昼，夕に1錠を経口投与）であり，本邦では100mg又は200mgの徐放錠である。

本邦における用法及び用量は以下の通りである。

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。

欧米における代表的な製品の発売状況

国名	販売名	剤形	承認年	会社名
ドイツ	Cedur	フィルムコート錠 200mg	1978	Actavis Group PTC ehf
	Cedur retard	徐放錠 400mg	1983	
イギリス	Bezalip	フィルムコート錠 200mg	1985	Actavis Group PTC ehf
	Bezalip Mono	徐放錠 400mg	1985	
フランス	Befizal	フィルムコート錠 200mg	1982	Actavis Group PTC ehf
		徐放錠 400mg	1987	
	Bezafibrate	フィルムコート錠 200mg	1997	
		徐放錠 400mg		
イタリア	Bezalip	フィルムコート錠 200mg	1983	Actavis Italy SpA- Nerviano
		徐放錠 400mg	1985	
スイス	Cedur	フィルムコート錠 200mg	1976	Actavis Switzerland AG
ベルギー	Cedur	フィルムコート錠 200mg	1983	Actavis Group PTC ehf
	Eulitop	徐放錠 400mg	1994	
オランダ	Bezalip	フィルムコート錠 200mg	1994	Actavis Group PTC ehf
		徐放錠 400mg	1995	
ルクセンブルク	Cedur	フィルムコート錠 200mg	1982	Actavis Group PTC ehf
	Eulitop	徐放錠 400mg	1995	
スペイン	Eulitop	フィルムコート錠 200mg	1981	Actavis Spain
	Eulitop Retard	徐放錠 400mg	1986	
ポルトガル	Bezalip	フィルムコート錠 200mg	1980	Actavis Group PTC ehf
	Bezalip Retard	徐放錠 400mg		
カナダ	Bezalip	徐放錠 400mg	1994	Actavis
オーストリア	Bezalip	フィルムコート錠 200mg	1980	Actavis Group PTC ehf
		徐放錠 400mg	1984	
フィンランド	Bezalip	徐放錠 400mg	1996	Actavis Group PTC ehf
ギリシャ	Bezalip	徐放錠 400mg	1980	Actavis Group PTC ehf
ハンガリー	Bezalip	徐放錠 400mg	1992	Actavis Group PTC ehf
スウェーデン	Bezalip	フィルムコート錠 200mg	1990	Actavis Group PTC ehf
		徐放錠 400mg	1994	

XIII. 備考

その他の関連資料

