

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

選択的 β_1 遮断剤

日本薬局方 ビソプロロール fumarate 錠

ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg「サワイ」
ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg「サワイ」
ビソプロロール fumarate 錠 5mg「サワイ」

BISOPROLOL FUMARATE

剤形	錠0.625mg/錠5mg：割線入り素錠 錠2.5mg：素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品* ※注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠0.625mg：1錠中日局ビソプロロール fumarate 0.625mg含有 錠2.5mg：1錠中日局ビソプロロール fumarate 2.5mg含有 錠5mg：1錠中日局ビソプロロール fumarate 5mg含有
一般名	和名：ビソプロロール fumarate 洋名：Bisoprolol Fumarate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2013年 8月15日(錠0.625mg) 2012年12月 5日(販売名変更：錠2.5mg、錠5mg) 薬価基準収載年月日：2013年12月13日 発売年月日：2013年12月13日(錠0.625mg) 2010年11月19日(錠2.5mg) 2001年 7月 6日(錠5mg)
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-6394-7355 医療関係者向けホームページ： http://med.sawai.co.jp

本IFは2018年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(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)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「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、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの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。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の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」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	24
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	24
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	24
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	24
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	25
5. 化学名(命名法)	3	8. 副作用	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	28
7. CAS登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	28
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	13. 過量投与	29
3. 有効成分の確認試験法	4	14. 適用上の注意	29
4. 有効成分の定量法	5	15. その他の注意	29
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他	29
1. 剤形	6	IX. 非臨床試験に関する項目	30
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 毒性試験	30
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	31
5. 調製法及び溶解後の安定性	10	1. 規制区分	31
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	2. 有効期間又は使用期限	31
7. 溶出性	10	3. 貯法・保存条件	31
8. 生物学的試験法	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	31
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	5. 承認条件等	31
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	6. 包装	31
11. 力価	14	7. 容器の材質	32
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	8. 同一成分・同効薬	32
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	14	9. 国際誕生年月日	32
14. その他	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
V. 治療に関する項目	15	11. 薬価基準収載年月日	32
1. 効能又は効果	15	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	32
2. 用法及び用量	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
3. 臨床成績	16	14. 再審査期間	34
VI. 薬効薬理に関する項目	18	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18	16. 各種コード	35
2. 薬理作用	18	17. 保険給付上の注意	35
VII. 薬物動態に関する項目	19	XI. 文献	36
1. 血中濃度の推移・測定法	19	1. 引用文献	36
2. 薬物速度論的パラメータ	21	2. その他の参考文献	36
3. 吸収	22	XII. 参考資料	37
4. 分布	22	1. 主な外国での発売状況	37
5. 代謝	22	2. 海外における臨床支援情報	37
6. 排泄	23	XIII. 備考	37
7. トランスポーターに関する情報	23	その他の関連資料	37
8. 透析等による除去率	23		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg/錠2.5mg/錠5mg「サワイ」は、日局ビソプロロールフマル酸塩を含有する選択的 β_1 遮断剤である。

ビソプロロールフマル酸塩は、 β_1 -アンタゴニストで抗狭心症作用、降圧作用を示す。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法[0.625mgのみ]並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	メインロール錠 2.5(旧販売名)	メインロール錠 5(旧販売名)	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「サワイ」
承認申請に際し 準拠した通知名	平成11年4月8日 医薬発第481号		平成17年3月31日 薬食発第 0331015号(平成21年3月4日 薬食発第0304004号により一 部改正)
承認	2010年7月	2001年1月	2013年8月
上市	2010年11月	2001年7月	2013年12月

メインロール錠2.5(旧販売名)は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」(平成18年3月10日付 医政発第0310001号)に基づき、上市に至った。

2011年11月に「慢性心不全」の効能・効果が追加承認された。[メインロール錠2.5/錠5(旧販売名)](X. -12. 参照)

2013年9月に「頻脈性心房細動」の効能・効果が追加承認された。[メインロール錠2.5/錠5(旧販売名)](X. -12. 参照)

2012年4月にメディサ新薬株式会社から沢井製薬株式会社に製造販売承認が承継された。

2013年12月に「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号)に基づき、『ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」』及び『ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」』に販売名を変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 識別性を考慮し、錠剤本体に規格を刻印している。
- 2) 内因性交感神経刺激作用 (ISA) を有さない β_1 受容体(心)選択性の β 遮断剤である。
- 3) 1日1回投与で24時間効果が持続する。²⁾
- 4) 既存のビソプロロールフマル酸塩製剤と比較し、効能・効果、用法・用量は同一である。
- 5) 重大な副作用として、心不全、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群が報告されている(頻度不明)。

また、その他の副作用として、徐脈、心胸比増大、頭痛・頭重感、めまい、AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、倦怠感、浮腫等が報告されている(頻度不明)。

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

ビスプロロール fumarate 錠 0.625mg「サワイ」

ビスプロロール fumarate 錠 2.5mg「サワイ」

ビスプロロール fumarate 錠 5mg「サワイ」

2) 洋名

BISOPROLOL FUMARATE

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

ビスプロロール fumarate (JAN)

2) 洋名(命名法)

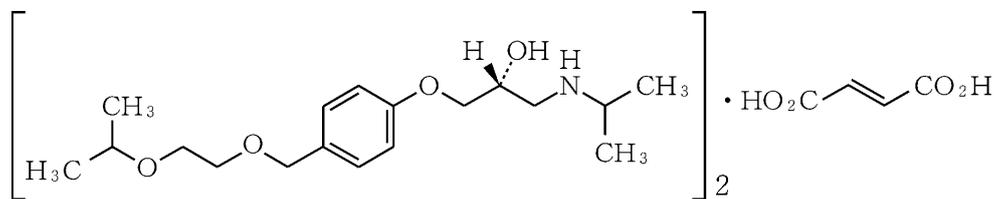
Bisoprolol Fumarate (JAN)

Bisoprolol (INN)

3) ステム

-olol : propranolol系のβ-遮断剤(不整脈用剤)

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式 : $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量 : 766.96

5. 化学名(命名法)
(2*RS*)-1-(4-{{2-(1-Methylethoxy)ethoxy}methyl}phenoxy)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemifumarate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
別名：フマル酸ビスプロロール

7. CAS登録番号
104344-23-2[Bisoprolol Fumarate]
66722-44-9[Bisoprolol]

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

無臭である。¹⁾

2) 溶解性

水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。

¹⁾

溶媒	本品 1 gを溶解するための溶媒量
水	1 mL未満
メタノール	1 mL未満
エタノール(99.5)	約 2 mL
酢酸(100)	約 2 mL
アセトニトリル	約750mL

溶解度(37°C)³⁾ : pH1.2 : 3.5g/mL、pH4.0 : 3.4g/mL、pH6.8 : 3.1g/mL、水 : 3.5g/mL

3) 吸湿性

乾燥減量 : 0.5%以下(1g、減圧、酸化リン(V)、80°C、5時間)

4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点 : 101~105°C

5) 酸塩基解離定数

pKa : 9.31(20°C、イソプロピルアミノ基、滴定法)³⁾

6) 分配係数

n-オクタノール/水分配係数 : 1.09(pH7.0)⁴⁾

7) その他の主な示性値

旋光性 : 水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (273nm) : 約41.5[本品のメタノール溶液(1→10000)]¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

液性(pH) : pH1.2、37°C、5時間で約10%分解する。³⁾

3. 有効成分の確認試験法

日局「ビソプロロールフマル酸塩」の確認試験に準ずる。

1) 紫外可視吸光度測定法による確認

2) 赤外吸収スペクトル測定法による確認

4. 有効成分の定量法
日局「ビソプロロールフマル酸塩」の定量法に準ずる。(滴定法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別、外観及び性状

品名	剤形	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「サワイ」	割線入り素錠	 6.0	 約80	 2.6	白色
ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「サワイ」	素錠	 6.0	 約90	 2.9	白色
ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「サワイ」	割線入り素錠	 6.5	 約100	 3.0	白色

2) 製剤の物性

● ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ビソプロロールフマル酸塩錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(pH6.8、30分：85%以上)

● ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg/錠5mg「サワイ」

製剤均一性：日局ビソプロロールフマル酸塩錠 製剤均一性の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局ビソプロロールフマル酸塩錠 溶出性の項により試験を行うとき、規格に適合する。(pH6.8、30分：85%以上)

3) 識別コード

● ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」

SW BL(錠剤本体に記載)

● ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」

SW BL2.5(錠剤本体に記載)

● ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」

SW BL5(錠剤本体に記載)

4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量

- ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」
1錠中に日局ビソプロロールフマル酸塩0.625mgを含有
- ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」
1錠中に日局ビソプロロールフマル酸塩2.5mgを含有
- ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」
1錠中に日局ビソプロロールフマル酸塩5mgを含有

2) 添加物

- ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」
添加物として、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトールを含有する。
- ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」
添加物として、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトールを含有する。
- ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」
添加物として、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロースフタル酸エステル、D-マンニトールを含有する。

3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

● ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁵⁾

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	99.0	97.2

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

2) 無包装下の安定性

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、いずれの条件下でも不純物増加が観察された。また、温度の条件下で含量低下、湿度及び室温散光の条件下で硬度低下が観察された。⁶⁾

保存条件	イニシャル	温度(50°C)		湿度(30°C75%RH)		
		1カ月	2カ月	1カ月	2カ月	3カ月
性状	白色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	3.6	4.1	4.0	1.9	2.0	2.0
純度試験	問題なし	問題なし	不純物増加	問題なし	問題なし	不純物増加
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	98.3	96.7	99.9	98.9	97.7

保存条件	イニシャル	光		室温散光(なりゆき)	
		(総照射量 60万lx・hr)	(総照射量 120万lx・hr)	1カ月	2カ月
性状	白色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	3.6	2.8	2.9	2.3	2.4
純度試験	問題なし	問題なし	不純物増加	問題なし	不純物増加
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験*	100.0	99.2	97.8	99.2	98.0

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。
※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

3) 分割後の安定性

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」を分割後、以下の保存条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、光の条件下で不純物増加、なりゆきの条件下で不純物増加及び含量低下が観察された。⁷⁾

保存条件	イニシャル	光		室温散光(なりゆき)	
		(総照射量 30万lx・hr)	(総照射量 60万lx・hr)	1カ月	2カ月
性状	白色のフィルムコーティング錠で分割面は白色(半錠)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
純度試験	問題なし	問題なし	不純物増加	問題なし	不純物増加
定量試験*	100.0	99.9	98.3	98.0	96.6

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(長期保存試験)

ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。⁸⁾

IV. 製剤に関する項目

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色の素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.1	99.8

※：表示量に対する含有率(%)

2)無包装下の安定性

ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、湿度及び光の条件下で硬度低下が観察された。⁹⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH)		光 (総照射量 120万lx・hr)
			1ヵ月	3ヵ月	
性状	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
硬度(kg)	7.3	7.1	3.2	3.4	5.0
溶出試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	100.5	100.2	100.2	102.5

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」

1)PTP包装品の安定性(長期保存試験)

ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、定量試験等の規格に適合し、安定な製剤であることが確認された。¹⁰⁾

保存条件	イニシャル	室温・遮光 3年
性状	白色の割線入り素錠であった	同左
確認試験	規格に適合	同左
製剤均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.1	100.1

※：表示量に対する含有率(%)

2)無包装下の安定性

ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」の無包装の製剤について、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。

その結果、安定な製剤であることが確認された。¹¹⁾

保存条件	イニシャル	温度 (40°C 3ヵ月)	湿度 (25°C75%RH 3ヵ月)	光 (総照射量 60万lx・hr)
性状	白色の割線入り素錠	変化なし	変化なし	変化なし
崩壊試験	問題なし	問題なし	問題なし	問題なし
定量試験※	100.0	98.6	97.9	99.7

日本病院薬剤師会編「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報」の基準に準じて試験を行っている。

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

本剤は、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。

<溶出挙動における同等性>

●ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」¹²⁾

通知等	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、3.0、6.8、水)、100rpm(pH1.2)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」	
標準製剤	ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH3.0>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : pH6.8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

<100rpm : pH1.2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

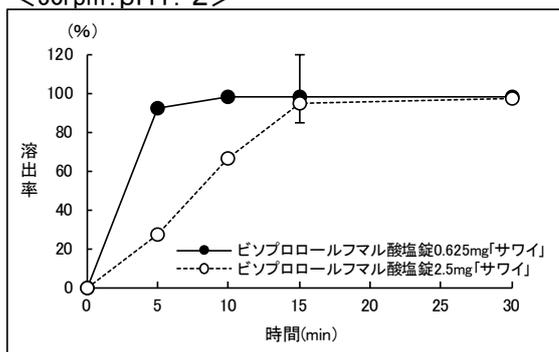
最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

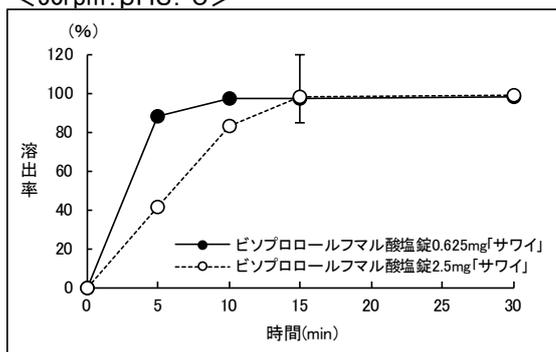
本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

(溶出曲線)

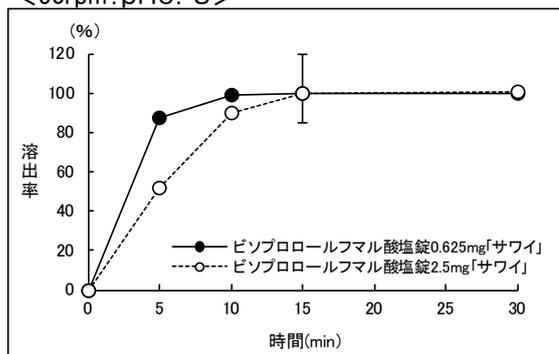
<50rpm: pH1. 2>



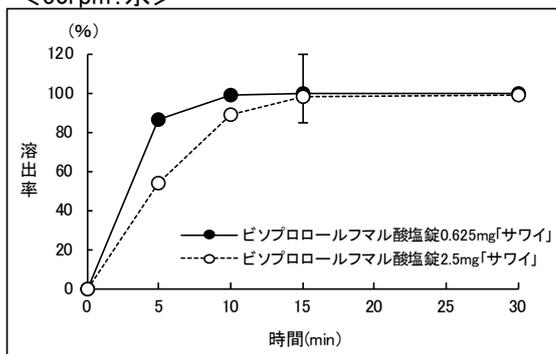
<50rpm: pH3. 0>



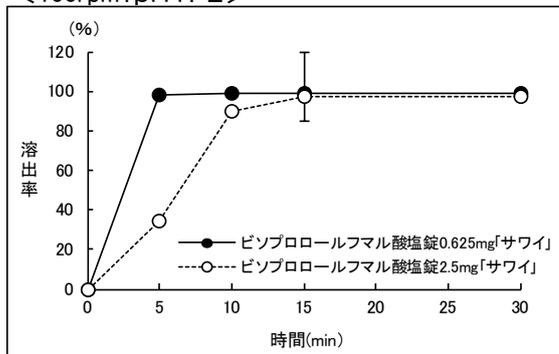
<50rpm: pH6. 8>



<50rpm: 水>



<100rpm: pH1. 2>



〔 〕 : 判定基準の適合範囲)

● ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」¹³⁾

通知等	「医療用医薬品の品質再評価に係る公的溶出試験(案)等について」:平成12年12月4日 医薬審第1280号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、4.0、6.8、水)
試験回数	6 ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm: pH1. 2>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm: pH4. 0>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (15分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm: pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

IV. 製剤に関する項目

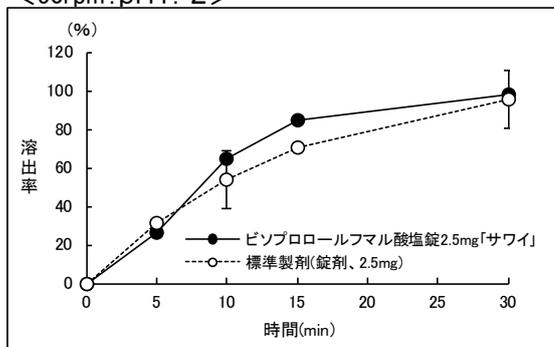
<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

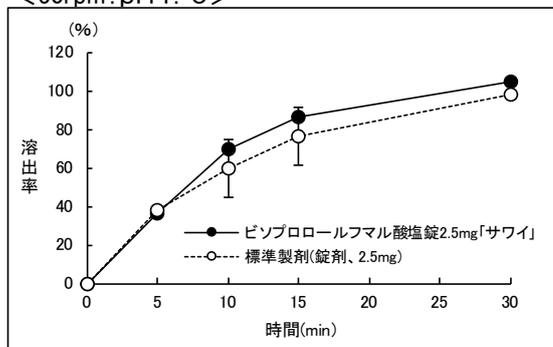
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

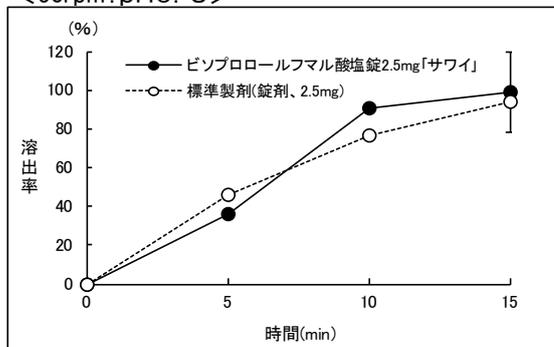
<50rpm : pH1. 2>



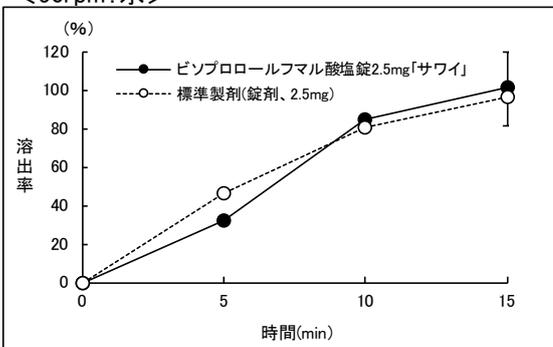
<50rpm : pH4. 0>



<50rpm : pH6. 8>



<50rpm : 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

● ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「サワイ」¹⁴⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」：平成9年12月22日 医薬審第487号	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1. 2、3. 0、6. 8、水)、100rpm (pH1. 2)
試験回数	12ベッセル	

【結果及び考察】

<50rpm : pH1. 2>

標準製剤の平均溶出率が60% (10分) 及び85% (20分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH3. 0>

15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。

<50rpm : pH6. 8>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

<50rpm : 水>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

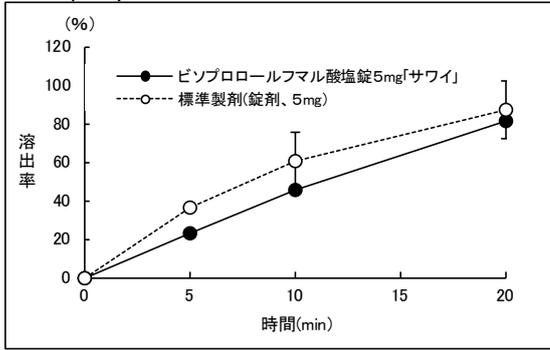
<100rpm : pH1. 2>

両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。

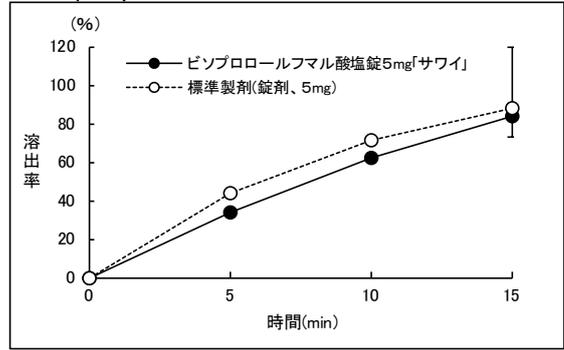
以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

(溶出曲線)

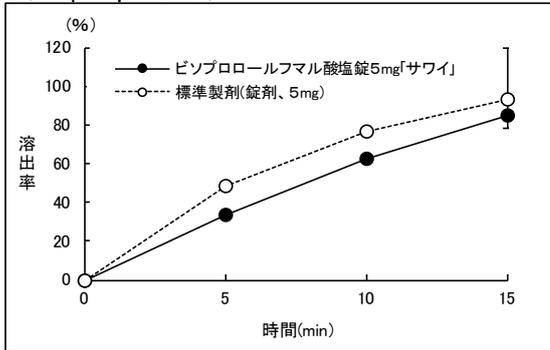
<50rpm: pH1. 2>



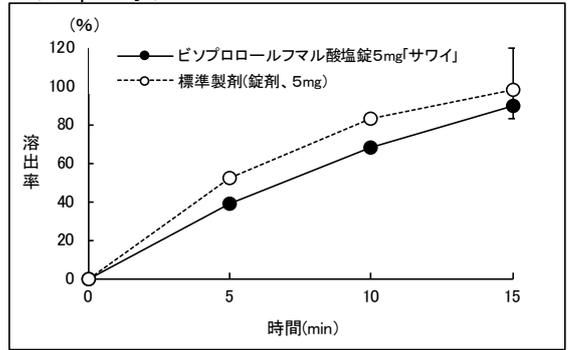
<50rpm: pH3. 0>



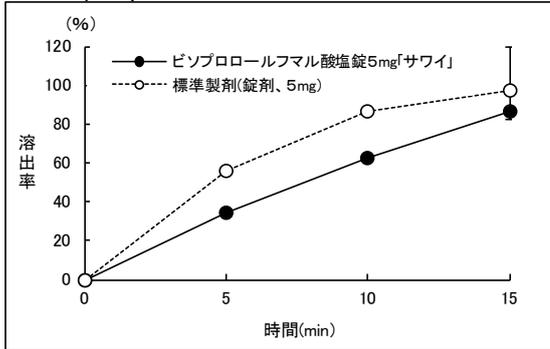
<50rpm: pH6. 8>



<50rpm: 水>



<100rpm: pH1. 2>



([] : 判定基準の適合範囲)

8. 生物学的試験法
 該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法
 日局「ピソプロロールフマル酸塩錠」の確認試験に準ずる。(紫外可視吸光度測定法)

10. 製剤中の有効成分の定量法
 日局「ピソプロロールフマル酸塩錠」の定量法に準ずる。(液体クロマトグラフィー)

IV. 製剤に関する項目

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当資料なし

14. その他
該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- ・本態性高血圧症(軽症～中等症)
- ・狭心症
- ・心室性期外収縮
- ・次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
- ・頻脈性心房細動

<参考>

効能・効果	錠0.625mg	錠2.5mg	錠5mg
本態性高血圧症(軽症～中等症)	—	○	○
狭心症	—	○	○
心室性期外収縮	—	○	○
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○
頻脈性心房細動	—	○	○

○：効能あり —：効能なし

2. 用法及び用量

1. 本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、心室性期外収縮
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625mg経口投与から開始する。
1日1回0.625mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5mgを経口投与する。
なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。
3. 頻脈性心房細動
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回2.5mg経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回5mgに増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。

V. 治療に関する項目

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- 1) 褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。
- 2) 慢性心不全を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者、心室性期外収縮又は頻脈性心房細動のある患者では、慢性心不全の用法及び用量に従うこと。
- 3) 慢性心不全の場合
 - (1) 慢性心不全患者に投与する場合には、必ず1日1回0.625mg又は更に低用量から開始し、忍容性を基に患者毎に維持量を設定すること。(「その他の注意」の項参照)
 - (2) 本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。
 - (3) 本剤の投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化(浮腫、体重増加等)を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化(浮腫、体重増加等)がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来した場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。
 - (4) 本剤の投与を急に中止した場合、心不全が一過性に悪化するおそれがあるので、本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として徐々に減量し中止すること。
 - (5) 2週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法及び用量」の項に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。
- 4) 頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者又は心室性期外収縮のある患者に投与する場合、頻脈性心房細動の用法及び用量は1日1回2.5mgから開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。

3. 臨床成績

ビソプロロールフマル酸塩製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当しない

2) 臨床効果

合衆国で行われた2つの無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験では、軽症～中等症の高血圧患者で収縮期、拡張期血圧の低下及び心拍数の減少が投与24時間後に見られた。¹⁵⁾

3) 臨床薬理試験

該当資料なし

4) 探索的試験

該当資料なし

5) 検証的試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

該当資料なし

(3) 安全性試験

該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当資料なし

(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

選択的 β_1 遮断薬：アテノロール、ベタキソロール塩酸塩等

2. 薬理作用

ビソプロロールフマル酸塩の薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

β_1 受容体選択性遮断薬である。内因性交感神経刺激作用 (ISA) や膜安定化作用 (局所麻酔作用、 Na^+ チャネル抑制作用) はない。¹⁾

2) 薬効を裏付ける試験成績

1) β_1 受容体選択性

イヌの心室筋 (主に β_1 受容体) と肺 (主に β_2 受容体) を用いた放射性リガンド結合実験の結果、心室筋に対する結合性が肺に対するそれに比較して23倍も強かった。²⁾

2) 降圧作用・抗不整脈作用・抗狭心症作用

薬効薬理試験ではSHR・腎性高血圧犬における降圧作用、交感神経の緊張亢進を伴う不整脈モデルに対する抗不整脈作用が示された。又、*in situ*で冠血管抵抗を増加するものの、虚血心筋内血流を改善した。¹⁶⁾

3) 作用発現時間・持続時間

1日1回投与で24時間効果が持続する。²⁾

VII. 薬物動態に関する項目

ビソプロロールフマル酸塩製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移・測定法

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 最高血中濃度到達時間

VII. -1. -3) 参照

3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

●ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」¹²⁾

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。(IV. -7. 参照)

●ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」¹⁷⁾

通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号
採血時点	0、1、2、3、4、6、8、12、24、36hr
休薬期間	5日間
測定方法	HPLC-蛍光法

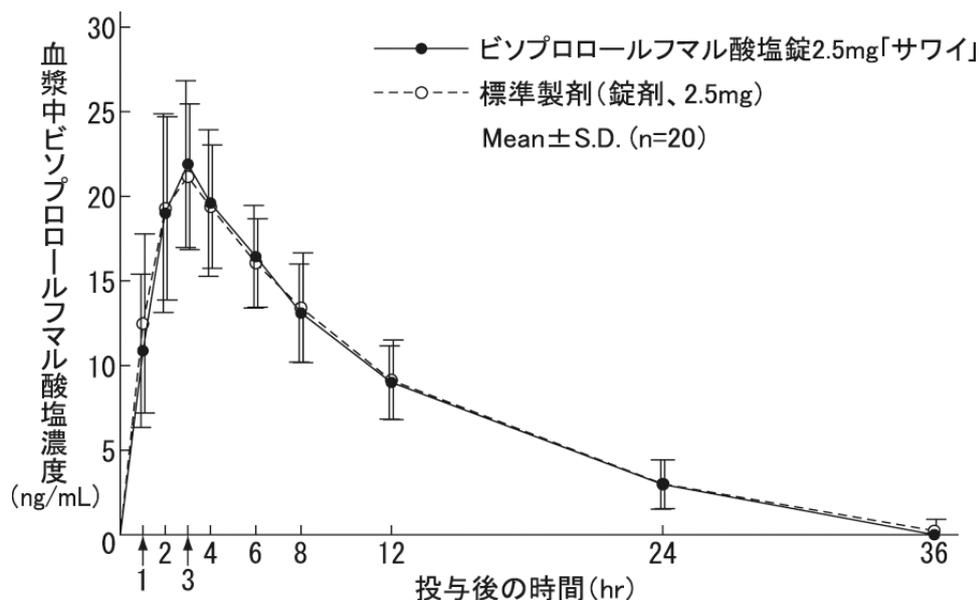
ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2錠(ビソプロロールフマル酸塩として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (ng・hr/mL)
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「サワイ」	23.1±4.6	3.1±0.7	8.1±1.6	260.8±44.4
標準製剤(錠剤、2.5mg)	22.7±4.3	2.9±0.7	8.0±1.9	264.6±58.7

(Mean±S.D.)

VII. 薬物動態に関する項目



● ビソプロロール fumarate 錠 5mg「サワイ」¹⁸⁾

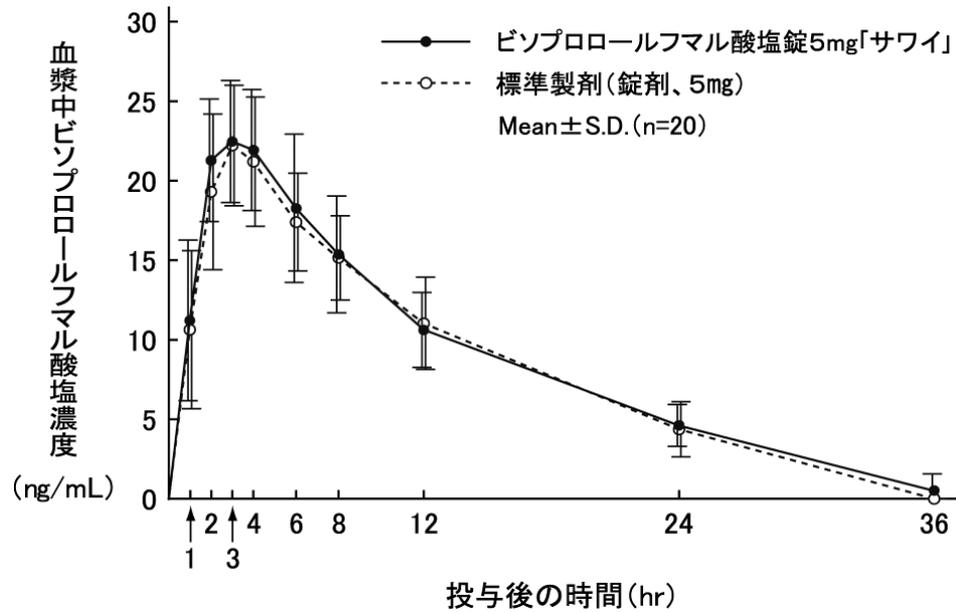
通知等	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」： 平成9年12月22日 医薬審第487号
採血時点	0、1、2、3、4、6、8、12、24、36hr
休薬期間	5日間
測定方法	HPLC-蛍光法

ビスプロロール fumarate 錠 5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ビスプロロール fumarate として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-36hr} (ng・hr/mL)
ビスプロロール fumarate 錠 5mg「サワイ」	24.1 ± 3.3	2.9 ± 1.1	9.8 ± 2.9	313.9 ± 59.1
標準製剤 (錠剤、5mg)	23.3 ± 3.8	3.0 ± 0.8	9.5 ± 3.4	305.0 ± 57.9

(Mean ± S.D.)



血漿中濃度ならびにAUC、Cmax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。

4) 中毒域

該当資料なし

5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) バイオアベイラビリティ

約90%²⁾

4) 消失速度定数

● ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」を健康成人男子に2錠 (ビスプロロールフマル酸塩として5mg) 空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹⁾

0.091 ± 0.030 hr⁻¹

VII. 薬物動態に関する項目

- ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(ビソプロロールフマル酸塩として5mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数¹⁸⁾
 $0.075 \pm 0.017 \text{hr}^{-1}$

5) クリアランス

該当資料なし

6) 分布容積

該当資料なし

7) 血漿蛋白結合率

血清蛋白との結合率は約30%である。¹⁵⁾

3. 吸収

消化管よりほぼ完全に(90%以上)吸収される。²⁾

4. 分布

1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液-胎盤関門通過性

<参考>動物実験(ラット)で胎児毒性(致死、発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告されている。

3) 乳汁への移行性

<参考>動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

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

1) 代謝部位及び代謝経路

中等度の肝代謝²⁾

2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

CYP2D6、CYP3A4

3) 初回通過効果の有無及びその割合

肝初回通過を受けにくい(10%以下)²⁾

4) 代謝物の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

1) 排泄部位及び経路

20mg単回経口投与したとき、72時間までに90%が尿中排泄される。¹⁾

(注)本剤の承認されている用法・用量はV. -2. を参照すること。

2) 排泄率

VII. -6. -1) 参照

3) 排泄速度

VII. -6. -1) 参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析：透析で除去されない。⁴⁾

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

【警告】

- 1) 慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。
- 2) 慢性心不全患者に使用する場合には、投与初期及び増量時に症状が悪化することに注意し、慎重に用量調節を行うこと。(「用法及び用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1) 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者[症状を悪化させるおそれがある。]
- 2) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者[アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。]
- 3) 心原性ショックのある患者[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
- 4) 肺高血圧による右心不全のある患者[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
- 5) 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
- 6) 非代償性の心不全患者[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
- 7) 重度の末梢循環障害のある患者(壊疽等)[末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- 8) 未治療の褐色細胞腫の患者(「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 9) 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)
- 10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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. -2. 参照

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) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者[気管支を収縮させ、症状を発現させるおそれがある。]
- 2) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者[低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。]

- 3) 甲状腺中毒症の患者〔頻脈等の中毒症状をマスクすることがある(「重要な基本的注意」の項参照)。〕
- 4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者〔薬物の代謝・排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。〕
- 5) 末梢循環障害のある患者(レイノー症候群、間欠性跛行症等)〔末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 6) 徐脈、房室ブロック(I度)のある患者〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 7) 過度に血圧の低い患者〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕
- 8) 異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 9) 乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者〔症状を悪化又は誘発させるおそれがある。〕
- 10) 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**
- 1) 投与が長期にわたる場合は、心機能検査(脈拍、血圧、心電図、X線等)を定期的に行うこと。徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
 - 2) 類似化合物(プロプラノロール塩酸塩)使用中の狭心症患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。
 - 3) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
 - 4) 手術前48時間は投与しないことが望ましい。
 - 5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者(特に投与初期)には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
 - 6) 頻脈性心房細動の場合
心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全の症状を悪化させる可能性があるため、心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。
 - 7) 慢性心不全の場合
 - (1) 慢性心不全患者に投与する場合には、本剤の投与初期及び増量時は、入院下で投与することが望ましい。
 - (2) 重症慢性心不全患者に対する本剤の投与では特に慎重な管理を要するので、投与初期及び増量時は入院下で投与すること。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

該当項目なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 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
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制作用(徐脈、血圧低下等)があらわれることがある。 異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
血糖降下剤 インスリン製剤 トルブタミド 等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状(頻脈、発汗等)をマスクすることがある。 血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β_2 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。
Ca拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 等	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。 定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用)を増強させる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン メチルジゴキシン	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。 定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用)を増強させる。特にCa拮抗剤との3剤併用時には注意を要する。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン、グアナベンズ投与中止後のリバウンド現象(急激な血圧上昇)が増強することがある。 クロニジンを中止する場合は、あらかじめ本剤の投与中止等適切な処置を行う。	クロニジンを中止した場合、血中ノルアドレナリンが上昇する。 β 遮断剤と併用している場合、クロニジンの中止により、 α 作用が強調され、より急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズも作用機序から同様な反応が予測される。
クラスI抗不整脈剤 リン酸ジソピラミド プロカインアミド塩酸塩 アジマリン 等 クラスIII抗不整脈剤 アミオダロン塩酸塩	過度の心機能抑制(徐脈、低血圧等)があらわれることがある。 臨床症状を観察し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。

薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する薬剤 降圧剤 硝酸剤	降圧作用が増強することがある。 定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する。	相加的に作用(降圧作用)を増強させる。
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

8. 副作用

1) 副作用の概要

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。

2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用(頻度不明)
心不全、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群があらわれることがあるので、心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

3) その他の副作用

2) その他の副作用
副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
循 環 器	徐脈、心胸比増大、房室ブロック、低血圧、動悸、心房細動、心室性期外収縮、胸痛
精 神 神 経 系	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、立ちくらみ、眠気、不眠、悪夢
消 化 器	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢
肝 臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン、LDH、Al-P、 γ -GTPの上昇、肝腫大
腎 臓・泌 尿 器	尿酸、クレアチニン、BUNの上昇、尿糖、頻尿
呼 吸 器	呼吸困難、気管支痙攣
過 敏 症	発疹、皮膚そう痒感
眼	霧視、涙液分泌減少
そ の 他	倦怠感、浮腫、脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、血清脂質の上昇、CK(CPK)の上昇、糖尿病増悪

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ビソプロロールフマル酸塩製剤の副作用が以下のとおり報告されている。
副作用発現率は3.21%(314/9,787)であり、主な副作用は徐脈1.01%、めまい0.20%、
ALT(GPT)上昇0.19%、倦怠感0.19%、AST(GOT)上昇0.18%等であった。¹⁹⁾

5) 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

該当資料なし

6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

副作用

2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過 敏 症	発疹、皮膚そう痒感

その他の注意

1) β 遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療では効果が得られない場合がある。

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- 1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等がおこるおそれがある。]
- 2) 高齢者では徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれやすいので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。
- 3) 休薬を要する場合は、徐々に減量する(「重要な基本的注意」の項参照)。

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。[動物実験(ラット)で胎児毒性(致死、発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告されている。]
- 2) 投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当項目なし

13. 過量投与

- 1) 症状：過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。しかし、このような症状は副作用としても報告されている。
- 2) 処置：過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。
 - (1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用すること。
 - (2) 心不全の急性増悪：利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静脈内投与すること。
 - (3) 低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
 - (4) 気管支痙攣：イソプレナリン塩酸塩、 β_2 刺激薬又はアミノフィリン水和物等の気管支拡張剤を投与すること。

14. 適用上の注意

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) β 遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療では効果が得られない場合がある。
- 2) 日本人慢性心不全患者を対象に、承認用法及び用量とは異なる用量調節方法(1日1回0.625、1.25、2.5又は5mgの段階で用量を増減)で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験では、主要評価項目である「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」においてビソプロロールフマル酸塩製剤のプラセボに対する優越性は示されなかった[イベント発現例数：ビソプロロールフマル酸塩製剤群13/100例、プラセボ群14/100例、ハザード比(95%信頼区間)：0.93(0.44-1.97)]。このうち「心不全悪化による入院」はビソプロロールフマル酸塩製剤群12例、プラセボ群9例、「心血管系の原因による死亡」はビソプロロールフマル酸塩製剤群1例、プラセボ群5例であった。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

ビソプロロールフマル酸塩の非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

2) 副次的薬理試験

該当資料なし

3) 安全性薬理試験

該当資料なし

4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)²⁰⁾

動物種	性	経口	静注
マウス	♂	795	111
ラット	♂	1,322	39

2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性試験

イヌへの最大無影響量(経口)10mg/kg/日(3ヵ月): 特記すべき異常所見として体重減少が見られた。²⁰⁾

2) 慢性毒性試験

イヌへの最大無影響量(経口)10mg/kg/日(12ヵ月): 特記すべき異常所見としてPQ間隔延長が見られた。²⁰⁾

3) 生殖発生毒性試験

VIII. -10. 参照

4) その他の特殊毒性

抗原性、変異原性、癌原性試験の結果、陰性であった。¹⁶⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

錠0.625mgは開封後は湿気を避けて保存すること

4. 薬剤取扱い上の注意点

1) 薬局での取扱い上の留意点について

特になし

2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

VIII. -6. 及びVIII. -14. 参照

3) 調剤時の留意点について

特になし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

● ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

● ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)

● ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：メインテート錠0.625mg/錠2.5mg/錠5mg
同効薬：選択的 β_1 遮断薬：アテノロール、ベタキソロール塩酸塩等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2013年8月15日、承認番号：22500AMX01599000
- ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2012年12月5日(販売名変更)、承認番号：22400AMX01440000
メインロール錠2.5(旧販売名)
製造販売承認年月日：2010年7月15日、承認番号：22200AMX00426000
- ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」
製造販売承認年月日：2012年12月5日(販売名変更)、承認番号：22400AMX01441000
メインロール錠5(旧販売名)
製造販売承認年月日：2001年1月19日、承認番号：21300AMZ00052000

11. 薬価基準収載年月日

- ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」：2013年12月13日
- ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」：2013年12月13日(販売名変更)
メインロール錠2.5(旧販売名)：2010年11月19日
- ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」：2013年12月13日(販売名変更)
メインロール錠5(旧販売名)：2001年7月6日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

- メインロール錠2.5/錠5(旧販売名)
 - ・承認年月日：2011年11月7日
 - 効能・効果内容：「慢性心不全」の効能・効果を追加した。
 - 用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

X. 管理的事項に関する項目

	新	旧
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 本態性高血圧症(軽症～中等症) 狭心症 心室性期外収縮 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 	本態性高血圧症(軽症～中等症) 狭心症 心室性期外収縮
用法・用量	<p>1. 本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、心室性期外収縮 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625mg経口投与から開始する。 1日1回0.625mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。</p>	通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

・承認年月日：2013年9月26日

効能・効果内容：「頻脈性心房細動」の効能・効果を追加した。

用法・用量内容：効能・効果追加に伴い、関連の用法・用量を追加した。

	新	旧
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 本態性高血圧症(軽症～中等症) 狭心症 心室性期外収縮 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 頻脈性心房細動 	<ul style="list-style-type: none"> 本態性高血圧症(軽症～中等症) 狭心症 心室性期外収縮 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

X. 管理的事項に関する項目

	新	旧
用法・用量	<p>1. 本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、心室性期外収縮 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625mg経口投与から開始する。 1日1回0.625mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。</p> <p>3. <u>頻脈性心房細動</u> <u>通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回2.5mg経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回5mgに増量する。</u> <u>なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。</u></p>	<p>1. 本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、心室性期外収縮 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625mg経口投与から開始する。1日1回0.625mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。</p>

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

品 名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ビソプロロールフマル酸塩 錠0.625mg「サワイ」	122967701	2123016F3010	622296701
ビソプロロールフマル酸塩 錠2.5mg「サワイ」	115734501	2123016F1018	621573402
ビソプロロールフマル酸塩 錠5mg「サワイ」	114009501	2123016F2014	621400901

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日本薬局方解説書編集委員会編, 第十六改正 日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011, C-3618 - C-3624.
- 2) JAPAN DRUGS編集委員会編, JAPAN DRUGS 日本医薬品総覧, 2008~2009年版, メディカルレビュー社, 2008, p. 1452-1453.
- 3) 日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集, No. 9, 薬事日報社, 2001, p. 137.
- 4) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物療法, 改訂2版, じほう, 2009, p. 7, p. 294.
- 5)~11) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験]
- 12)~14) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験]
- 15) 社会薬学研究会監修, 処方医薬品情報事典 PDR日本語編纂版, 産業調査会 事典出版センター, 1999, p. 295-300.
- 16) 月刊薬事, 32(12), 2692(1990).
- 17)~18) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験]
- 19) 厚生省医薬安全局, 平成9年度 新医薬品等の副作用のまとめ, 1999, p. 19-20.
- 20) 薬事研究会編, 規制医薬品事典, 第5版, じほう, 1992, p. 390.

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

