

## 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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

選択的 $\beta_1$ アンタゴニスト

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 「ZE」

ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg 「ZE」

ビソプロロール fumarate 錠 5mg 「ZE」

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS

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 fumarate 錠 0.625mg 「ZE」： 1錠中 日局 ビソプロロール fumarate 0.625mg 含有 ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg 「ZE」： 1錠中 日局 ビソプロロール fumarate 2.5mg 含有 ビソプロロール fumarate 錠 5mg 「ZE」： 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（JAN） 洋名：Bisoprolol Fumarate（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認 年月日	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
	錠 0.625mg	2013年8月15日	2013年12月13日	2013年12月13日
	錠 2.5mg	2013年7月22日 （販売名変更による）	2013年12月13日 （販売名変更による）	2001年7月6日
	錠 5mg	2013年7月22日 （販売名変更による）	2013年12月13日 （販売名変更による）	2001年7月6日
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 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://zensei-med.jp/">https://zensei-med.jp/</a>			

本 IF は 2024 年 4 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの

原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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利用者自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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**

I F を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いただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが I F の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I F を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 透析等による除去率	22
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	22
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	22
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	23
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	23
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	23
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	26
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	27
5. 化学名(命名法)又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 過量投与	28
		11. 適用上の注意	28
III. 有効成分に関する項目	3	12. その他の注意	29
1. 物理化学的性質	3		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX. 非臨床試験に関する項目	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 薬理試験	30
		2. 毒性試験	30
IV. 製剤に関する項目	4		
1. 剤形	4	X. 管理的事項に関する項目	31
2. 製剤の組成	5	1. 規制区分	31
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	2. 有効期間	31
4. 力価	5	3. 包装状態での貯法	31
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	4. 取扱い上の注意	31
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	5. 患者向け資材	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	6. 同一成分・同効薬	31
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	7. 国際誕生年月日	31
9. 溶性	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	31
10. 容器・包装	13	9. 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	31
11. 別途提供される資材類	14	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
12. その他	14	11. 再審査期間	32
		12. 投薬期間制限に関する情報	32
V. 治療に関する項目	15	13. 各種コード	32
1. 効能又は効果	15	14. 保険給付上の注意	32
2. 効能又は効果に関連する注意	15		
3. 用法及び用量	15	XI. 文献	33
4. 用法及び用量に関連する注意	16	1. 引用文献	33
5. 臨床成績	16	2. その他の参考文献	33
VI. 薬効薬理に関する項目	18	XII. 参考資料	34
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18	1. 主な外国での発売状況	34
2. 薬理作用	18	2. 海外における臨床支援情報	34
VII. 薬物動態に関する項目	19	XIII. 備考	36
1. 血中濃度の推移	19	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	36
2. 薬物速度論的パラメータ	20	2. その他の関連資料	37
3. 母集団(ポピュレーション)解析	21		
4. 吸収	21		
5. 分布	21		
6. 代謝	21		
7. 排泄	22		
8. トランスポーターに関する情報	22		

## 略語表

略語	略語内容
ALP	Alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve 濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-36</sub>	Area under the concentration-time curve from zero to 36 hr 投与 0 時から 36 時間までの濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen 血清尿素窒素
CK	Creatine kinase クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	Maximum blood concentration 最高血中濃度
CYP	Cytochrome P450 シトクロム P450
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ
ISA	Intrinsic sympathetic activity 内因性交感神経刺激作用
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
LSmean	Least square mean 最小二乗平均
pKa	Acidity constant 酸解離定数
PTP	Press through package
RMP	Risk management plan 医薬品リスク管理計画
S. D.	Standard deviation 標準偏差
SEM	Standard error of the mean 標準誤差
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life 消失半減期
T <sub>max</sub>	Time to maximum concentration 最高血中濃度到達時間

## 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 $\beta_1$ 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5mg「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 $\beta_1$ 遮断薬である。
- (2)  $\beta_1$ 受容体選択性で、かつ内因性交感神経刺激作用（ISA）を有さない。
- (3) 本態性高血圧症患者に1日1回5mg、7日間連続経口投与し、血圧日内変動に及ぼす影響をみたところ、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数は24時間にわたり有意な低下が認められた<sup>1)</sup>。
- (4) 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。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

該当しない

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

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」

## (2) 洋名

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 0.625mg 「ZE」

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 2.5mg 「ZE」

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 5mg 「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)

ビソプロロールフマル酸塩 (JAN)

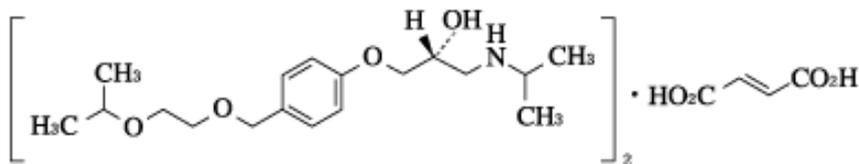
## (2) 洋名(命名法)

Bisoprolol Fumarate (JAN)

## (3) ステム

$\beta$  アドレナリン受容体拮抗剤: -olol

## 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)又は本質

(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

該当資料なし

## 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  
pKa=9.31（イソプロピルアミノ基、滴定法）<sup>2)</sup>
- (6) 分配係数  
該当資料なし
- (7) その他の主な示性値  
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<sup>2)</sup>。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「ピ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）

日局「ピ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）



## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	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」
成分・分量 (1錠中)	日局 ビソプロロール フマル酸塩 0.625mg	日局 ビソプロロール フマル酸塩 2.5mg	日局 ビソプロロール フマル酸塩 5mg
添加剤	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、ステアリン酸マグ ネシウム	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、ステアリン酸マグネシウム	

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

## (1) 加速試験

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」<sup>3)</sup>包装形態：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

試験条件：40±1°C/75±5%RH

試験項目	開始時	1箇月	3箇月	6箇月
性状（白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
純度試験（類縁物質）	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性 含量均一性試験	適合	適合	適合	適合
溶出性（30分85%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	99.0～ 101.0	99.4～ 100.8	99.1～ 100.8	97.2～ 98.7

1ロット n=1 または 3 3ロット

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」<sup>4)</sup>

包装形態：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、アルミニウム箔製袋に入れ密閉したもの

試験条件：40℃/75%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（白色の素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（呈色反応、紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
純度試験（類縁物質）	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性 質量偏差試験	適合	適合	適合	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量（%）（95.0～105.0）	98.5～ 98.9	98.7～ 100.2	98.8～ 99.3	99.1～ 99.8
乾燥減量試験	適合	適合	適合	適合

1ロット n=3 3ロット

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「ZE」<sup>5)</sup>

包装形態：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、アルミニウム箔製袋に入れ密閉したもの

試験条件：40℃/75%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（白色の割線入り素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（呈色反応、紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
純度試験（類縁物質）	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性 質量偏差試験	適合	適合	適合	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
定量（%）（95.0～105.0）	98.1～ 101.2	98.8～ 100.2	98.6～ 99.1	98.7～ 100.2
乾燥減量試験	適合	適合	適合	適合

1ロット n=3 3ロット

## (2) 長期安定性試験

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」<sup>6)</sup>

包装形態：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、アルミニウム箔製袋に入れ紙箱に詰めたもの

試験条件：室温（なりゆき）

試験項目	開始時	3 年以上経過
性状	規格内	規格内
確認試験	適合	適合
製剤均一性	適合	適合
溶出性	規格内	規格内
定量	99.7～100.4	99.0～100.2

ビソプロロール fumarate 5mg 「ZE」<sup>7)</sup>

包装形態：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、アルミニウム箔製袋に入れ紙箱に詰めたもの

試験条件：室温（なりゆき）

試験項目	開始時	3年以上経過
性状	規格内	規格内
確認試験	適合	適合
製剤均一性	適合	適合
溶出性	規格内	規格内
定量	99.7~100.4	99.9~100.3

## (3) 無包装状態での安定性試験

ビソプロロール fumarate 0.625mg 「ZE」<sup>8)</sup>

保存条件		試験項目	開始時	1箇月	2箇月	3箇月
温度	50±2℃ 遮光・ 開放	性状（白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	
		類縁物質（%）	検出せず	0.7	0.8~0.9	
		（RRT1.2、1.0%以下）	0.0	0.4	0.6	
		（RRT3.8、1.0%以下）	0.0	0.2	0.3 <sup>*2</sup>	
		（その他最大、0.2%以下）	0.2	1.7~1.8	2.5~2.6 <sup>*2</sup>	
		（合計、2.5%以下）				
		溶出性（30分85%以上）	規格内	規格内	規格内	
定量（%）（95.0~105.0）	100.7	99.0	97.4			
硬度 <sup>*1</sup> （N）（20N以上）	35.5	40.5	39.3			
湿度	30±2℃ 75±2%RH 遮光・ 開放	性状（白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		類縁物質（%）	検出せず	0.1	0.3	0.3~0.4
		（RRT1.2、1.0%以下）	0.0	0.6	0.6	0.7
		（RRT3.8、1.0%以下）	0.0	0.2	0.2	0.3 <sup>*2</sup>
		（その他最大、0.2%以下）	0.2	1.1	1.5	1.6~1.7
		（合計、2.5%以下）				
		溶出性（30分85%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0~105.0）	100.7	100.6	99.6	98.4		
硬度 <sup>*1</sup> （N）（20N以上）	35.3	18.6 <sup>*2</sup>	19.3 <sup>*2</sup>	19.6 <sup>*2</sup>		

保存条件		試験項目	開始時	30万 lx・hr	60万 lx・hr	120万 lx・hr
光	1000lx 開放	性状（白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		類縁物質（%）	検出せず	0.5	0.5	0.8~1.0
		（RRT1.2、1.0%以下）	0.0	0.2	0.2	0.4
		（RRT3.8、1.0%以下）	0.0	0.1	0.2	0.4 <sup>*2</sup>
		（その他最大、0.2%以下）	0.2	1.0	1.1~1.2	1.9~2.1
		（合計、2.5%以下）				
		溶出性（30分85%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0~105.0）	100.7	100.8	99.9	98.5		
硬度 <sup>*1</sup> （N）（20N以上）	35.3	26.6	27.9	28.3		

RRT：ビソプロロールに対する相対保持時間

\*1：参考値

\*2：規格外

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」<sup>9)</sup>

保存条件		試験項目	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	性状（白色の素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30分85%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.6	101.3	100.6	100.5	100.1
		硬度* <sup>1</sup> （N）（30N以上）	71.7	69.0	70.6	69.7	69.3
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放	性状（白色の素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30分85%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.6	100.0	99.8	99.8	99.8
		硬度* <sup>1</sup> （N）（30N以上）	71.7	28.9* <sup>3</sup>	31.5	32.7	33.8

保存条件		試験項目	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr
光	1200lx 気密容器	性状（白色の素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30分85%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.6	101.7	101.7	102.1
		硬度* <sup>1</sup> （N）（30N以上）	71.7	49.7	48.7	48.9

\*1：参考値

\*3：工程管理値である30Nを下回ったが、「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（平成11年8月20日、日本病院薬剤師会）の硬度の評価基準より、硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重以上の場合、規格内の変化である

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」<sup>10)</sup>

保存条件		試験項目	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	性状（白色の素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30分85%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	101.6	102.7	102.2	102.4	102.4
		硬度* <sup>1</sup> （N）（30N以上）	54.0	53.0	53.6	53.8	52.9
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放	性状（白色の素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30分85%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	101.6	103.9	103.6	103.0	103.1
		硬度* <sup>1</sup> （N）（30N以上）	54.0	22.5* <sup>3</sup>	24.9* <sup>3</sup>	24.5* <sup>3</sup>	25.0* <sup>3</sup>

保存条件		試験項目	開始時	40万lx・hr	80万lx・hr	120万lx・hr
光	1200lx 気密容器	性状（白色の素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（30分85%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	101.6	101.5	101.3	101.0
		硬度* <sup>1</sup> （N）（30N以上）	54.0	41.1	37.2	37.6

\*1：参考値

\*3：工程管理値である30Nを下回ったが、「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）」（平成11年8月20日、日本病院薬剤師会）の硬度の評価基準より、硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kg重以上の場合、規格内の変化である

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 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：900mL

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<sup>11) -13)</sup>。

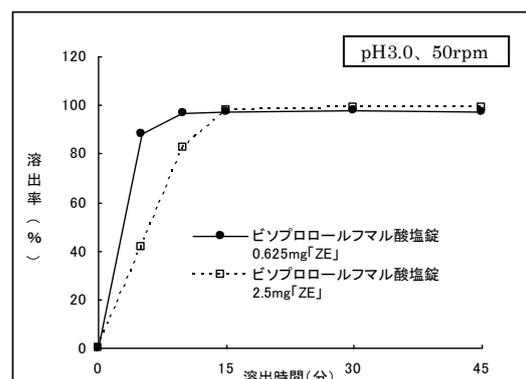
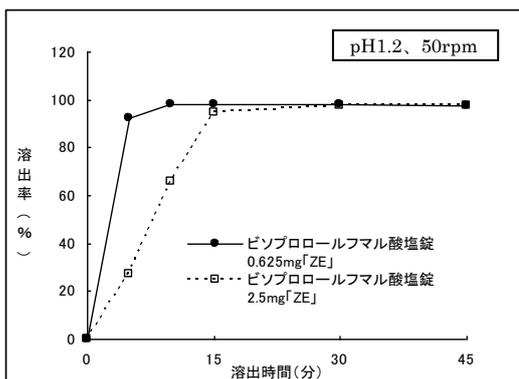
	規定時間	溶出率
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」	30 分	85%以上
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」		
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」		

## (2) 溶出挙動における同等性

## 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<sup>11)</sup>。

試験製剤	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」	
標準製剤	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」	
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・溶出試験 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
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。 (個々の溶出率) 標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、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い。	



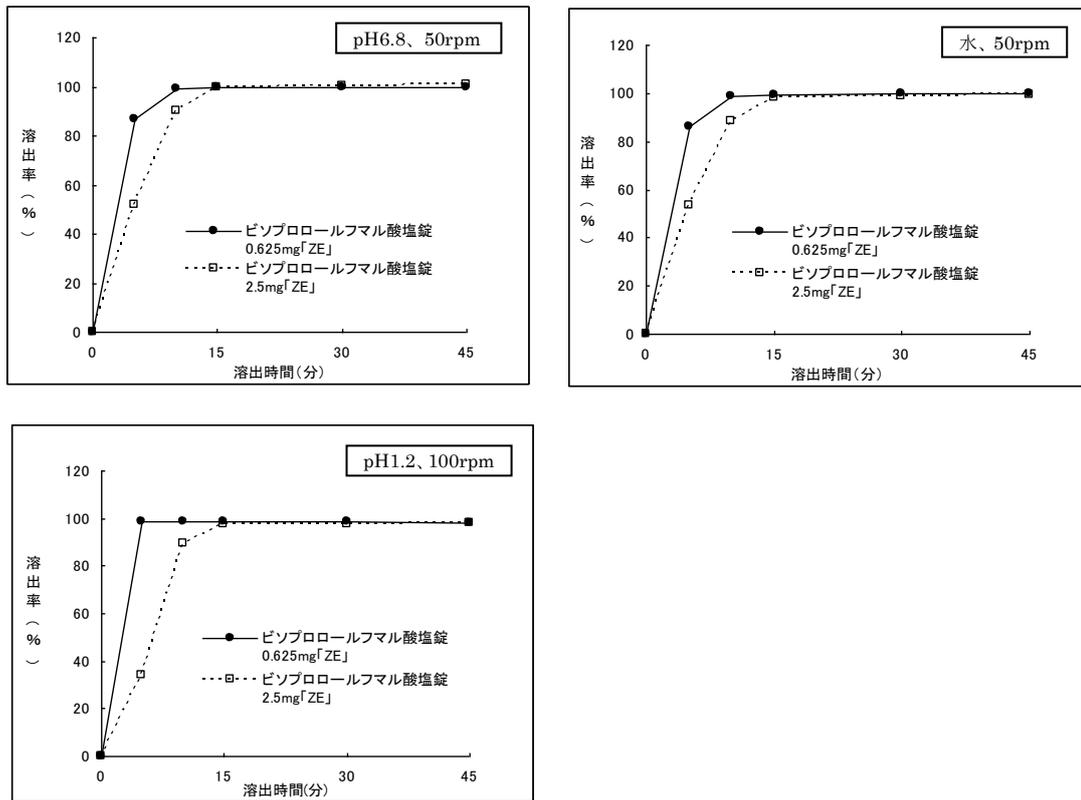


表 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (ビスプロロール fumarate 錠 2.5mg「ZE」)	ビスプロロール fumarate 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)

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)

<結果>

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤は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 2.5・5mg 「ZE」

医療用医薬品の再評価に関し資料提出を必要とする有効成分等の範囲（その 38）について：平成 10 年 7 月 15 日付 医薬審第 595 号に従い、製剤比較試験を行った。

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」<sup>12)</sup>

試験製剤	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」	
標準製剤	メインテート錠 2.5mg	
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 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	●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。	
	●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。	

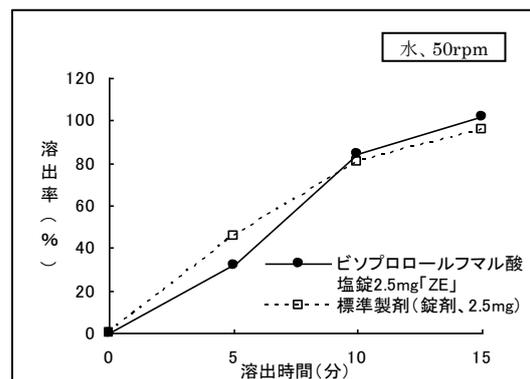
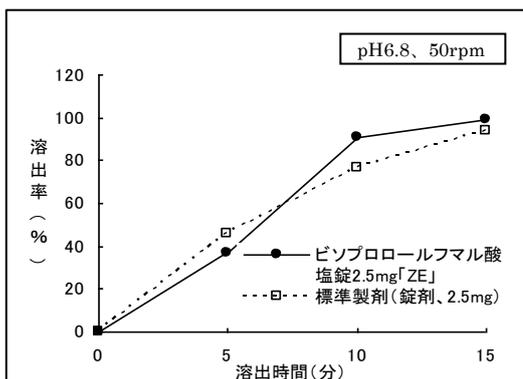
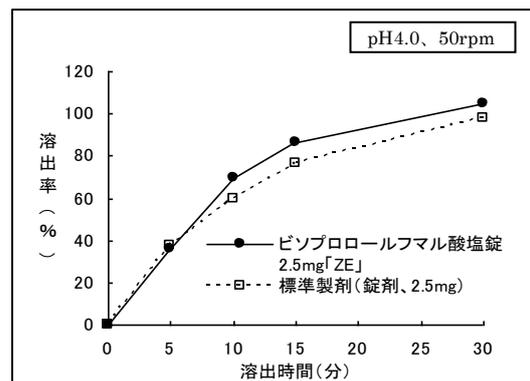
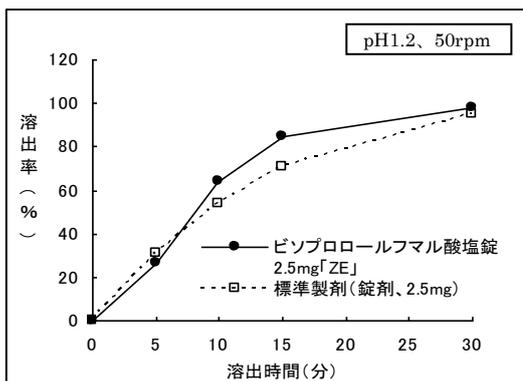


表 溶出挙動における同等性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件				標準製剤 (錠剤、2.5mg)	ビソプロロールフマル酸塩錠 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)

## &lt;結果&gt;

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等とみなされた。

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「ZE」<sup>13)</sup>

試験製剤	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「ZE」	
標準製剤	メインテート錠 5mg	
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 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>	

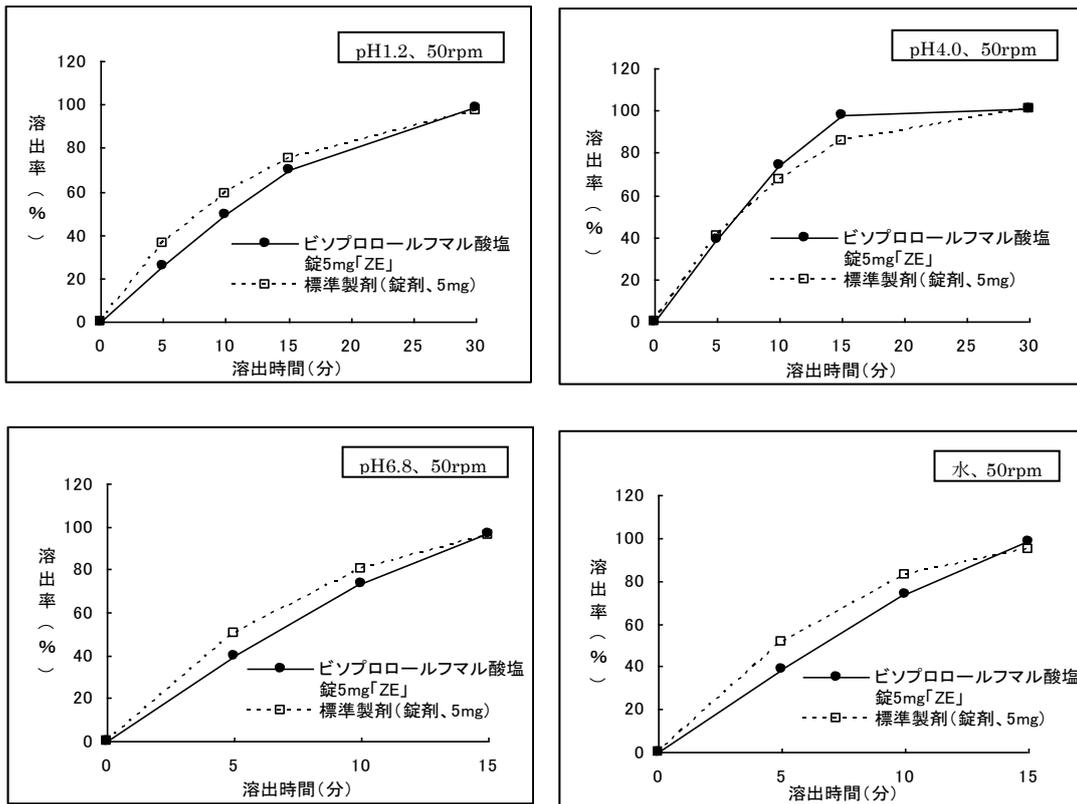


表 溶出挙動における同等性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、5mg)	ビスプロロールフマル酸塩錠 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)

<結果>

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動は同等とみなされた。

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

- (2) 包装

〈ビスプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]

〈ビスプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

〈ビソプロロール fumarate 錠 5mg 「ZE」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装	容器	材質
PTP 包装 (乾燥剤入り)	PTP	ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、
	ピロー包装	ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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)

効能又は効果	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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

## 3. 用法及び用量

## (1) 用法及び用量の解説

〈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。

〈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。

〈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。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

## 4. 用法及び用量に関連する注意

## 7. 用法及び用量に関連する注意

## 〈効能共通〉

7.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、 $\alpha$ 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に $\alpha$ 遮断剤を併用すること。[2.8、9.1.9 参照]

## 〈本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動〉

7.2 慢性心不全を合併する患者では、慢性心不全の用法及び用量に従うこと。

## 〈本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮〉

7.3 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。

## 〈慢性心不全〉

7.4 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。[1.2、15.1.2 参照]

7.5 2週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、用法及び用量に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

## (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

## 〈頻脈性心房細動〉

## ①国内第Ⅲ相試験

慢性（持続性・永続性）心房細動患者を対象に、ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg/日を2週間投与（第1期：非盲検・非対照）、その後、増量が必要と判断された被験者に対しビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg/日、5mg/日のいずれかに割付け、更に2週間投与した（第2期：ランダム化・二重盲検・並行群間比較）。

ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg/日投与群において、第1期終了時の24時間ホルター心電図の平均心拍数（Mean±SD）は、投与開始前と比較して有意な低下が見られた。

増量が必要と判断された被験者の治療期間（第1期及び第2期）におけるビソプロロールフマル酸塩錠5mg/日投与群の24時間ホルター心電図の平均心拍数は、第1期投与開始前と比較して第2期終了時では有意な低下が見られた<sup>14)</sup>。

## (1) 24時間ホルター心電図の平均心拍数と変化量：第1期2.5mg/日投与

	n	平均心拍数 (Mean±SD)
登録時	74	94.6±14.0 拍/分
第1期終了時	74	82.4±12.4 拍/分
変化量	74	-12.2±9.1 拍/分 (p<0.001 paired t 検定)

- (2) 増量が必要と判断された被験者における 24 時間ホルター心電図の平均心拍数と変化量: 2.5mg/日継続投与 (第 1 期、第 2 期ともに 2.5mg/日投与)、5mg/日投与 (第 1 期 2.5mg/日、第 2 期 5mg/日投与)

	平均心拍数 (Mean±SD)	
	2.5mg/日継続投与 (n=24)	5mg/日投与 (n=24)
登録時	97.9±12.9 拍/分	99.8±16.8 拍/分
第 1 期終了 (割付) 時	87.3±13.3 拍/分	85.1±12.1 拍/分
第 2 期終了時	86.5±11.2 拍/分	82.5±10.7 拍/分
登録時から第 2 期終了時 までの変化量	-11.4±7.4 拍/分 (p<0.001 paired t 検定)	-17.3±12.9 拍/分 (p<0.001 paired t 検定)
	LSmean に基づく投与群間差の推定値 (95%CI) : -5.0 (-9.5~-0.4) 拍/分	
第 1 期終了 (割付) 時から 第 2 期終了時までの変化量	-0.8±6.6 拍/分 (p=0.565 paired t 検定)	-2.6±6.0 拍/分 (p=0.045 paired t 検定)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

## 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

$\beta_1$  選択性遮断薬（メトプロロール酒石酸塩、アテノロール）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

選択性が高い  $\beta_1$  アンタゴニストで ISA（内因性交感神経刺激作用）はなく、降圧作用、抗狭心症作用、抗不整脈（心室性期外収縮）作用を示す<sup>1), 15) -19)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) $\beta_1$ 受容体選択性

①  $\beta$  受容体に対する親和性の比較において、ビソプロロールの  $\beta_1$  受容体（イヌ心室筋）に対する親和性は  $\beta_2$  受容体（イヌ肺）に比し 23 倍強く、アテノロールは 4.4 倍、メトプロロールは 5.2 倍であり、ビソプロロールが最も  $\beta_1$  選択性が高かった<sup>15)</sup>。

② 慢性閉塞性肺疾患患者に 5mg 単回経口投与したとき、血圧、心拍数は有意に低下したが努力肺活量、1 秒量、1 秒率など呼吸機能は変化しなかった<sup>16)</sup>。

##### 2) 降圧作用

① 本態性高血圧症患者に 1 日 1 回 5mg 連続経口投与したところ、投与 2 日目より収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意な低下を示した<sup>1)</sup>。

② 本態性高血圧症患者に 1 日 1 回 5mg、7 日間連続経口投与し、血圧日内変動に及ぼす影響をみたところ、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数は 24 時間にわたり有意な低下が認められたが、血圧日内変動リズムには差が認められなかった<sup>1)</sup>。

##### 3) 抗狭心症作用

① 労作性あるいは労作兼安静狭心症患者に 1 日 1 回 5mg、2 週間連続経口投与したところ、心拍数・血圧（心筋酸素消費）が有意に低下するとともに、狭心症発作回数と即効性硝酸剤使用量の有意な減少が認められた<sup>17)</sup>。

② 安定労作性狭心症患者に 1 日 1 回 5mg、2 週間連続経口投与し、運動負荷試験をしたところ、投与後 ST 下降（1mm）及び運動中止までの時間の有意な延長が認められた<sup>18)</sup>。

##### 4) 抗不整脈作用

心室性期外収縮患者に 1 日 1 回 5mg、3 週間以上連続経口投与したところ、心拍数の減少、PQ 時間の延長とともに、期外収縮数の減少が認められた<sup>19)</sup>。

#### (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

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

## 1) 単回投与

健康成人 10 例にビソプロロールフマル酸塩 5mg を単回経口投与した場合、 $3.1 \pm 0.4$  時間で最高血漿中濃度 ( $23.7 \pm 1.0$  ng/mL) に達し、半減期は  $8.6 \pm 0.3$  時間であった<sup>20)</sup>。

## 2) 反復投与

①健康成人 6 例にビソプロロールフマル酸塩 10mg/回/日を 7 日間経口投与した場合の血漿中濃度は 3~4 日で定常状態に達した<sup>21)</sup>。

②本態性高血圧症患者 5 例に、ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 1 日 1 回朝食後、5~8 日間連続投与したとき、健康成人と比べて大差なかった<sup>22)</sup>。

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.625~5mg である。

## 3) 生物学的同等性試験

## 〈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<sup>23)</sup>。

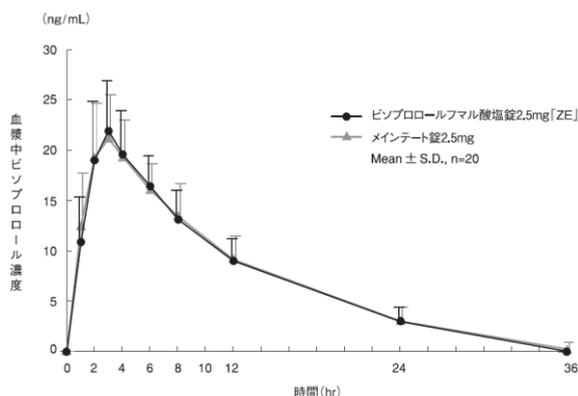
## 〈ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」〉

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」とメイテート錠 2.5mg 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、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、 $\log (0.80) \sim \log (1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>24)</sup>。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→36)</sub> (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
メイテート錠 2.5mg	264.62 ± 58.74	22.70 ± 4.32	2.9 ± 0.7	8.0 ± 1.9

(Mean ± S. D., n=20)



血漿中ビソプロロール濃度推移

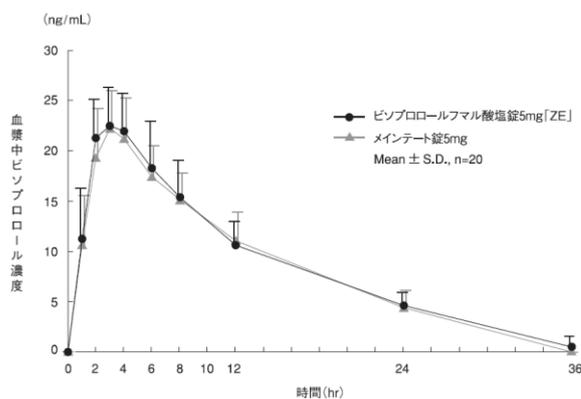
## 〈ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」〉

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」とメインテート錠 5mg 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、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、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>25)</sup>。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→36)</sub> (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 5mg 「ZE」	313.93±59.14	24.14±3.29	2.9±1.1	9.8±2.9
メインテート錠 5mg	305.04±57.92	23.29±3.81	3.0±0.8	9.5±3.4

(Mean±S.D., n=20)



## 血漿中ビソプロロール濃度推移

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) 中毒域

該当資料なし

<参考>

「VIII. 10. 過量投与」の項参照

## (4) 食事・併用薬の影響

## 1) 食事の影響

健康成人 6 例にビソプロロールフマル酸塩錠 10mg を絶食あるいは食後に経口投与した場合の薬物動態パラメータを比較した時、食事の影響はなかった<sup>26)</sup> (外国人のデータ)。

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.625~5mg である。

## 2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 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) 消失速度定数

該当資料なし

- (4) クリアランス  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (6) その他  
該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

### 4. 吸収

#### バイオアベイラビリティ

88%<sup>26)</sup>（ビソプロロールフマル酸塩 10mg 静脈内投与と単回経口投与の AUC で比較。外国人のデータ）。  
注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.625～5mg である。

### 5. 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  
「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照
- (3) 乳汁への移行性  
「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照
- (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  
ヒト血清蛋白に対する結合率は 26～33%であった<sup>27)</sup>（限外ろ過法、in vitro）。
- (6) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

### 6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路  
ヒトにおいてビソプロロールの代謝は、アルキル側鎖の開裂とその酸化的代謝産物のみである<sup>22), 26)</sup>。
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率  
ビソプロロールは、CYP2D6 と CYP3A4 に代謝される<sup>28)</sup>。
- (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活性比、存在比率  
該当資料なし

7. 排泄

外国人のデータでは健康成人 5 例に <sup>14</sup>C-ビソプロロールフマル酸塩 20mg を単回経口投与したとき、投与 72 時間までに尿中へ投与量の 90.0±6.0%が排泄された。未変化体は 47.8±10.5%で残りは代謝産物（アルキル側鎖の開裂体及びその酸化体）であった<sup>26)</sup>。

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.625～5mg である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎あるいは肝疾患患者での血中濃度

腎疾患 14 例あるいは肝疾患 18 例の患者にビソプロロールフマル酸塩 10mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の血漿中濃度及び尿中への排泄率を調べ、健康成人 8 例のそれと比較検討した。定常状態での最高血中濃度及び最低血中濃度は、健康成人に比べて高くなり、全身クリアランスの低下、半減期の延長が認められた<sup>29)</sup>（外国人のデータ）。

腎あるいは肝疾患患者での体内動態パラメータ

	健康成人 (n=8)	中等度 腎障害 <sup>a</sup> (n=11)	重症の 腎障害 <sup>b</sup> (n=3)	急性肝炎 (n=5)	肝硬変 (n=13)
定常状態での 最高血中濃度 ( $\mu$ g/L)	52±5	74±5	—	54±5	62±5
定常状態での 最低血中濃度 ( $\mu$ g/L)	11±1	32±4	—	19±3	22±3
全身クリアランス (L/hr)	14.2±1.4	7.8±0.6	5.0±1.2	11.9±1.1	10.8±1.2
半減期 (hr)	10.0±0.9	18.5±1.7	24.2±2.4	12.5±1	13.5±1.1

Mean±SEM

a: 平均クレアチンクリアランスは 28±5ml/min

b: クレアチンクリアランスは <5ml/min

注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.625～5mg である。

11. その他

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

## 1. 警告

## 〈慢性心不全〉

- 1.1 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。
- 1.2 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。[7.4、8.5-8.8、15.1.2 参照]

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕[11.1.1 参照]
- 2.2 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。〕
- 2.3 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。〕
- 2.4 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。〕
- 2.5 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。〕
- 2.6 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。〕
- 2.7 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。〕
- 2.8 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者 [7.1、9.1.9 参照]
- 2.9 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注意とその理由

設定されていない

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

## 〈効能共通〉

- 8.1 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。
- 8.2 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。[9.8 参照]
- 8.3 手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。
- 8.4 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。

## 〈慢性心不全〉

- 8.5 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。[1.2 参照]
- 8.6 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。[1.2 参照]
- 8.7 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。[1.2 参照]
- 8.8 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。[1.2、11.1.1 参照]
- 8.9 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。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1) 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 〈効能共通〉

## 9.1.1 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。

## 9.1.2 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

血糖値に注意すること。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。

## 9.1.3 甲状腺中毒症の患者

(1) 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。急に投与を中止すると、症状を悪化させることがある。

(2) 頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。

## 9.1.4 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。

## 9.1.5 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。

## 9.1.6 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。

## 9.1.7 異型狭心症の患者

症状を悪化させるおそれがある。

## 9.1.8 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。

## 9.1.9 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者

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。[2.8、7.1 参照]

## 〈頻脈性心房細動〉

## 9.1.10 心不全を合併する患者

心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。心不全の症状を悪化させる可能性がある。[11.1.1 参照]

## (2) 腎機能障害患者

## 9.2 腎機能障害患者

## 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

薬物の排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。

## (3) 肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

## 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

薬物の代謝が遅延し、作用が増強するおそれがある。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察すること。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

妊婦にβ遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、動物実験（ラット、ウサギ）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（安全域<sup>注</sup>：ラット胎児で58倍、ウサギ胎児で39倍、ラット新生児で19倍）。

注）本剤の最大臨床用量の5mgと動物試験における体表面積換算した無毒性量（体表面積換算に基づくヒト等価用量）との比較による。

## (6) 授乳婦

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

## (7) 小児等

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## (8) 高齢者

## 9.8 高齢者

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。

- ・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。
- ・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。
- ・休薬を要する場合は、徐々に減量する。[8.2 参照]

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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
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。	$\beta_2$ 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。 $\beta$ 遮断剤と併用している場合、クロニジンの中止により、 $\alpha$ 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

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全（高血圧症等の場合：頻度不明、慢性心不全の場合：7.0%）、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群（高血圧症等の場合：いずれも頻度不明、慢性心不全の場合：いずれも頻度不明）

[2.1、8.8、9.1.10、13.1 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動〉

	0.1～5%未満	頻度不明
循環器	徐脈、心胸比増大、低血圧、動悸、心室性期外収縮	房室ブロック、心房細動、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、ALT、ビリルビン、LDH、ALP、 $\gamma$ -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、CKの上昇	糖尿病増悪、血清脂質の上昇

注 1) 発現頻度は本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮及び頻脈性心房細動の国内臨床試験の結果をあわせて算出した。

〈慢性心不全〉			
	5%以上	0.1～5%未満	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（16.0%）、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、ALTの上昇	肝腫大、ビリルビン、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTPの上昇	
腎臓・泌尿器	尿酸、クレアチニンの上昇	BUNの上昇、尿糖、頻尿	
呼吸器	呼吸困難（11.0%）		気管支痙れん
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（10.0%）、浮腫（11.0%）、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の上昇、糖尿病増悪	悪寒

注 2) 発現頻度は慢性心不全の国内臨床試験より算出した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙れん等があらわれることがある。[11.1.1 参照]</p> <p>13.2 処置</p> <p>下記等の適切な処置を行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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シングを適用すること。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・気管支痙れん：イソプレナリン塩酸塩、<math>\beta_2</math>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。</li> </ul>
--

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>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ある。</p>
--

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

## 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1  $\beta$ 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。

15.1.2 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<sup>30)</sup>。 [1.2、7.4 参照]

## (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照
- (2) 安全性薬理試験  
該当資料なし
- (3) 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) 遺伝毒性試験  
該当資料なし
- (4) がん原性試験  
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験  
該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験  
該当資料なし
- (7) 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

有効期間：3年

## 3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

## 4. 取扱い上の注意

設定されていない

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

## 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：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：メトプロロール酒石酸塩、アテノロール等

## 7. 国際誕生年月日

不明

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「ZE」	2013年8月15日	22500AMX01632000	2013年12月13日	2013年12月13日
ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「ZE」	2013年7月22日	22500AMX01213000	2013年12月13日	2013年12月13日
ルーク錠 2.5 (旧販売名)	2001年3月8日	21300AMZ00172000	2001年7月6日	2001年7月6日
ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「ZE」	2013年7月22日	22500AMX01214000	2013年12月13日	2013年12月13日
ルーク錠 5 (旧販売名)	2001年3月8日	21300AMZ00171000	2001年7月6日	2001年7月6日

## 9. 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】

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。」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

## 【用法及び用量】

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。

## 10. 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

## 11. 再審査期間

該当しない

## 12. 投薬期間制限に関する情報

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。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「ZE」	2123016F3010	2123016F3053	122679901	622267901
ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「ZE」	2123016F1018	2123016F1140	113993802	621399302
ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「ZE」	2123016F2014	2123016F2227	113999002	621399902

## 14. 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) 池田正男 他: 基礎と臨床. 1989; 23 (3) : 981-989
- 2) (財) 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: 137
- 3) 社内資料: 加速試験 (錠 0.625mg)
- 4) 社内資料: 加速試験 (錠 2.5mg)
- 5) 社内資料: 加速試験 (錠 5mg)
- 6) 社内資料: 長期保存試験 (錠 2.5mg)
- 7) 社内資料: 長期保存試験 (錠 5mg)
- 8) 社内資料: 無包装状態における安定性試験 (錠 0.625mg)
- 9) 社内資料: 無包装状態における安定性試験 (錠 2.5mg)
- 10) 社内資料: 無包装状態における安定性試験 (錠 5mg)
- 11) 社内資料: 溶出試験 (錠 0.625mg)
- 12) 社内資料: 溶出試験 (錠 2.5mg)
- 13) 社内資料: 溶出試験 (錠 5mg)
- 14) Yamashita T, et al.: J Cardiol. 2013; 62 (1) : 50-57 (PMID: 23611172)
- 15) Manalan AS, et al.: Circ Res. 1981; 49 (2) : 326-336 (PMID: 6113900)
- 16) 田口 治 他: 循環器科. 1989; 25 (3) : 296-304
- 17) 加藤和三 他: 臨牀と研究. 1989; 66 (7) : 2285-2294
- 18) 加藤和三 他: 基礎と臨床. 1989; 23 (6) : 2395-2407
- 19) 杉本恒明 他: 新薬と臨牀. 1988; 37 (11) : 2033-2045
- 20) 第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI 2021. じほう; 2021: 568-569
- 21) 竹内一秀 他: 薬理と治療. 1985; 13 (10) : 5761-5793
- 22) 鈴木 伸 他: 基礎と臨床. 1988; 22 (16) : 5790-5798
- 23) 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠 0.625mg)
- 24) 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠 2.5mg)
- 25) 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠 5mg)
- 26) Leopold G: J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11) : S16-S20 (PMID: 2439789)
- 27) Bühring KU, et al.: J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11) : S21-S28 (PMID: 2439794)
- 28) Horikiri Y, et al.: J Pharm Sci. 1998; 87 (3) : 289-294 (PMID: 9523980)
- 29) Kirch W, et al.: Clin Pharmacokinet. 1987; 13 (2) : 110-117 (PMID: 2887325)
- 30) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書: ビソプロロールフマル酸塩 慢性心不全の追加
- 31) 社内資料: 粉碎後の安定性試験 (錠 0.625mg)
- 32) 社内資料: 粉碎後の安定性試験 (錠 2.5mg)
- 33) 社内資料: 粉碎後の安定性試験 (錠 5mg)
- 34) 社内資料: 懸濁及びチューブ通過性試験 (錠 0.625mg)
- 35) 社内資料: 懸濁及びチューブ通過性試験 (錠 2.5mg)
- 36) 社内資料: 懸濁及びチューブ通過性試験 (錠 5mg)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

海外での主な販売名は以下のとおりである。(2024年4月時点)

国名	販売名
ドイツ	CONCOR、CONCOR COR
フランス	DETENSIEL、CARDENSIEL
イギリス	CARDICOR
米国	Bisoprolol Fumarate Tablets USP, 5mg and 10mg

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

## 2. 海外における臨床支援情報

## 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類等）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、英国SmPC、オーストラリア分類とは異なる。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察すること。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

妊婦にβ遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、動物実験（ラット、ウサギ）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（安全域<sup>注</sup>：ラット胎児で58倍、ウサギ胎児で39倍、ラット新生児で19倍）。

注) 本剤の最大臨床用量の5mgと動物試験における体表面積換算した無毒性量（体表面積換算に基づくヒト等価用量）との比較による。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

出典	記載内容
米国添付文書 (2010年11月)	<p>Pregnancy Category C</p> <p>In rats, bisoprolol fumarate was not teratogenic at doses up to 150 mg/kg/day which is 375 and 77 times the MRHD on the basis of body weight and body surface area, respectively. Bisoprolol fumarate was fetotoxic (increased late resorptions) at 50 mg/kg/day and maternotoxic (decreased food intake and body weight gain) at 150 mg/kg/day. The fetotoxicity in rats occurred at 125 times the MRHD on a body weight basis and 26 times the MRHD on the basis of body surface area. The maternotoxicity occurred at 375 times the MRHD on a body weight basis and 77 times the MRHD on the basis of body surface area. In rabbits, bisoprolol fumarate was not teratogenic at doses up to 12.5 mg/kg/day, which is 31 and 12 times the MRHD based on body weight and body surface area, respectively, but was embryolethal (increased early resorptions) at 12.5 mg/kg/day.</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Zebeta (bisoprolol fumarate) should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>

英国SmPC (2020年11月)	<p><u>Pregnancy</u> Bisoprolol has pharmacological effects that may cause harmful effects on pregnancy and/or the fetus/newborn. In general, beta-adrenoceptor blockers reduce placental perfusion, which has been associated with growth retardation, intrauterine death, abortion or early labour. Adverse effects (e.g. hypoglycaemia and bradycardia) may occur in the fetus and newborn infant. If treatment with beta-adrenoceptor blockers is necessary, beta<sub>1</sub>-selective adrenoceptor blockers are preferable. Bisoprolol should not be used during pregnancy unless clearly necessary. If treatment with bisoprolol is considered necessary, the uteroplacental blood flow and the fetal growth should be monitored. In case of harmful effects on pregnancy or the fetus alternative treatment should be considered. The newborn infant must be closely monitored. Symptoms of hypoglycaemia and bradycardia are generally to be expected within the first 3 days.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is not known whether this drug is excreted in human milk. Therefore, breastfeeding is not recommended during administration of bisoprolol.</p>
----------------------	---

	分類
オーストラリア分類	C (2024年3月) ※

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

※ Prescribing medicines in pregnancy database (2024/4/3 アクセス)  
 <<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

#### 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSmPCとは異なる。

<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b>  <b>9.7 小児等</b>          小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

出典	記載内容
米国添付文書 (2010年11月)	PRECAUTIONS Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. DOSAGE AND ADMINISTRATION Pediatric Patients There is no pediatric experience with Zebeta.
英国SmPC (2020年11月)	Paediatric population There is no paediatric experience with bisoprolol, therefore its use cannot be recommended in paediatric patients.

## XIII. 備考

## 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて（その3）」  
（令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

## (1) 粉砕

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」<sup>31)</sup>

保存条件：30±2°C/75±5%RH、遮光・開放

試験項目	開始時	1週間	0.5箇月	1箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量 (%) (95.0~105.0)	100.7	-	99.8	98.8
類縁物質	適合	適合	適合	適合

保存条件：1000lx/成り行き温度/成り行き湿度、開放

試験項目	開始時	1週間	0.5箇月	1箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量 (%) (95.0~105.0)	100.7	-	100.2	97.8
類縁物質	適合	適合	適合	不適合

保存条件：成り行き温度/成り行き湿度/室内散乱光、開放

試験項目	開始時	1週間	0.5箇月	1箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量 (%) (95.0~105.0)	100.7	-	100.4	99.3
類縁物質	適合	適合	適合	適合

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」<sup>32)</sup>

保存条件：25±2°C/75±5%RH、遮光・開放

試験項目	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量 (%) (95.0~105.0)	99.9	99.7	98.8	100.1	99.4

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「ZE」<sup>33)</sup>

保存条件：25±2°C/75±5%RH、遮光・開放

試験項目	開始時	2週間	1箇月	2箇月	3箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量 (%) (95.0~105.0)	100.0	100.4	99.6	100.9	99.9

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（株）じほう」に準じて下記手順に従い実施した<sup>34)~36)</sup>。

## 1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

- ・ディスポリンジに錠剤1錠を入れる。
- ・55°Cに温めた水道水を20mL吸入する。
- ・5分間放置後ディスポリンジを手で90度15往復横転する。崩壊しない場合は、さらに5分

間放置後、同様の操作を行う。

- ・合計 10 分で崩壊懸濁しない場合は、錠剤 1 個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて粉碎後、上記と同様の操作を行う。

[通過性試験]

- ・得られた懸濁液を 8Fr. チューブの注入端より、約 2~3mL/sec の速度で注入する。

## 2) 試験結果

販売名	崩壊懸濁試験	通過性試験
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」	5 分間放置後、崩壊した	8Fr. チューブを通過した
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」	10 分間放置後、崩壊した	8Fr. チューブを通過した
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」	10 分放置後でも崩壊しなかつた。粉碎し同様に試験した結果、5 分放置後、崩壊した	8Fr. チューブを通過した

(n=3)

## 2. その他の関連資料

該当資料なし