

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

高脂血症治療剤

指定医薬品

ベザデート®SR錠200

(ベザフィブラート徐放錠)

平成15年11月



扶桑薬品工業株式会社

大阪市中央区道修町1丁目7番10号

使用上の注意改訂のお知らせ

このたび高脂血症治療剤ベザデートSR錠200〔沢井製薬(株)製造〕につきまして、自主改訂に基づき、使用上の注意を下記のとおり改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。

記

1. 改訂内容（下線部改訂又は追加箇所）

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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)及びナテグリニドを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

3. 相互作用

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
スルホニル尿素系血糖降下薬 グリベンクラミド <u>グリクラジド</u> <u>グリメピリド</u> 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と考えられる。 〈危険因子〉 高齢者
ナテグリニド		

4. 副作用

2) その他の副作用

	頻度不明
精神神経系	頭痛、めまい、傾眠、不眠、しびれ感
消化器	腹痛、嘔気、食欲不振、嘔吐、腹部膨満感、下痢、口内炎、便秘、 <u>胃潰瘍</u> 、 <u>胸やけ</u> 、 <u>口渇</u>
血液	貧血、白血球減少、血小板増加、 <u>血小板減少</u>
その他	尿酸の上昇、低血糖、全身倦怠感、脱毛、胆石、勃起不全、味覚異常、 <u>発熱</u> 、 <u>浮腫</u> 、 <u>頻尿</u>

☆次頁以降に改訂後の「使用上の注意」全文が記載されていますので、併せてご参照下さい。

2. ベザテートSR錠200「使用上の注意」全文

【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)

【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)。〕

〈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。

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	クレアチニンクリアランス	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：クレアチニンクリアランス

【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)血清クレアチニン値が1.5mg/dLを越える患者〔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)。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 5)抗凝血薬を投与中の患者(「相互作用」の項参照)

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)

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)及びナテグリニドを投与中の患者(「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)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。

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	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。
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と考えられる。 〈危険因子〉 高齢者
ナテグリニド		

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) **アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状(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)**：皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)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	頭痛、めまい、傾眠、不眠、しびれ感
筋 肉 ^{注1)}	CK(CPK)上昇、筋肉痛
消 化 器	腹痛、嘔気、食欲不振、嘔吐、腹部膨満感、下痢、口内炎、便秘、胃潰瘍、胸やけ、口渇

	頻度不明
皮 膚	発疹、掻痒、蕁麻疹、多形滲出性紅斑様皮膚疹 ^{注2)} 、光線過敏症
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇
腎 臓 ^{注3)}	BUN上昇、クレアチニン上昇
血 液	貧血、白血球減少、血小板増加、 <u>血小板減少</u>
そ の 他	尿酸の上昇、低血糖、全身倦怠感、脱毛、胆石、勃起不全、味覚異常、 <u>発熱、浮腫、頻尿</u>

注1)このような場合には減量又は休薬すること。

注2)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。

注3)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。

2003年11月改訂(下線部改訂又は追加箇所)