

## 使用上の注意改訂のお知らせ

2018年10月

### 高脂血症治療剤

**ベザトール®SR錠100mg**

**ベザトール®SR錠200mg**

**BEZATOL®SRTab. 100mg・BEZATOL®SRTab. 200mg**

日本薬局方ベザフィブラート徐放錠

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

**キッセイ薬品工業株式会社**  
松本市芳野19番48号

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照いただくとともに、副作用等の治療上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRに速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

なお、流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、何卒ご了承くださいますようお願い申し上げます。

### 1. 改訂概要

- (1) 「原則禁忌」、「原則併用禁忌」、「重要な基本的注意」《薬生安通知》
  - 1) 「原則禁忌」、「原則併用禁忌」を削除しました。
  - 2) 「重要な基本的注意」に、腎機能に関する臨床検査値に異常のある患者における「HMG-CoA還元酵素阻害薬との併用」に関する注意喚起を追記しました。
- (2) 「慎重投与」、「併用注意」《自主改訂》
  - 1) 「慎重投与」の「HMG-CoA還元酵素阻害薬を投与中の患者」の記載順序を変更しました。
  - 2) 「併用注意」の「HMG-CoA還元酵素阻害薬」の注意喚起の内容及び記載順序を変更しました。

## 2. 改訂内容

改訂後(下線部:追記又は変更)	改訂前(点線下線部:削除)						
削除	<p>【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)】。</p>						
<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (中略)</p> <p>(2) <u>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)</u></p> <p>(3) <u>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)。]</u></p> <p>(4) <u>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。]</u></p> <p>(5) <u>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。]</u></p> <p>(6) <u>抗凝血薬を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</u> (中略)</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (中略)</p> <p>←(項目順序変更)</p> <p>(2) 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)。]</p> <p>(3) 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。]</p> <p>(4) 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。]</p> <p>(5) 抗凝血薬を投与中の患者(「相互作用」の項参照)</p> <p>(6) 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) (中略)</p>						
<p>2. 重要な基本的注意 (中略)</p> <p>(2) <u>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。</u></p> <p>(3) <u>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。</u></p> <p>(4) <u>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。</u></p> <p>(5) <u>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。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意 (中略)</p> <p>←(項目追加)</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>						
削除	<p>3. 相互作用</p> <p>(1) <u>原則併用禁忌(原則として併用しないこと)。</u> <u>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のみ慎重に併用すること。</u></p> <table border="1" data-bbox="810 1682 1433 2123"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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	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。
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	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。					

			ちに投与を中止すること。		
<b>併用注意（併用に注意すること）</b>			<b>(2) 併用注意（併用に注意すること）</b>		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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	(中略)	(中略)
抗凝血薬 ワルファリンカリ ウム	(中略)	(中略)	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) <sup>a)</sup>	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 <sup>a)</sup>

### 3. 改訂理由

【厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（薬生安通知）に基づく改訂】

- 1) 「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」の削除
- 2) 「重要な基本的注意」：腎機能に関する臨床検査値に異常のある患者における「HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用」に関する注意喚起の追記

一般社団法人日本動脈硬化学会より「HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）とフィブラート系薬剤の併用に関する添付文書改訂の要望書」が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課に提出されました。これを受け、平成 30 年度第 8 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会（平成 30 年 9 月 25 日開催）において、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者におけるスタチンとフィブラートの併用に関する注意喚起について審議を行いました。その結果、腎機能障害や横紋筋融解症に関する注意喚起を継続した上で、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」から「重要な基本的注意」等に注意喚起を移行することが適切であると判断されたため、使用上の注意を改訂しました。

なお、「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」は削除されましたが、腎機能に関する臨床検査値に異常が認められる患者への併用時の注意については引き続き、「重要な基本的注意」に記載しており、注意喚起の内容には変更ありません。

腎機能に異常のある患者に対し、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用すると「横紋筋融解症」の発現リスクが増加するおそれがあります。併用時には定期的な腎機能検査等を実施するなど適正使用をお願いいたします。また、本剤の使用により副作用等の治療上好ましくない事象が認められた場合には、すみやかに弊社 MR までご連絡くださいますよう、よろしくお願いいたします。

【自主改訂】

- 1) 「慎重投与」：「HMG-CoA 還元酵素阻害薬を投与中の患者」の記載順序の変更
- 2) 「併用注意」：「HMG-CoA 還元酵素阻害薬」の注意喚起の内容及び記載順序の変更  
「原則禁忌」及び「原則併用禁忌」の削除に伴い、「慎重投与」及び「併用注意」の項を変更いたしました。

添付文書の改訂情報は、弊社ホームページ([https://www.kissei.co.jp/di\\_enter/index.html](https://www.kissei.co.jp/di_enter/index.html))及び PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に掲載されます。併せてご利用ください。

# ベザトール SR 錠 100mg ベザトール SR 錠 200mg

「効能・効果」、「用法・用量」、「使用上の注意」全文（下線部：追記又は変更）

## 【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）

## 【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）。]
- 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）
- 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）
- 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。

- 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。
- 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。

- 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。
- 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。
- 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 ナテグリニド	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
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(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。

(2018 年 10 月改訂)



**キッセイ薬品工業株式会社**

松本市芳野 1 9 番 4 8 号  
 問い合わせ先: くすり相談センター 東京都中央区日本橋室町 1 丁目 8 番 9 号  
 TEL. 03-3279-2304 フリーダイヤル 0120-007-622