



** 規制区分：処方箋医薬品^{注1)}
貯 法：室温保存、気密容器
(開封後は湿気を避けて保存)
** 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

高脂血症治療剤
日本薬局方
ベザフィブラート徐放錠
ベザリップ[®]錠100mg
ベザリップ[®]錠200mg
BEZALIP[®]

	錠100mg	錠200mg
承認番号	21700AMZ00161	21700AMZ00162
薬価収載	2005年6月	2005年6月
販売開始	1995年6月	1995年4月
再審査結果：1999年3月		



Roche ロシュグループ

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

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。[横紋筋融解症があらわれやすい(「相互作用」の項参照)。]

【組成・性状】

販 売 名		ベザリップ錠100mg	ベザリップ錠200mg
成分 (1錠中)	有効成分 ・含有量	日局ベザフィブラート 100mg	日局ベザフィブラート 200mg
	添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、軽質無水ケイ酸、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6000、タルク、酸化チタン、ポリソルベート80	
色・剤形		白色・フィルムコーティング錠	
識別コード		BM 1	BM 2
外 形	平面		
	側面		
直 径(mm)	7.1		9.1
厚 さ(mm)	3.4		4.1
重 量(mg)	133		265

【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-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)

- 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)。]
- 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)。]
- 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。]
- 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。]
- 抗凝血薬を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
- 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)
- 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)
- 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)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。
- (3)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。
- (4)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

(1)原則併用禁忌(原則として併用しないこと)

腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では原則として併用しないこととするが、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用すること。

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。やむを得ず併用する場合には、本剤を少量から投与を開始するとともに、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)の上昇、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。	本剤は主として腎臓を経て排泄されるため、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者では本剤の血中濃度が上昇しやすい。このような患者に本剤とHMG-CoA還元酵素阻害薬を併用すると横紋筋融解症が発現しやすいので原則として併用しないこと。

(2)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
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。
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	横紋筋融解症があらわれることがある（「副作用(1)重大な副作用」の項参照）。	機序不明。いずれも単独投与により横紋筋融解症が報告されている。
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。

4. 副作用

承認時迄の調査及び使用成績調査9,894例において、副作用は387例(3.9%)に認められた。主な副作用は、CK(CPK)上昇101件(1.0%)、AST(GOT)上昇53件(0.5%)、ALT(GPT)上昇37件(0.4%)、クレアチニン上昇35件(0.4%)、BUN上昇34件(0.3%)等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用(以下の副作用はすべて頻度不明)

- 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不全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」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薬を中止し、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

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	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

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
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 ^{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薬を中止し、適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

- 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。]
- 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)。
- 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

- 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。]
- 授乳婦に投与する場合には、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

- 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。
- 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

- 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。
- 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。

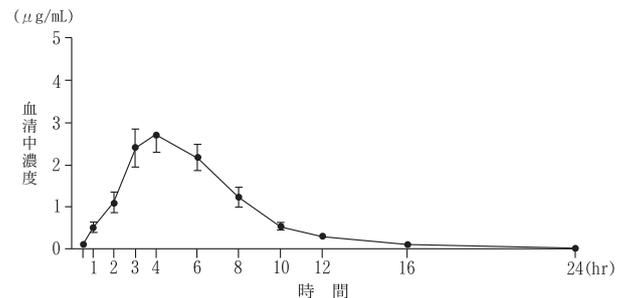
【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与¹⁾

健康成人男子10例にベザフィブラート200mg錠1錠を単回投与したときの血清中濃度及びパラメータは以下のとおりであった。

図 ベザフィブラート単回投与後の血清中濃度



t _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	半減期 (hr)	AUC (µg·hr/mL)
4.5±0.5	3.45±0.32	2.98±0.54	17.97±1.22

(n=10, mean±SE)

(2)連続投与²⁾

健康成人男子6例にベザフィブラート200mg錠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。

2. 代謝³⁾

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、血清中では未変化体のみであった。

3. 排泄³⁾

健康成人男子にベザフィブラート200mg錠2錠*を単回投与した結果、48時間までに投与量の約69.1%が尿中に排泄され、そのほとんどが24時間以内に排泄された。

*200mg錠2錠単回投与は承認用量外である。

【臨床成績】^{4)~19)}

延べ172施設において行われた二重盲検比較試験を含む872例の臨床試験の概要は以下のとおりであった。

1. 一般臨床試験、二重盲検比較試験成績

ベザフィブラートとして1日400mgを投与した臨床試験において、77.5%(416/537例)に高脂血症改善効果が認められた。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以下のとおりであった。

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

また、二重盲検比較試験において、200mg錠1回1錠、1日2回投与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、有用性が認められた。

3. 長期投与試験

1年以上の長期投与症例(99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¹⁾。

(2)血清総コレステロール低下作用²⁰⁾

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の上昇を抑制した。

(3)血清トリグリセリド低下作用²⁰⁾

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の上昇を抑制した。

2. 作用機序

(1)脂質生成に対する作用^{21), 22)}

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^{5), 23)}

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)。

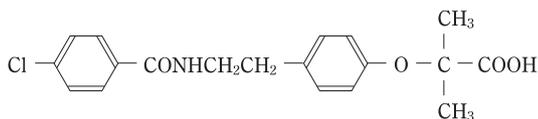
2) LDLレセプターの活性を亢進し、LDLの代謝を促進する(ヒト)。

【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) (JAN)

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

構造式：



分子式：C₁₉H₂₀ClNO₄

分子量：361.82

性状：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。

融点：181~186°C

**【包装】

ベザリップ錠100mg：100錠(PTP10錠×10)、500錠(PTP10錠×50)

ベザリップ錠200mg：100錠(PTP10錠×10)、500錠(PTP10錠×50)
1000錠(バラ)

【主要文献】

- 社内資料：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
- 中谷矩章，他：臨床医薬 4：1779, 1988
- 佐々木淳，他：臨床医薬 4：2121, 1988
- 社内資料：高脂血症患者を対象とした臨床試験
- 梶山梧桐，他：臨床医薬 4：2343, 1988
- 小沼富男，他：薬理と治療 16：4947, 1988
- 松沢佑次，他：臨床医薬 4：2137, 1988
- 山本章，他：臨床医薬 4：1811, 1988
- 末廣正，他：臨床と研究 65：2673, 1988
- 竹迫賢一，他：臨床医薬 5：397, 1989
- 後藤由夫，他：臨床と研究 66：571, 1989
- 社内資料：高脂血症患者を対象とした長期投与試験
- 斎藤康，他：臨床医薬 5：175, 1989
- 井出肇，他：臨床と研究 65：4010, 1988
- 甲斐元朗，他：新薬と臨床 37：2229, 1988

18) 鬼原 彰，他：Progress in Medicine 13：2761, 1993

19) 末廣 正，他：基礎と臨床 27：6199, 1993

20) 草間 寛，他：日本薬理学雑誌 92：175, 1988

21) 草間 寛，他：日本薬理学雑誌 92：181, 1988

22) Blasi, F., et al. : Pharmacol. Res. 21：247, 1989

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

【文献請求先】

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。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

http://www.chugai-pharm.co.jp

製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社 (スイス) 登録商標

84012750/84012751