

高脂血症治療剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 ベザフィブラート徐放錠

ベザフィブラートSR錠100mg「サワイ」

ベザフィブラートSR錠200mg「サワイ」

BEZAFIBRATE SR

日本標準商品分類番号

872183

貯法：室温保存
開封後は湿気を避けて保存すること
使用期限：外箱に表示

	錠100mg	錠200mg
承認番号	22400AMX00125000	22400AMX00126000
薬価収載	2012年12月	2012年12月
販売開始	1998年7月	1998年7月

※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)

【組成・性状】

・組成

ベザフィブラートSR錠100mg「サワイ」：1錠中に日局ベザフィブラート100mgを含有する。

添加物として、カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

ベザフィブラートSR錠200mg「サワイ」：1錠中に日局ベザフィブラート200mgを含有する。

添加物として、カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、マクロゴール6000を含有する。

・製剤の性状

品名	剤形	外形			性状
		直径(mm)	重量(mg)	厚さ(mm)	
ベザフィブラートSR錠100mg「サワイ」	徐放性フィルムコーティング錠	SW 423		約129	白色～帯黄白色
		7.1	3.8	[識別コード：SW 423]	
ベザフィブラートSR錠200mg「サワイ」	徐放性フィルムコーティング錠	SW 422		約258	白色～帯黄白色
		9.1	4.8	[識別コード：SW 422]	

【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
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：クレアチンクリアランス

【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)

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 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。
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。

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	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時間以上の間隔を空けて投与すること。	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

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(頻度不明)

(1) **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、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**：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与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) **肝機能障害、黄疸**：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**：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
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、痒痒、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与を中止し、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与を中止して、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カ月間投与試験で、雄の高投与量群(123及び256 mg/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. 生物学的同等性試験

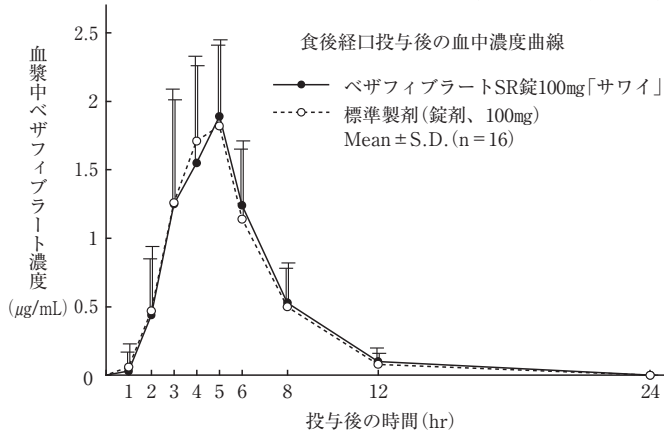
○ベザフィブラートSR錠100mg「サワイ」

ベザフィブラートSR錠100mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ベザフィブラートとして100mg)空腹時及び食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベザフィブラート濃度を測定した。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。¹⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
空腹時投与	ベザフィブラートSR錠100mg「サワイ」	2.42 ± 0.56	4.1 ± 0.7	1.6 ± 0.5	9.58 ± 2.42
	標準製剤(錠剤、100mg)	2.34 ± 0.57	3.8 ± 0.8	1.6 ± 0.6	9.44 ± 1.60
食後投与	ベザフィブラートSR錠100mg「サワイ」	2.24 ± 0.47	4.5 ± 0.7	1.7 ± 0.6	9.42 ± 1.22
	標準製剤(錠剤、100mg)	2.30 ± 0.35	4.3 ± 0.9	1.6 ± 0.4	9.19 ± 2.11

(Mean ± S.D., n=16)



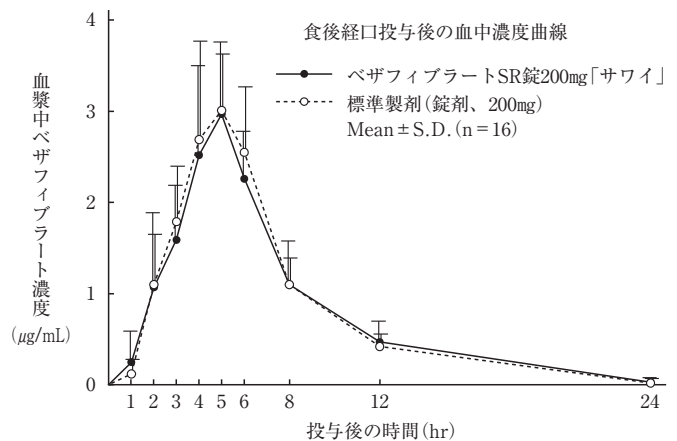
○ベザフィブラートSR錠200mg「サワイ」

ベザフィブラートSR錠200mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ベザフィブラートとして200mg)空腹時及び食後単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中ベザフィブラート濃度を測定した。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。²⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

		C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
空腹時投与	ベザフィブラートSR錠200mg「サワイ」	3.85 ± 0.84	4.6 ± 0.5	2.8 ± 0.8	20.09 ± 5.47
	標準製剤(錠剤、200mg)	3.74 ± 0.88	3.9 ± 0.9	2.9 ± 0.9	19.84 ± 4.03
食後投与	ベザフィブラートSR錠200mg「サワイ」	3.26 ± 0.81	4.6 ± 0.8	2.8 ± 0.9	19.00 ± 4.16
	標準製剤(錠剤、200mg)	3.49 ± 0.75	4.8 ± 0.7	2.8 ± 1.1	19.33 ± 3.04

(Mean ± S.D., n=16)



血漿中濃度ならびにAUC、C_{max}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。

2. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

1. ベザフィブラートは、血清トリグリセライド及び血清総コレステロール低下作用、また、HDL-コレステロール上昇作用により血清脂質を改善する。
2. 肝臓でのトリグリセライドの生合成抑制及びLPL(リポ蛋白リパーゼ)、HTGL(肝性トリグリセライドリパーゼ)活性の亢進によるVLDLの異化促進により、血清トリグリセライドを低下させる。
3. 肝臓でのコレステロールの生合成抑制及びLDL受容体活性の亢進により、血清総コレステロールを低下させる。
4. VLDLの異化促進により、VLDLからHDLへのコレステロールの転送が増大し、HDL-コレステロールを上昇させる。

【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)

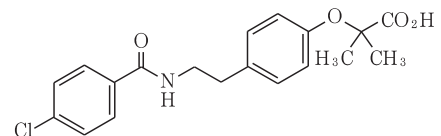
化学名：2-(4-[2-[(4-Chlorobenzoyl)amino]ethyl]phenoxy)-2-methylpropanoic acid

分子式：C₁₉H₂₀ClNO₄

分子量：361.82

融点：181~186℃

構造式：



性状：ベザフィブラートは白色の結晶性の粉末である。N,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。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

PTP包装(PTPシートをアルミピロー包装)及びバラ包装(アルミ袋)したものを用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。^{3)、4)}

**【包装】

ベザフィブラートSR錠100mg「サワイ」:

PTP: 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

ベザフィブラートSR錠200mg「サワイ」:

PTP: 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、1,000錠(10錠×100)

バラ: 500錠

【主要文献及び文献請求先】

・主要文献

1)、2) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]

3)、4) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先 [主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい]

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター

〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL: 0120-381-999 FAX: 06-6394-7355

製造販売元

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K14 A191131