

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 アンタゴニスト

日本薬局方 ビソプロロールフマル酸塩錠

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 0.625mg「ZE」・TABLETS 2.5mg「ZE」・TABLETS 5mg「ZE」

剤形	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	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」： 1錠中ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有 ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」： 1錠中ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 含有 ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「ZE」： 1錠中ビソプロロールフマル酸塩 5mg 含有			
一般名	和名：ビソプロロールフマル酸塩(JAN) 洋名：Bisoprolol Fumarate (JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		錠 0.625mg	錠 2.5mg	錠 5mg
	製造販売承認年月日	2013年8月15日	2013年7月22日	2013年7月22日
	薬価基準収載年月日 発売年月日	2013年12月13日	2013年12月13日	2013年12月13日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	発売元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社 医薬情報部  0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 医療関係者向けホームページ http://www.zenseiyakuhin.co.jp			

本IFは2015年9月改訂（第3版）の添付文書の記載に基づき作成した。最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.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。

平成 20 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。

- ② IF 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】

- ① IF 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。
- ② IF 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必ずと限界がある。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、今後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。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………2
2. 一般名……………2
3. 構造式又は示性式……………2
4. 分子式及び分子量……………2
5. 化学名（命名法）……………3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………3
7. CAS 登録番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………4
3. 有効成分の確認試験法……………4
4. 有効成分の定量法……………4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………5
2. 製剤の組成……………6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意……………6
4. 製剤の各種条件下における安定性……………6
5. 調製法及び溶解後の安定性……………8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）……………8
7. 溶出性……………9
8. 生物学的試験法……………13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………13
10. 製剤中の有効成分の定量法……………13
11. 力価……………14
12. 混入する可能性のある夾雑物……………14
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………14
14. その他……………14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………15
2. 用法及び用量……………15
3. 臨床成績……………16

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群……………18
2. 薬理作用……………18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………19
2. 薬物速度論的パラメータ……………21
3. 吸収……………22
4. 分布……………22
5. 代謝……………23
6. 排泄……………23
7. トランスポーターに関する情報……………23
8. 透析等による除去率……………23

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……………24
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………24
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………25
5. 慎重投与内容とその理由……………25
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………26
7. 相互作用……………27
8. 副作用……………28
9. 高齢者への投与……………30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………30
11. 小児等への投与……………30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………30
13. 過量投与……………30
14. 適用上の注意……………31
15. その他の注意……………31
16. その他……………31

IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	32
2. 毒性試験	32

X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
11. 薬価基準収載年月日	34
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	34
13. 再審査結果、再評価結果公表 年月日及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	36

X I. 文 献	
1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	37

X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38

X III. 備考	
その他の関連資料	39

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製剤は、選択的 β_1 アンタゴニストであり、ドイツの他、世界90カ国以上で発売されている。本邦においては、1990年9月に上市されている。

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」・同錠 5 mg「ZE」は全星薬品工業が後発医薬品として開発を企画し、医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2001年3月に承認を取得、2001年7月に上市した。

また、第十五改正日本薬局方第一追補で日本薬局方製剤とされたことから、平成20年9月に規格等が日本薬局方に適合していることを確認し、「日本薬局方 ビソプロロールフマル酸塩錠」としている。

2011年9月に「効能・効果」及び「用法・用量」の一部変更が承認され、「虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全の状態、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」にも適応出来るようになった。

2013年7月、医療事故防止のための販売名変更を経て現在に至っている。

2013年10月に「効能・効果」及び「用法・用量」の一部変更が承認され、「頻脈性心房細動」にも適応出来るようになった。

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」は、「後発医薬品の必要な規格を揃えること等について」（医政発第0310001号 平成18年3月10日）に基づき、2013年8月に承認を取得し、2013年12月に上市した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ビソプロロールフマル酸塩を有効成分とする選択的 β_1 遮断薬である。
- (2) β_1 受容体選択性で、かつ内因性交感神経刺激様作用（ISA）を有さない。
- (3) 作用持続時間が長い。
- (4) 1日1回投与により、服薬コンプライアンスの向上が期待できる。
- (5) 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。

なお、重大な副作用としては、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。

〈参考〉『Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「8. 副作用（2）」』

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg 「ZE」

ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg 「ZE」

ビソプロロール fumarate 錠 5 mg 「ZE」

(2) 洋名

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 0.625 mg 「ZE」

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 2.5mg 「ZE」

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 5 mg 「ZE」

(3) 名称の由来

医薬発第 935 号(平成 12 年 9 月 19 日)に従う「一般名+剤形+含量+屋号」販売名である。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ビソプロロール fumarate (JAN)

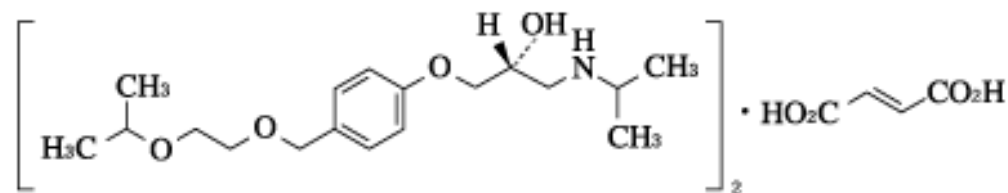
(2) 洋名 (命名法)

Bisoprolol Fumarate (JAN)

(3) ステム (stem)

β 遮断剤: -lol

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

II. 名称に関する項目

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

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。

(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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：101～105℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a=9.31$ （イソプロピルアミノ基、滴定法）¹⁾

(6) 分配係数

1.09[pH7.0、n-オクタノール／リン酸緩衝液]

(7) その他の主な示性値

本品の水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

液性(pH)：pH1.2、37℃、5時間で約10%分解する。¹⁾

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

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法



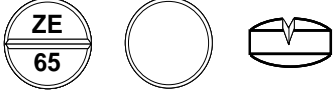
日局「ビソプロロールフマル酸塩」の定量法

電位差滴定法（指示薬：クリスタルバイオレット試液）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	色調	形状
ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「ZE」	素錠 (割線入り)	白色	
			直径:6.0mm 厚み:2.6mm 重量:80mg (ZE62、.625)
ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「ZE」	素錠	白色	
			直径:6.0mm 厚み:2.9mm 重量:90mg (ZE64、2.5)
ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「ZE」	素錠 (割線入り)	白色	
			直径:6.5mm 厚み:3.0mm 重量:100mg (ZE65)

(2) 製剤の物性

硬度：錠 0.625mg	平均値 20N 以上
錠 2.5mg	平均値 30N 以上
錠 5mg	平均値 30N 以上

(3) 識別コード

	商品名	ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「ZE」	ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「ZE」	ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「ZE」	
		本体	ZE62 .625	ZE64 2.5	ZE65
包材 (PTP)	表	色調	無色透明／銀色	無色透明／銀色	無色透明／ピンク
		耳	ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg「ZE」	ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg「ZE」	ビソプロロールフマル酸塩 5mg「ZE」
		シート	ビソプロロール／ 0.625mg／ZE62	ビソプロロール ／2.5mg／ZE64	ビソプロロール ／5mg／ZE65
裏	裏	色調	白色	白色	白色
		耳	BISOPROLOL FUMARATE0.625mg	BISOPROLOL FUMARATE2.5mg	BISOPROLOL FUMARATE5mg
		シート	ビソプロロールフマル酸塩 「ZE」／0.625mg／ プラマーク／取り 出しケアマーク／ GS1コード	ビソプロロールフマル酸塩 「ZE」／2.5mg／ プラマーク／取り 出しケアマーク／ GS1コード	ビソプロロールフマル酸塩 「ZE」／5mg／ プラマーク／取り 出しケアマーク／ GS1コード

IV. 製剤に関する項目

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

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 「ZE」 :

1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」 :

1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 含有

ビソプロロールフマル酸塩錠 5 mg 「ZE」 :

1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 5mg 含有

(2) 添加物

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」 :

D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5・5mg 「ZE」 :

トウモロコシデンプン、D-マンニトール、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及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

(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

(1) 加速試験²⁾

●錠 0.625mg

試験条件 :

AL 包装 (PTP 包装 (ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔) した後、乾燥剤とともにアルミピロー包装し紙箱に入れたもの) 、 $40\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、 $75\pm 5\%\text{RH}$

IV. 製剤に関する項目

項目及び規格	試験開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状 (白色の割線入りの素錠である)	白色の割線入りの素錠であった	白色の割線入りの素錠であった	白色の割線入りの素錠であった	白色の割線入りの素錠であった
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適	適	適	適
溶出性 (30分 85%以上)	適	適	適	適
含量 (%) (95.0~105.0%)	99.0~101.0	99.4~100.8	99.1~100.8	97.2~98.7

確認試験：紫外可視吸光度測定法 (n=3)

製剤均一性：含量均一性試験

●錠 2.5mg 及び錠 5mg

試験条件：

AL 包装 (PTP 包装 (ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔) した後、アルミ箔製袋に入れ密閉したもの)、40±1℃、75±5%RH

・錠 2.5mg

項目及び規格	試験開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状 (白色の素錠である)	白色の素錠であった	白色の素錠であった	白色の素錠であった	白色の素錠であった
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
重量偏差試験	適	適	適	適
崩壊試験	適	適	適	適
乾燥減量試験	適	適	適	適
含量 (%) (95.0~105.0%)	98.5~98.9	98.7~100.2	98.8~99.3	99.1~99.8

確認試験：呈色反応、呈色反応、紫外可視吸光度測定法 (n=3)

・錠 5mg

項目及び規格	試験開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状 (白色の割線入りの素錠である)	白色の割線入りの素錠であった	白色の割線入りの素錠であった	白色の割線入りの素錠であった	白色の割線入りの素錠であった
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
重量偏差試験	適	適	適	適
崩壊試験	適	適	適	適
乾燥減量試験	適	適	適	適
含量 (%) (95.0~105.0%)	98.1~101.2	98.8~100.2	98.6~99.1	98.7~100.2

確認試験：呈色反応、呈色反応、紫外可視吸光度測定法 (n=3)

IV. 製剤に関する項目

(2) 長期保存試験³⁾

試験条件：

PTP 包装（最終包装製品）の状態、室温（なりゆき）、3 年以上

試験方法：

第十五改正日本薬局方第一追補に記載された「ピソプロロールフマル酸塩錠」の規格及び試験方法に準ずる。なお、開始時は承認時の規格及び試験方法に準じた。

● 錠 2.5mg

項目及び規格	113G		114G		115G	
	開始時	3 年以上	開始時	3 年以上	開始時	3 年以上
性状 (白色の素錠)	白色の素錠	変化なし	白色の素錠	変化なし	白色の素錠	変化なし
確認試験*	適	適	適	適	適	適
製剤均一性**	適	適	適	適	適	適
溶出性	適	適	適	適	適	適
含量 (%) (95.0~105.0%)	100.2	100.2	100.4	100.2	99.7	99.0

*確認試験における試験項目；開始時：呈色反応、UV 3 年以上：UV

**製剤均一性における試験方法；開始時：質量偏差試験 3 年以上：含量均一性

● 錠 5mg

項目及び規格	108F		109G	
	開始時	3 年以上	開始時	3 年以上
性状 (白色の割線入りの素錠)	白色の割線入りの素錠	変化なし	白色の割線入りの素錠	変化なし
確認試験*	適	適	適	適
製剤均一性**	適	適	適	適
溶出性	適	適	適	適
含量 (%) (95.0~105.0%)	100.4	100.3	99.7	99.9

*確認試験における試験項目；開始時：呈色反応、UV 3 年以上：UV

**製剤均一性における試験方法；開始時：質量偏差試験 3 年以上：含量均一性

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）

該当しない

IV. 製剤に関する項目

7. 溶出性

(1) 日本薬局方医薬品各条の規格に対する適合性

●溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法

試験条件：回転数：50rpm

試験液：pH6.8

試験液量：900 mL

測定法：液体クロマトグラフィー（測定波長：225nm）

結果：本剤は以下の規格に適合した。⁴⁾

	規定時間	溶出率
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」	30分	85%以上
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」	30分	85%以上
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「ZE」	30分	85%以上

(2) 溶出挙動における類似性

1) ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」

「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）に従い、製剤比較試験を行った。

検体	試験製剤	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」（ロット番号：BI0625-1）	
	標準製剤	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」（ロット番号：138P）	
処方変更水準		B 水準	
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・パドル法	
	試験液量	900mL	
	温度	37±0.5℃	
	回転数	50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH1.2)	
	試験液	pH1.2:	日本薬局方の溶出試験第 1 液
		pH3.0:	薄めた McIlvaine 緩衝液
		pH6.8:	日本薬局方の溶出試験第 2 液
水			
界面活性剤添加	なし		
標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で終了とする。			
判定基準	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合で、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。		

IV. 製剤に関する項目

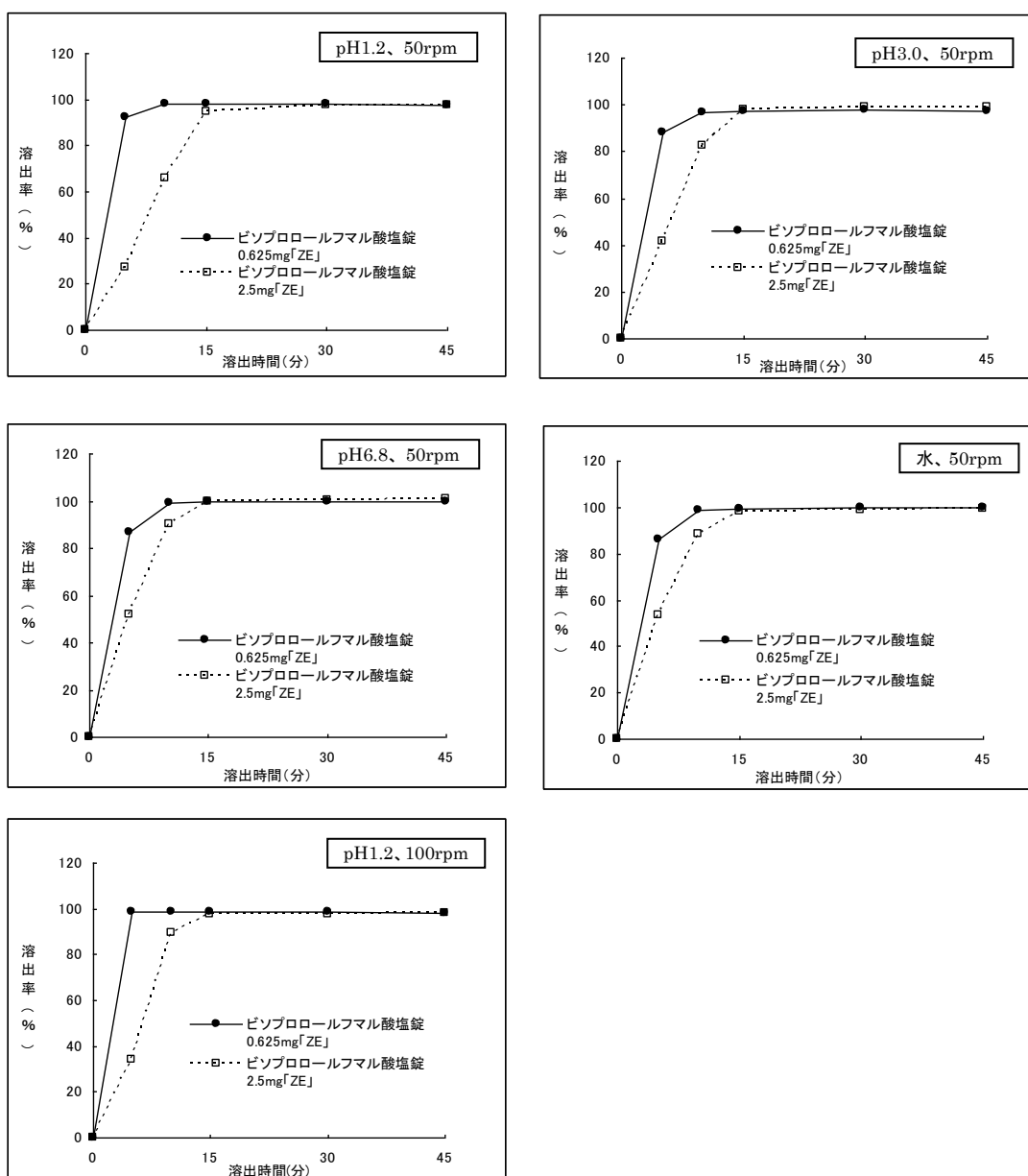


表 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (ヒソプロロール fumarate 塩錠 2.5mg「ZE」)	ヒソプロロール fumarate 塩錠 0.625mg「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	94.5	98.3	適合
		pH3.0	15分	98.0	97.4	適合
		pH6.8	15分	99.7	99.8	適合
		水	15分	98.2	99.4	適合
	100rpm	pH1.2	15分	97.6	98.9	適合

(n=12)

IV. 製剤に関する項目

表 溶出挙動の同等性の判定結果（個々の溶出率）

試験条件		平均溶出率の±15%又は±25%の範囲を超えるもの	判定
50rpm	pH1.2	0 個	適合
	pH3.0	0 個	適合
	pH6.8	0 個	適合
	水	0 個	適合
100rpm	pH1.2	0 個	適合

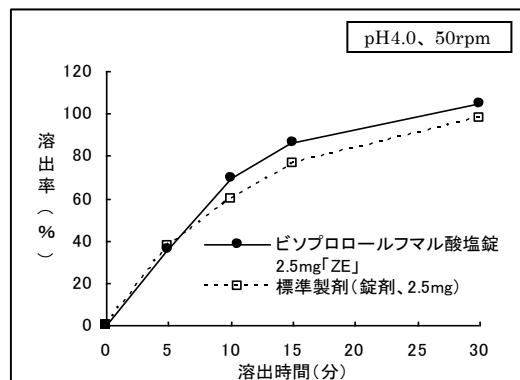
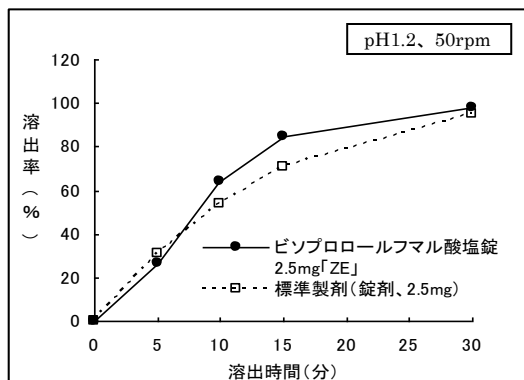
(n=12)

2) ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5・5mg 「ZE」

医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について：平成 10 年 7 月 15 日付 医薬発第 634 号に従い、標準製剤との溶出挙動の比較を行った⁴⁾。

●錠 2.5mg

試験方法	装置	日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法	
	試験液量	900mL	
	温度	37±0.5℃	
	回転数	50rpm	
	試験液	pH1.2	日本薬局方崩壊試験液の第 1 液
		pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
pH6.8		日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)	
水		日本薬局方精製水	
界面活性剤添加	なし		
標準製剤の平均溶出率 85%となる時期が、上記 4 試験液で全て 15 分以内である場合、平均溶出率が表示量の 85%以上に達した時点で終了して良い。			
判定基準	<p>●pH1.2・pH4.0 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合で、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 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%の範囲にある。</p> <p>●pH6.8・水 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合で、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。</p>		



IV. 製剤に関する項目

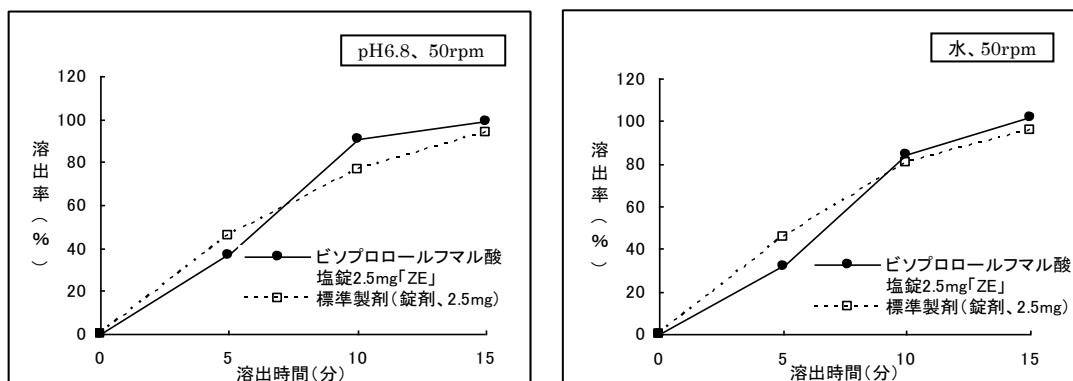


表 溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				標準製剤 (錠剤、2.5mg)	ヒソプロロールフルマ酸塩 錠 2.5mg「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	10分	54.0	64.4	適合
			30分	95.2	97.7	
		pH4.0	10分	59.9	69.6	適合
			15分	76.1	86.0	
		pH6.8	15分	93.6	98.7	適合
		水	15分	95.9	101.4	適合

(n=6)

●錠 5mg

試験方法	装置	日本薬局方一般試験法溶出試験法パドル法	
	試験液量	900mL	
	温度	37±0.5℃	
	回転数	50rpm	
	試験液	pH1.2	日本薬局方崩壊試験液の第1液
		pH4.0	酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
pH6.8		日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)	
水		日本薬局方精製水	
界面活性剤添加	なし		
標準製剤の平均溶出率 85%となる時期が、上記 4 試験液で全て 15 分以内である場合、平均溶出率が表示量の 85%以上に達した時点で終了して良い。			
判定基準	<p>●pH1.2 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合で、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近の適当な 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%の範囲にある。</p> <p>●pH4.0・pH6.8・水 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合で、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。</p>		

IV. 製剤に関する項目

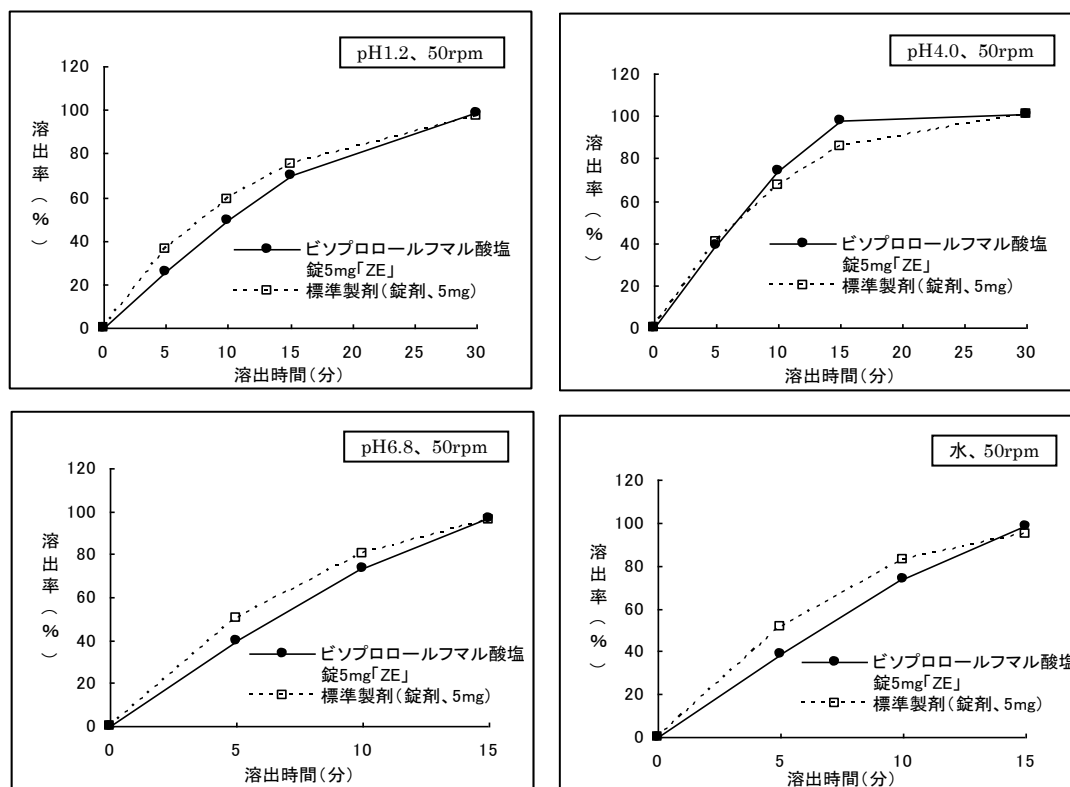


表 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、5mg)	ビスプロロール fumarate 5mg「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
パドル法	50rpm	pH1.2	10分	59.2	49.4	適合
			15分	74.8	70.2	
		pH4.0	15分	85.5	97.6	適合
		pH6.8	15分	96.2	97.0	適合
		水	15分	94.9	98.3	適合

(n=6)

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

紫外可視吸光度測定法 (波長: 271~275nm)

10. 製剤中の有効成分の定量法

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

該当しない

14. その他

該当しない

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・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又はさら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おりやすいので、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。高度な徐脈をきたした場合には、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・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・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

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(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. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

β_1 選択性遮断薬（アセブトロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、アテノロール）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁵⁾

作用部位：交感神経 β_1 受容体

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。現在の同効薬のなかで、 β_1 受容体に対する選択性は最も高いものの1つである。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

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

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験⁶⁾

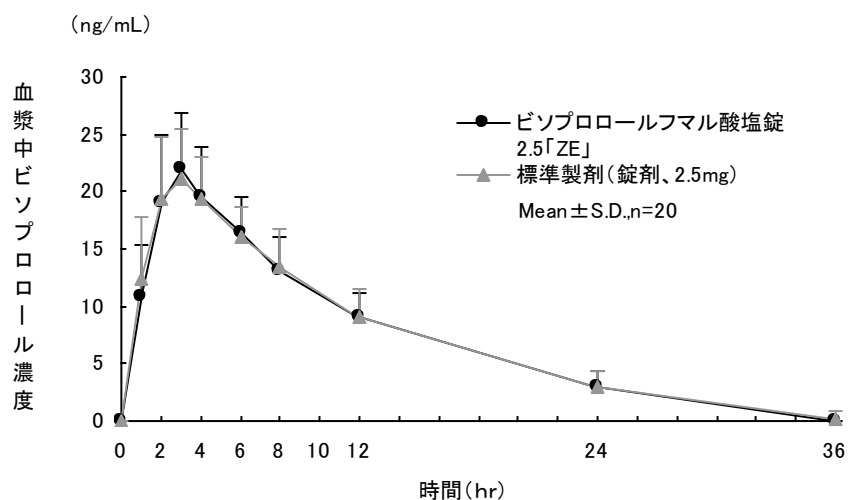
1) ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」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 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 「ZE」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。

2) ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠(ビソプロロールフマル酸塩として 5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した時、以下の推移を示した。

なお、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (医薬発 487 号 平成 9 年 12 月 22 日)」の基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



VII. 薬物動態に関する項目

<薬物速度論的パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→36) (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」	260.84±44.40	23.10±4.64	3.1±0.7	8.1±1.6
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	264.62±58.74	22.70±4.32	2.9±0.7	8.0±1.9

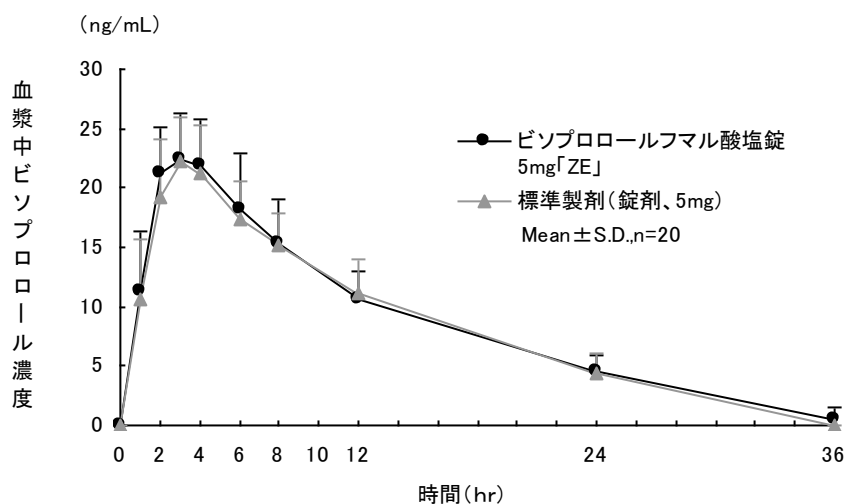
(Mean±S.D.,n=20)

血漿中濃度並びに 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。

3) ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」及び標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠(ビソプロロールフマル酸塩として 5mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した時、以下の推移を示した。

なお、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(医薬発第 487 号 平成 9 年 12 月 22 日)」の基準である $\log(0.80)\sim\log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



VII. 薬物動態に関する項目

<薬物速度論的パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→36) (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」	313.93±59.14	24.14±3.29	2.9±1.1	9.8±2.9
標準製剤 (錠剤、5mg)	305.04±57.92	23.29±3.81	3.0±0.8	9.5±3.4

(Mean±S.D.,n=20)

血漿中濃度並びに 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

<参考>

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「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。

(5) 食事・併用薬の影響

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「7. 相互作用」』の項を参照のこと

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(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

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

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

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

『VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（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。〕

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(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

腎臓

(2) 排泄率

尿中排泄率 (72 時間) : 90%⁵⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

該当資料なし

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がある心不全患者[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（現段階では定められていない）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

＜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・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又はさら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おこりやすいので、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。高度な徐脈をきたした場合には、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・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・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。

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。]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (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〔血圧をさら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、心筋梗塞をお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
 - ・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。
 - ・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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

(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おこす。 グアナベンズも作用機序から同様な反応が予測される。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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。

<本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動>

種類 \ 頻度	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) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇、肝腫大
腎臓・泌尿器	尿酸上昇、クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿糖、頻尿
呼吸器	呼吸困難、気管支痙攣
過敏症	発疹、皮膚掻痒感
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

<慢性心不全>

種類 \ 頻度	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、胸痛、心房細動、心室性期外収縮
精神神経系	めまい、立ちくらみ、頭痛・頭重感、ふらつき、眠気、不眠、悪夢
消化器	悪心、腹部不快感、食欲不振、嘔吐、胃部不快感、下痢
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、肝腫大、ビリルビン上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇
腎臓・泌尿器	尿酸上昇、クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿糖、頻尿
呼吸器	呼吸困難、気管支痙攣
過敏症	発疹、皮膚掻痒感
眼	霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感、浮腫、血清脂質の上昇、脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、しびれ感、CK (CPK) の上昇、糖尿病増悪、悪寒

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**: 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 2) **その他の副作用**: 発疹、皮膚掻痒感の過敏症が発現した場合には、投与を中止すること。

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

該当しない(現段階では定められていない)

13. 過量投与

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、さら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・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」において本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：本剤群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」は本剤群12例、プラセボ群9例、「心血管系の原因による死亡」は本剤群1例、プラセボ群5例であった。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱、ラベルに記載）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

処方箋医薬品である。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

1) 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、さら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。]

2) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、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。

くすりのしおり：有り

患者向け医薬品ガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

	PTP
ビソプロロールフマル酸 塩錠 0.625mg 「ZE」	100 錠 (10 錠×10)
ビソプロロールフマル酸 塩錠 2.5mg 「ZE」	100 錠 (10 錠×10) 1,000 錠 (10 錠×100)
ビソプロロールフマル酸 塩錠 5 mg 「ZE」	100 錠 (10 錠×10) 1,000 錠 (10 錠×100)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

PTP=ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分：メインテート錠 0.625mg、メインテート錠 2.5mg、メインテート錠 5mg（田辺三菱）

同効薬：アセブトロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、アテノロール等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」	2013年8月15日	22500AMX01632000
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」	2013年7月22日	22500AMX01213000
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「ZE」	2013年7月22日	22500AMX01214000

11. 薬価基準収載年月日

	薬価収載年月	旧販売名
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」	2013年12月13日	—
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」	2013年12月13日	ルーク錠 2.5 2001年7月6日
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「ZE」	2013年12月13日	ルーク錠 5 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

●錠 2.5mg・錠 5mg

2011年9月14日付

「【効能又は効果】

- ・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

【用法及び用量】

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

X. 管理的事項に関する項目

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。」が承認された。

2013年10月7日付

「【効能又は効果】

・ 頻脈性心房細動

【効能又は効果】

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。」が承認された。

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、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

販売名	包装	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0.625 mg「ZE」	100錠 (PTP)	1226799010101	2123016F3053	622267901
ビソプロロールフマル酸塩錠2.5 mg「ZE」	100錠 (PTP)	1139938020104	2123016F1140	621399302
	1,000錠 (PTP)	1139938020103		
ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「ZE」	100錠 (PTP)	1139990020103	2123016F2227	621399902
	1,000錠 (PTP)	1139990020104		

X. 管理的事項に関する項目

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。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 医療用医薬品品質情報集 No.9, (財)日本公定書協会編, p.137, 薬事日報社(2001)
- 2) 全星薬品工業株式会社：安定性試験に関する資料 1 (社内資料)
- 3) 全星薬品工業株式会社：安定性試験に関する資料 2 (社内資料)
- 4) 全星薬品工業株式会社：溶出試験に関する資料 (社内資料)
- 5) 第十五改正日本薬局方第一追補解説書 (廣川書店) , C - 259(2008)
- 6) 全星薬品工業株式会社：生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

<参考>

ドイツ、フランス、スイス、イギリス、ベルギー、アメリカ他、世界各国で発売されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は下記のとおりである。

【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。[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。]

	分類
FDA :Pregnancy Category	C
オーストラリア分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし