2024 年 6 月改訂（第 19 版）

日本標準商品分類番号：872123

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「日医工」
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」

Bisoprolol Fumarate Tablets

剤形	素錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）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 錠中ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有 錠 2.5mg：1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 含有 錠 5mg：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 洋　名：Bisoprolol Fumarate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		錠 0.625mg	錠 2.5mg/錠 5mg
	製造販売承認	2013 年　8 月 15 日	2013 年　7 月 22 日
	薬価基準収載	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日
	販売開始	2013 年 12 月 13 日	2001 年　7 月　6 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社　お客様サポートセンター TEL：0120-517-215　　FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ　https://www.nichiiko.co.jp/		

本 IF は 2024 年 4 月改訂（第 2 版）の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（https://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IF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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF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．IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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．IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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

IF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。IF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IF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、IFを活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

1．開発の経緯……1
2．製品の治療学的特性……1
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
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項……2
6．RMP の概要……2

Ⅱ．名称に関する項目……3

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

Ⅲ．有効成分に関する項目……4

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、定量法……4

Ⅳ．製剤に関する項目……5

1．剤形……5
2．製剤の組成……5
3．添付溶解液の組成及び容量……6
4．力価……6
5．混入する可能性のある夾雑物……6
6．製剤の各種条件下における安定性……6
7．調製法及び溶解後の安定性……12
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）……12
9．溶出性……12
10．容器・包装……17
11．別途提供される資材類……17
12．その他……17

Ⅴ．治療に関する項目……18

1．効能又は効果……18
2．効能又は効果に関連する注意……18
3．用法及び用量……18
4．用法及び用量に関連する注意……19
5．臨床成績……19

Ⅵ．薬効薬理に関する項目……22

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……22
2．薬理作用……22

Ⅶ．薬物動態に関する項目……23

1．血中濃度の推移……23
2．薬物速度論的パラメータ……25
3．母集団（ポピュレーション）解析……25
4．吸収……26
5．分布……26
6．代謝……26
7．排泄……26
8．トランスポーターに関する情報……26
9．透析等による除去率……26
10．特定の背景を有する患者……27
11．その他……27

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目……28

1．警告内容とその理由……28
2．禁忌内容とその理由……28
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……29
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……29
5．重要な基本的注意とその理由……29
6．特定の背景を有する患者に関する注意……30
7．相互作用……32
8．副作用……34
9．臨床検査結果に及ぼす影響……35
10．過量投与……36
11．適用上の注意……36
12．その他の注意……36

Ⅸ．非臨床試験に関する項目……37

1．薬理試験……37
2．毒性試験……37

Ⅹ．管理的事項に関する項目……38

1．規制区分……38
2．有効期間……38
3．包装状態での貯法……38
4．取扱い上の注意点……38
5．患者向け資材……38

６．同一成分・同効薬 38
７．国際誕生年月日 38
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 38
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 38
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 39
11．再審査期間 39
12．投薬期間制限に関する情報 39
13．各種コード 39
14．保険給付上の注意 39

ＸＩ．文献 40

１．引用文献 40
２．その他の参考文献 40

ＸⅡ．参考資料 41

１．主な外国での発売状況 41
２．海外における臨床支援情報 42

ＸⅢ．備考 43

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 43
２．その他の関連資料 48

略 語 表

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
RRT	相対保持時間
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高血中濃度
T_{max}	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
SD	標準偏差
CI	信頼区間

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

本剤は、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アンタゴニスト製剤である。

ビソプロロールフマル酸塩製剤の「メインハーツ錠 2.5」及び「メインハーツ錠 5」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2001 年 3 月 15 日に承認を取得、2001 年 7 月 6 日に販売を開始した。（医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき承認申請）

「メインハーツ錠 2.5」及び「メインハーツ錠 5」は、2012 年 1 月 18 日に「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」の効能又は効果が追加された。その後、2013 年 9 月 3 日に「頻脈性心房細動」の効能又は効果、用法及び用量が追加された。

医療事故防止のため、2013 年 7 月 22 日に販売名を「メインハーツ錠 2.5」から「ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」」に、「メインハーツ錠 5」から「ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」」に変更の承認を得て、2013 年 12 月 13 日から販売した。

「ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、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、2013 年 8 月 15 日に承認を取得、2013 年 12 月 13 日に販売を開始した。（薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき承認申請）

２．製品の治療学的特性

（１）本剤は、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アンタゴニスト製剤である。
（２）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.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

（１）錠 0.625mg 及び錠 2.5mg の錠剤の直径が 6.0mm、錠 5mg の直径が 6.3mm の錠剤である。
（２）PTP シートは、ピッチコントロールを行い、1 錠ごとに成分名、含量を表示した。

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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「日医工」
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」

（２）洋名

Bisoprolol Fumarate Tablets

（３）名称の由来

一般名より

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）

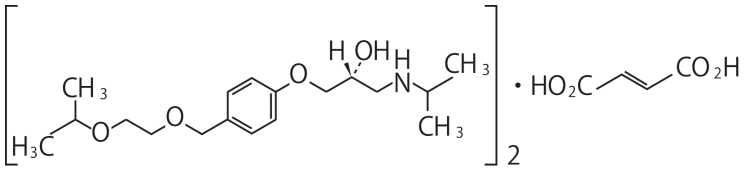
Bisoprolol Fumarate（JAN）

（３）ステム（stem）

アリールオキシアミノアルコール構造を持つアドレナリンβ受容体拮抗薬：-olol

３．構造式又は示性式

化学構造式：



及び鏡像異性体

４．分子式及び分子量

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

特になし

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。（無臭である）

（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

該当資料なし

（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

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

（１）確認試験法

１）紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

２）赤外吸収スペクトル測定法

臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

（２）定量法

過塩素酸による滴定

本品を酢酸に溶かし、過塩素酸で滴定する。（指示薬：クリスタルバイオレット試液）

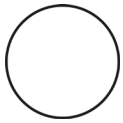
Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

素錠

（２）製剤の外観及び性状

販売名		ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」
剤形		割線入りの素錠	素錠	
色調		白色		
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径（mm）		6.0	6.0	6.3
厚さ（mm）		2.6	2.9	3.0
質量（mg）		80	90	100
本体コード		n 755 .625	n 753 2.5	n 754
包装コード		ⓝ755	ⓝ753	ⓝ754

（３）識別コード

（「Ⅳ．1．（2）製剤の外観及び性状」の項参照）

（４）製剤の物性

（「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」
有効成分	1 錠中 ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg	1 錠中 ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg	1 錠中 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	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度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	

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当資料なし

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)]

（１）加速試験

試験実施期間：2012/7/12～2013/1/30

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH

［最終包装形態：PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色の割線入りの素錠＞	BI0625-4 BI0625-5 BI0625-6	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （紫外可視吸光度測定法）	BI0625-4 BI0625-5 BI0625-6	適合	適合	適合	適合
製剤均一性　n=3 （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	BI0625-4 BI0625-5 BI0625-6	3.0～3.6 2.0～5.1 2.3～4.1	—	—	2.5～4.9 2.5～3.9 2.0～3.8
純度試験（HPLC）　n=3 ＜※1＞	BI0625-4 BI0625-5 BI0625-6	適合	適合	適合	適合
溶出性（%）　n=18 ＜30 分、85%以上＞	BI0625-4 BI0625-5 BI0625-6	96.4～ 99.7 97.9～101.2 96.2～100.7	96.3～101.0 96.2～102.2 95.8～101.4	95.9～ 99.8 96.8～100.8 96.2～ 99.3	96.6～100.2 96.7～101.4 95.4～ 99.7
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	BI0625-4 BI0625-5 BI0625-6	99.0 101.0 100.4	99.4 100.8 100.1	99.1 100.8 100.4	97.2 98.7 98.1

※1：RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 のピーク面積；1.0%以下、左記以外のピーク面積；0.2%以下、ビソプロロール以外のピークの合計面積；2.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

—：未実施

試験実施期間：2012/1/20～2012/7/20

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH

［最終包装形態：バラ包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状　n=3 ＜白色の割線入りの素錠＞	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	適合	適合	適合	適合
確認試験　n=3 （紫外可視吸光度測定法）	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性　n=3 （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	1.8～3.9 2.0～4.4 2.1～3.5	—	—	2.2～4.3 2.1～4.1 2.8～4.0
溶出性（%）　n=18 ＜30 分、85%以上＞	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	97.3～104.0 96.7～103.9 96.8～104.0	97.1～100.3 97.2～101.7 94.1～100.9	95.3～102.5 97.2～100.7 96.1～101.4	96.4～100.9 95.0～100.5 95.5～101.1
含量（%）※　n=3 ＜95.0～105.0%＞	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	98.8～100.4 99.7～101.0 99.2～101.1	99.5～100.7 100.5～101.1 100.1～101.3	100.4～101.2 100.9～101.7 101.0～102.0	98.6～98.8 99.4～99.6 99.2～99.9

※：表示量に対する含有率（%）
—：未実施

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH

［最終包装形態：PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状 ＜白色の素錠＞	KK1801 KK1901 KK2001	適合	適合	適合	適合
確認試験 （紫外可視吸光度測定法）	KK1801 KK1901 KK2001	適合	—	—	適合
製剤均一性（%） （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	KK1801 KK1901 KK2001	3.0 1.9 2.2	—	—	5.6 3.8 2.9
溶出性（%） ＜30 分、85%以上＞	KK1801 KK1901 KK2001	98.4～102.6 99.7～102.3 98.5～102.6	95.2～98.2 94.0～100.7 93.7～99.5	94.3～96.5 92.2～95.3 90.9～93.7	92.9～94.7 91.6～93.8 91.6～97.7
含量（%）※ ＜95.0～105.0%＞	KK1801 KK1901 KK2001	98.3 100.3 99.0	97.2 97.9 98.1	97.5 98.3 99.0	98.0 98.1 98.0

※：表示量に対する含有率（%）
—：未実施

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH

［最終包装形態：バラ包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状 ＜白色の素錠＞	BIS25T-1 BIS25T-2 BIS25T-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 （紫外可視吸光度測定法）	BIS25T-1 BIS25T-2 BIS25T-3	適合	適合	適合	適合
崩壊試験（分） ＜30 分以内＞	BIS25T-1 BIS25T-2 BIS25T-3	4～6 4～6 4～6	3～6 3～6 4～6	4～6 4～6 4～6	3～6 4～6 4～6
含量（%）※ ＜95.0～105.0%＞	BIS25T-1 BIS25T-2 BIS25T-3	98.7～102.9 100.0～100.7 99.6～100.2	101.3～101.9 100.1～100.5 99.7～101.2	100.3～102.9 98.5～99.5 98.8～99.2	101.1～102.1 99.7～101.0 98.8～100.6

※：表示量に対する含有率（%）

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH

［最終包装形態：PTP 包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状 ＜白色の素錠＞	CP1901 CP2001	適合	適合	適合	適合
確認試験 （紫外可視吸光度測定法）	CP1901 CP2001	適合	—	—	適合
製剤均一性（%） （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	CP1901 CP2001	6.4 3.0	—	—	4.2 2.4
溶出性（%） ＜30 分、85%以上＞	CP1901 CP2001	94.9～99.7 95.8～99.9	95.2～97.8 95.3～99.3	93.3～99.2 95.7～99.6	98.0～100.3 97.2～100.8
含量（%）※ ＜95.0～105.0%＞	CP1901 CP2001	100.5 100.3	99.6 99.8	98.7 98.9	98.0 98.0

※：表示量に対する含有率（%）
—：未実施

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」　加速試験　40℃・75%RH［最終包装形態：バラ包装］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	3 ヵ月	6 ヵ月
性状 ＜白色の素錠＞	CP2002 JK0202 KK2202	適合	適合	適合	適合
確認試験 （紫外可視吸光度測定法）	CP2002 JK0202 KK2202	適合	―	―	適合
製剤均一性（%） （含量均一性試験） ＜15.0%以下＞	CP2002 JK0202 KK2202	3.0 1.6 2.9	―	―	3.9 2.8 1.7
溶出性（%） ＜30 分、85%以上＞	CP2002 JK0202 KK2202	95.8～99.9 100.3～102.3 99.1～100.1	94.9～96.6 94.6～95.5 93.2～94.9	95.5～98.2 93.7～95.2 92.1～94.6	98.0～102.1 93.5～94.6 93.1～94.6
含量（%）※ ＜95.0～105.0%＞	CP2002 JK0202 KK2202	100.3 99.5 98.8	99.0 98.2 98.1	99.8 98.8 98.7	98.5 98.7 98.0

※：表示量に対する含有率（%）
―：未実施

（2）無包装状態の安定性

試験実施期間：2013/6/20～2013/10/31

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」　無包装　50℃［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間		
		開始時	1 ヵ月	2 ヵ月
性状　n=5 ＜白色の割線入りの素錠＞	025031	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	025031	適合	適合	**不適合**
溶出性（%）n=6 ＜30 分、85%以上＞	025031	99.0～102.8	97.8～100.2	96.4～103.9
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	025031	100.1～101.3	98.6～99.7	96.9～98.0
（参考値） 硬度（N）n=10	025031	30.5～41.0	37.0～44.5	37.0～44.0

※1：RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 の類縁物質；1.0%以下、左記以外の類縁物質；0.2%以下、総類縁物質；2.5%以下　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」　無包装　30℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=5 ＜白色の割線入りの素錠＞	025031	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	025031	適合	適合	適合	**不適合**
溶出性（%）n=6 ＜30 分、85%以上＞	025031	99.0～102.8	96.4～99.8	99.1～102.7	98.7～101.6
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	025031	100.1～101.3	100.1～101.3	99.1～99.9	97.8～98.9
（参考値） 硬度（N）n=10	025031	30.5～41.0	16.5～20.0	16.5～21.5	18.0～21.0

※1：RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 の類縁物質；1.0%以下、左記以外の類縁物質；0.2%以下、総類縁物質；2.5%以下　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」　無包装　室温、曝光［D65 光源（1000Lx）、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx･hr	80 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状　n=5 ＜白色の割線入りの素錠＞	025031	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	025031	適合	適合	適合	**不適合**
溶出性（%）n=6 ＜30 分、85%以上＞	025031	99.0～102.8	98.2～100.8	98.5～101.3	98.5～100.9
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	025031	100.1～101.3	100.2～101.7	99.4～100.2	98.3～98.6
（参考値） 硬度（N）n=10	025031	30.5～41.0	25.0～29.5	25.0～30.5	22.0～32.5

※1：RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 の類縁物質；1.0%以下、左記以外の類縁物質；0.2%以下、総類縁物質；2.5%以下　※2：表示量に対する含有率（%）
規格外：太字

試験実施期間：2018/4/23～2018/7/25

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜白色の素錠＞	DV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性（%）n=6 ＜30 分、85%以上＞	DV0100	97.9～ 101.1	98.2～101.1	97.4～ 100.2	96.1～99.3	95.3～98.4
含量（%）※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0100	98.87～ 9.22	98.54～ 99.09	97.09～ 8.53	98.20～ 8.58	97.72～ 8.23
（参考値） 硬度（N）n=10	DV0100	68～80	80～96	84～93	77～88	70～80

※：表示量に対する含有率（%）

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」　無包装 25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜白色の素錠＞	DV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性（%）n=6 ＜30 分、85%以上＞	DV0100	97.9～ 101.1	98.4～100.3	97.2～99.3	95.7～98.3	95.8～99.9
含量（%）※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0100	98.87～ 9.22	99.25～ 99.57	97.69～ 8.22	98.68～ 9.00	98.32～ 8.65
（参考値） 硬度（N）n=10	DV0100	68～80	54～61	51～60	62～70	57～67

※：表示量に対する含有率（%）

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」　無包装　室温、曝光

［D65 光源（約 1600Lx）、シャーレをラップで覆う］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx･hr	60 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状　n=10 ＜白色の素錠＞	DV0100	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性（%）n=6 ＜30 分、85%以上＞	DV0100	97.9～101.1	98.5～100.7	97.4～100.0	98.1～100.0
含量（%）※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0100	98.87～99.22	98.20～98.57	98.81～99.04	97.98～98.61
（参考値） 硬度（N）n=10	DV0100	68～80	64～78	66～82	70～80

※：表示量に対する含有率（%）

試験実施期間：2008/5/26～2008/9/19

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」　無包装　40℃［遮光、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜白色の素錠＞	KD2001	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性（%）n=6 ＜30 分、85%以上＞	KD2001	105.7～ 08.5	101.2～ 104.3	100.9～ 05.3	102.0～ 06.1	103.3～ 05.0
含量（%）※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	KD2001	101.2～ 02.3	101.3～ 101.5	100.6～ 01.0	96.9～98.0	98.1～98.7
（参考値） 硬度（N）n=10	KD2001	44～55	45～55	47～56	45～54	47～54

※：表示量に対する含有率（%）

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」　無包装　25℃・75%RH［遮光、開放］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10 ＜白色の素錠＞	KD2001	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性（%）n=6 ＜30 分、85%以上＞	KD2001	105.7～ 08.5	101.9～ 104.5	100.8～ 03.8	101.1～ 105.5	103.2～ 06.0
含量（%）※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	KD2001	101.2～ 02.3	101.2～ 101.8	100.8～ 01.7	98.2～98.7	98.4～98.8
（参考値） 硬度（N）n=10	KD2001	44～55	40～55	50～62	51～59	49～57

※：表示量に対する含有率（%）

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」　無包装　室温（25～30℃）、曝光

［D65 光源、気密容器］

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx･hr	80 万 Lx･hr	120 万 Lx･hr
性状　n=10 ＜白色の素錠＞	KD2001	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
溶出性（%）n=6 ＜30 分、85%以上＞	KD2001	105.7～108.5	100.1～103.5	100.4 ～103.5	101.1～104.2
含量（%）※ n=3 ＜95.0～105.0%＞	KD2001	101.2～102.3	97.8～98.7	97.8～97.9	97.2～97.6
（参考値） 硬度（N）n=10	KD2001	44～55	44～53	46～53	45～53

※：表示量に対する含有率（%）

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（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

（１）溶出規格

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」及びビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」は、日本薬局方医薬品各条に定められたビソプロロールフマル酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

（試験液に溶出試験 第 2 液 900mL を用い、パドル法により、50rpm で試験を行う。）

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
0.625mg、2.5mg、5mg	30 分	85%以上

（２）溶出試験[2)]

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」〉

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 号別添）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品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。

・pH3.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品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。

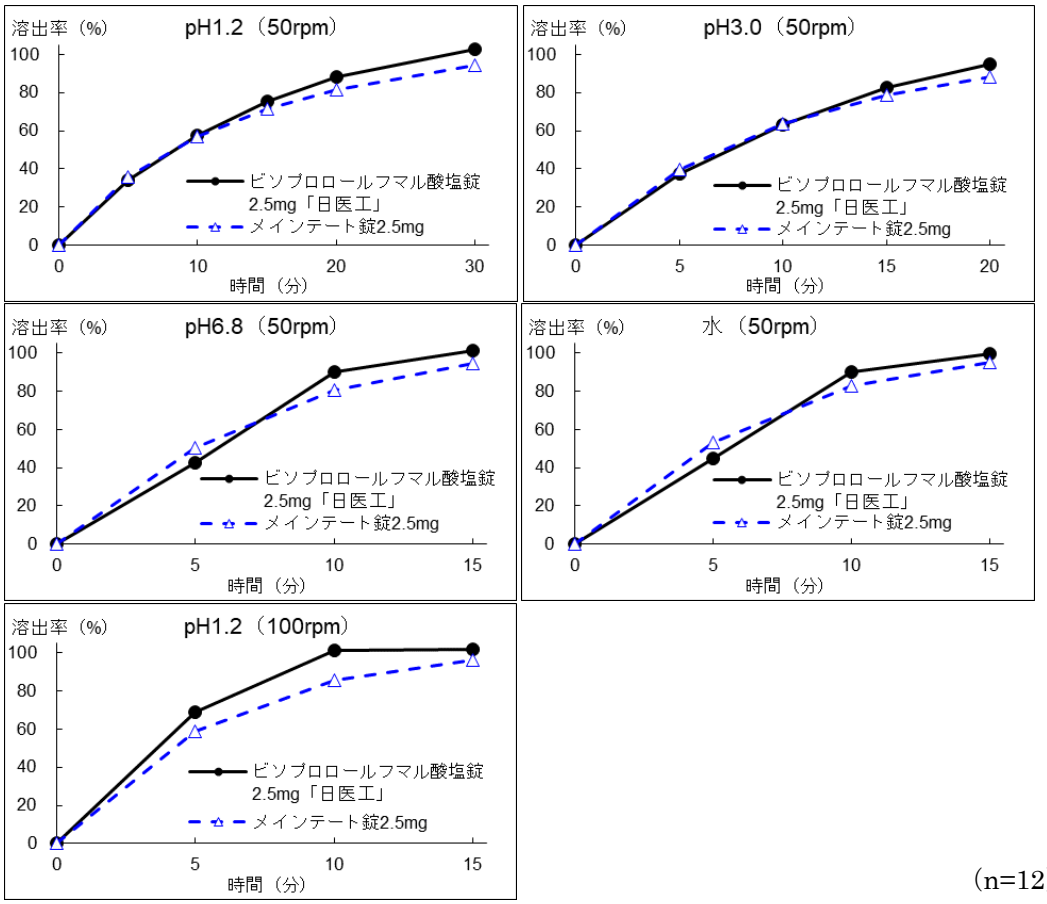
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

・pH1.2（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（メインテート錠 2.5mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」〉

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 号別添）

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品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。

・pH3.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

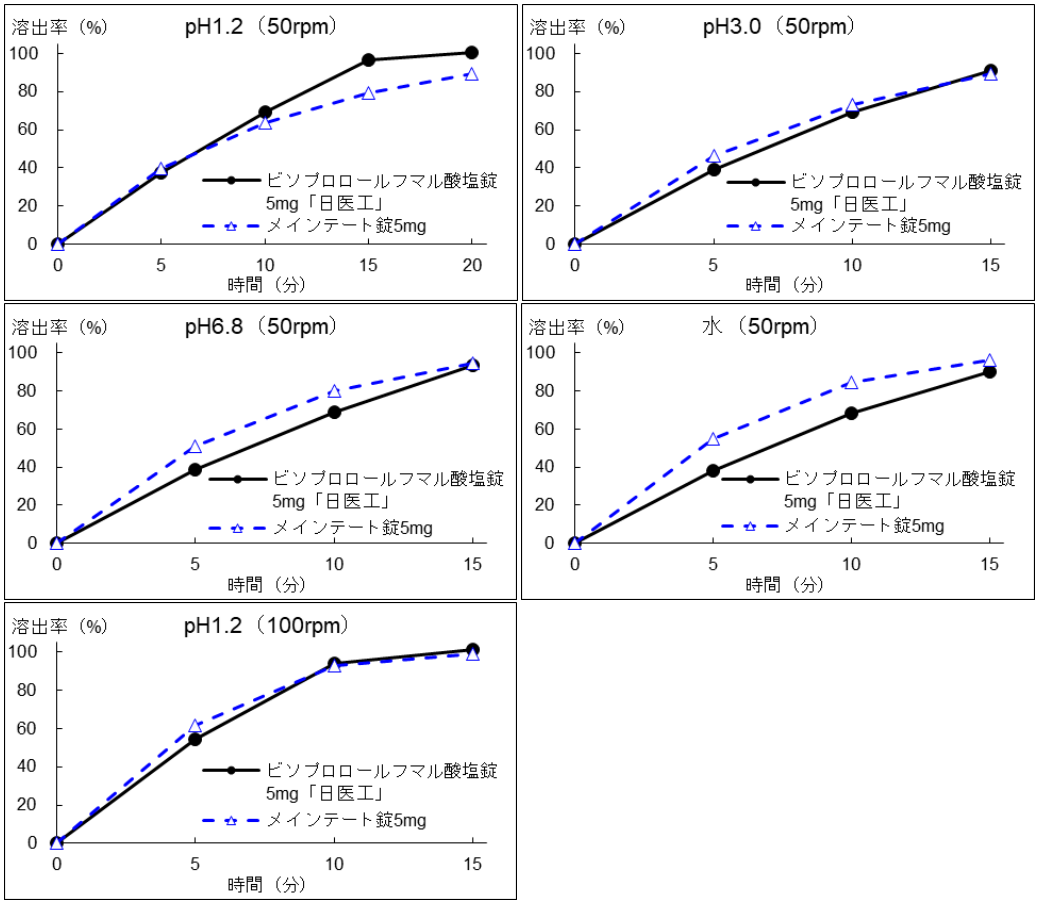
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

・pH1.2（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（メインテート錠 5mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

（溶出曲線）



（n=12）

（3）含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験[3)]

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」〉

「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 0.625mg「日医工」は、標準製剤（ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」）と溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方　溶出試験法　パドル法

回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH3.0、pH6.8、水）、100rpm（pH1.2）

［判定］

・pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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。

・pH3.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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。

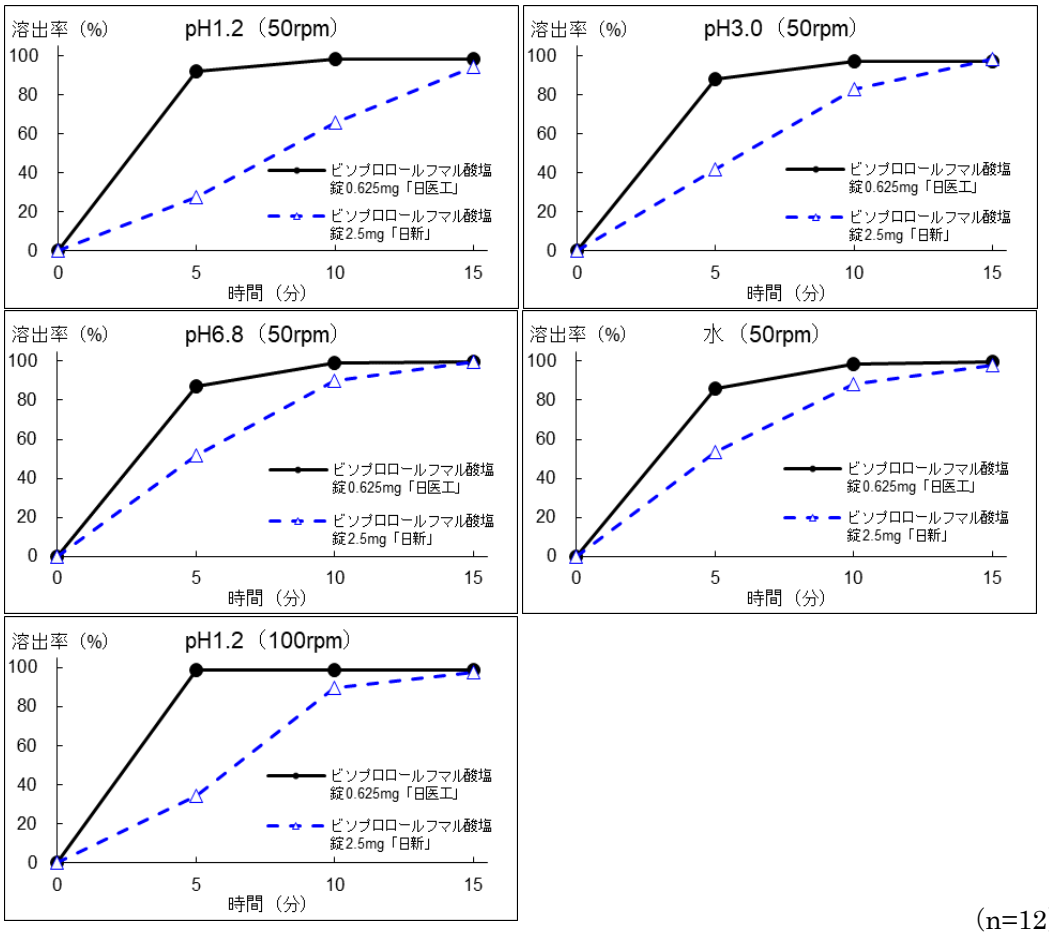
・pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

・水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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。

・pH1.2（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点（15 分）における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±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。

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」の溶出挙動を標準製剤（ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」）と比較した結果、全ての試験液において「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」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

（溶出曲線）


溶出率（%）
pH1.2（50rpm）
pH3.0（50rpm）
pH6.8（50rpm）
水（50rpm）
pH1.2（100rpm）
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
時間（分）
ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「日医工」
ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「日新」

（n=12）

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

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」〉

100 錠［10 錠×10；PTP：乾燥剤入り］

500 錠［プラスチックボトル；バラ：乾燥剤入り］

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」〉

100 錠［10 錠×10；PTP］

500 錠［10 錠×50；PTP］

500 錠［アルミ袋；バラ］

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」〉

100 錠［10 錠×10；PTP］

500 錠［10 錠×50；PTP］

500 錠［アルミ袋；バラ］

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

販売名	PTP 包装	バラ包装
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー：ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルム	容器：ポリエチレン
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー：アルミニウム・ポリエチレン複合フィルム	袋：アルミニウム・ポリエチレン複合フィルム
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」		

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

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、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。［2.8、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。

（解説）

7.1. 褐色細胞腫は、副腎髄質細胞あるいは髄外クロム親和性細胞から発生した腫瘍で、カテコールアミンを大量に含有しかつ分泌するものである。すなわち、褐色細胞腫は大量のカテコールアミンによってひきおこされ、症状を示すものである。

未治療の褐色細胞腫に対してβ遮断薬を単独使用すると急激に血圧が上昇する可能性があるので使用しない。必ずα遮断薬によって初期治療をおこなってからβ遮断遮断薬を追加する。β遮断薬による治療開始後も、つねにα遮断薬を併用する[4)]。

7.2. 慢性心不全の患者では、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に使用する場合と比べて、低用量から投与開始し、段階的に時間をかけて増量する必要があるため、慢性心不全を合併している患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。

7.3 頻脈性心房細動の患者では、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使用する場合と比べて、低用量から投与開始する必要があるため、頻脈性心房細動を合併している患者では、頻脈性心房細動の用法・用量に留意すること。

7.4

1）慢性心不全患者を対象とした臨床試験において、承認用法・用量とは異なる用量調節法では、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」においてプラセボに対する優越性は示されなかったことから、承認用法・用量に従って投与開始量及び維持量を設定すること。

2）投与初期及び増量時における観察、忍容性の確認に注意すること。

3）投与初期及び増量時において、心不全・体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）、低血圧、めまい、高度な徐脈が発現した場合、適切な処置をすること。

4）本剤を中止する場合、急に投与を中止すると心不全が一過性に悪化するおそれがあるので、徐々に減量し中止すること。長期間投与されていたβ遮断薬を急に中止すると、離脱症状として狭心症・心筋梗塞、不整脈などが誘発されることがある。また、一過性に血圧が上昇する[4)]。

7.5 本剤を安全に使用するため、休薬後、投与を再開する場合でも投与開始時と同様に、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

該当資料なし

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

〈頻脈性心房細動〉

17.1.1 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 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 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 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 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[5)]。

①24 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）

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

選択的β_1受容体遮断薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

選択性が高いβ_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[6)]。

（２）薬効を裏付ける試験成績

18.2 β_1受容体選択性

18.2.1 β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β_1受容体（イヌ心室筋）に対する親和性はβ_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β_1選択性が高かった[7)]。

18.2.2 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[8)]。

18.3 降圧作用

18.3.1 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[9)]。

18.3.2 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[9)]。

18.4 抗狭心症作用

18.4.1 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[10)]。

18.4.2 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[11)]。

18.5 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、心拍数の減少とともに、期外収縮数の減少が認められた[12)]。

（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

16.1.1 単回投与

健康成人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 時間で最高血漿中濃度に達し、半減期は 9 時間であった[6)]。

16.1.2 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[13)]。

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 5mg1 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[14)]。

注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.625～5mg である。

16.1.3 生物学的同等性試験

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」〉

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）

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」は、ヒト生物学的同等性試験においてメインテート錠 2.5mg との同等性が示されたビソプロロールフマル酸塩 2.5mg を含有する製剤を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判定され、生物学的に同等とみなされた[3)]。

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」〉

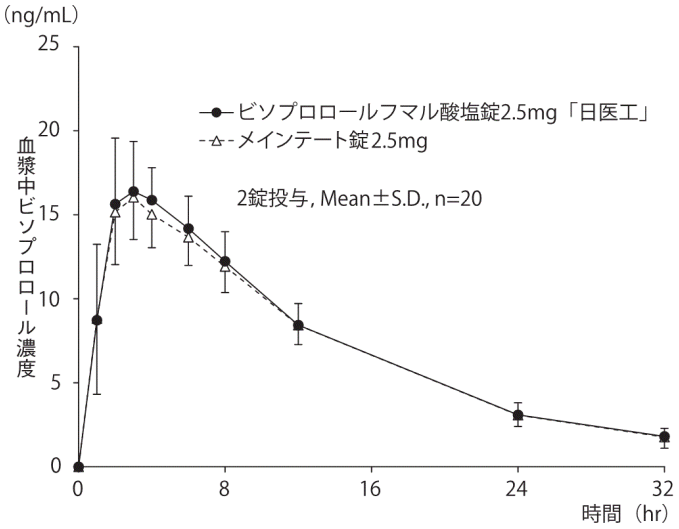
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日　医薬審第 487 号別添）

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」及びメインテート錠 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ビソプロロール濃度を測定し、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、log（0.8）～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[15)]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to32}$ (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「日医工」	235.24±34.95	17.06±2.77	3.05±1.05	8.82±1.27
メインテート錠 2.5mg	230.95±29.83	16.55±2.43	3.00±0.79	8.91±1.63

（2 錠投与, Mean±S.D., n=20）



血漿中薬物濃度推移

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。

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」〉

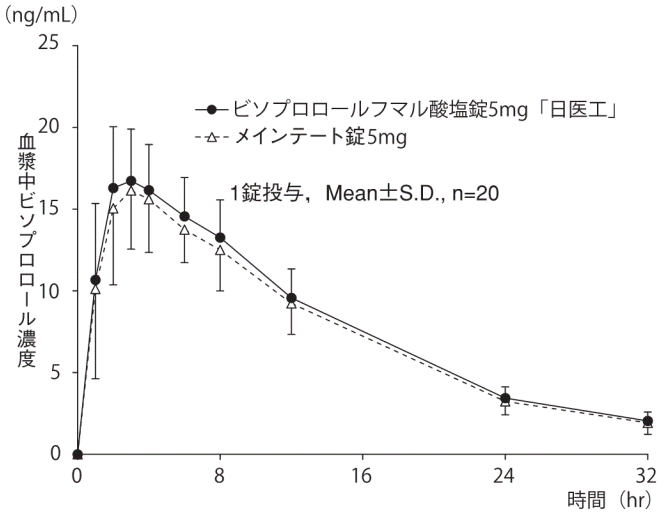
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日　医薬審第 487 号別添）

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」及びメインテート錠 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ビソプロロール濃度を測定し、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、log（0.8）～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[16]。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\to32}$ (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「日医工」	255.93±41.99	17.39±3.15	2.80±0.70	8.95±1.25
メインテート 5mg	243.65±43.81	16.96±3.23	3.00±1.08	8.97±1.74

（1 錠投与, Mean±S.D., n=20）



血漿中薬物濃度推移

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。

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

１）食事の影響

16.2.2 食事の影響

健康成人6例にビソプロロールフマル酸塩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[17)、18)]（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

16.2.1 バイオアベイラビリティ

88%[17]（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

該当資料なし

（６）血漿蛋白結合率

ヒト血清蛋白に対する結合率は 26～33%であった[19]（限外ろ過法、in vitro）。

６．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（CYP 等）の分子種、寄与率

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。ビソプロロールは、CYP2D6 と CYP3A4 に代謝される[17)、20]。

（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 ^{14}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[17]。

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

16.6.1 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[21)]（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[a]（n=11）	重症の腎障害[b]（n=3）	急性肝炎（n=5）	肝硬変（n=11）
定常状態での最高血中濃度（μg/L）	52±5	74±5	－	54±5	62±5
定常状態での最低血中濃度（μg/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：平均クレアチニンクリアランスは 28±5ml/min

b：クレアチニンクリアランスは＜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]

（解説）

1.1. 本剤を慢性心不全に使用する場合、低用量から患者の忍容性を確認しながら増量する必要があり、慢性心不全についての十分な経験を持つ医師のもとで使用されることが必要である。

1.2. 本剤を慢性心不全に使用する場合、投与初期及び増量時に心不全が悪化することがあるので、慎重に用量調節を行うことが必要である。

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。］

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

（解説）

2.1 本剤は、刺激伝導系のβ受容体を遮断するので症状を悪化させるおそれがあるため。

2.2 血液の pH 低下により、生体でのカテコールアミン反応性は低下し、また心収縮力の抑制等の心血管系に対する直接作用もみられるようになる。したがって本剤の投与により心収縮力の抑制が増強されるおそれがあるため。

2.3 本剤は、心収縮力抑制作用があるので、原疾患の悪化を防ぐため。

2.4 右心不全は右室のポンプ機能の低下から、静脈系への血液の滞留が考えられる。本剤の投与により心拍出量が抑制されるので症状が一層悪化するおそれがあるため。

2.5 極めて重篤な心不全患者であり、本剤の心収縮力抑制作用が、心不全のさらなる悪化を誘発するおそれがあるため。

2.6 病態が極めて不安定な心不全の急性増悪期であり、本剤の心収縮力抑制作用が、心不全のさらなる悪化を誘発するおそれがあるため。

2.7 本剤は、末梢血管の拡張抑制作用があるので、原疾患の悪化を防ぐため。

2.8 未治療の褐色細胞腫の患者に使用すると、急激に血圧が上昇するおそれがあるため。

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。

（解説）

8.1 本剤は、心拍数減少、心収縮力の抑制、血圧の低下作用があることから、心機能検査を定期的に行うことによって、投与中の徐脈あるいは過度の血圧低下を早期に発見し、適切な処置をとるため。

8.2 類似化合物であるプロプラノロール塩酸塩の長期投与により、受容体の upregulation が生じたため、急な投与中止により交感神経興奮状態が過度に発現し、頻脈や心筋梗塞となった報告があったため。

8.3 手術時は麻酔により交感神経活性が低下している。β遮断剤により活性がさらに低下し、心機能が抑制されることを防ぐため。

8.5 本剤を慢性心不全患者に投与する場合、投与初期及び増量時に心不全が悪化する場合があり、入院下で投与することが望ましい。

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、気管支痙れん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］

（解説）

9.1.1 本剤はβ1選択性β遮断剤であるため、通常用量ではほとんど問題とならないが、気管支筋にもわずかながらβ1受容体があるため。

9.1.2 本剤はβ1選択性β遮断剤であるため、通常用量ではほとんど問題とならないが、β2受容体作用を介するグリコーゲン分解に拮抗する可能性があるため。

9.1.3 甲状腺中毒症患者の症状として、交感神経系の刺激によると考えられる頻脈が見られるが、β遮断剤の投与により原疾患の改善が見られない場合でも頻脈等の症状はマスクする。したがって、このような患者への投与に際しては、甲状腺機能の観察等を行い、原疾患の悪化に留意する必要があるため。

9.1.4 本剤はβ1選択性β遮断剤であるため、通常用量ではほとんど問題にならないが、β2受容体作用を介する末梢血管拡張に拮抗する可能性があるため。

9.1.5 本剤は心刺激伝導系のβ受容体を遮断するので、症状を悪化させるおそれがあるため。

9.1.6 血圧を更に低下させるおそれがあるため。

9.1.7 β遮断薬の投与により、冠動脈を収縮させるおそれがあるため。

9.1.8 β遮断剤の投与により、乾癬の悪化及び再発の報告があるため[22)]。

（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。

（解説）

重篤な腎機能障害においては、血中濃度の上昇のおそれがある。

（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。

（解説）

重篤な肝機能障害においては、血中濃度の上昇のおそれがある。

（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[注)]：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］

（解説）

高齢者は、交感神経系の機能が低下していることもあり、臨床作用が強くあらわれる場合がある。

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。	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。

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。

（解説）

・交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤（レセルピン等）

交感神経抑制作用の相加的増強により、過度の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）があらわれると考えられる。

・血糖降下剤（インスリン製剤等）

肝臓でのグリコーゲン分解は、β_2受容体遮断により抑制される。このため、β遮断剤を投与していると低血糖状態になりやすくなる。また低血糖時に分泌されるエピネフリンにより生じる低血糖症状（頻脈、振戦や発汗等）をマスクし、より重篤な低血糖症状に移行させたり、血糖上昇作用を抑制し低血糖からの回復を遅らせるおそれがある[23]。

・Ca 拮抗剤（ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等）

機序は相加的な陰性変力作用の増強、房室伝導遅延作用の増強、血圧低下作用の増強が考えられる。高血圧、狭心症の治療に相加・相乗効果をねらって併用されることがある。ただし、併用により過剰な心筋収縮力低下や重篤な低血圧を起こすことがあるので、心機能、血圧の低下に注意する必要がある。もし過剰な作用が起こったら、いずれかの薬剤の投与を中止する必要がある[24]。

・ジギタリス製剤（ジゴキシン、メチルジゴキシン）

ジギタリス製剤は、心収縮力を増大し、心拍出量を増加する強心作用とともに、刺激伝導速度を抑制することによる徐脈作用を有する。このため、β遮断剤を併用することにより、過度の房室伝導時間の延長を来たし、房室ブロック等が起こる可能性が考えられる。

・クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩

明らかにされていないが、次のように考えられている。クロニジンはα_2-受容体に選択的に作用してノルエピネフリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中ノルエピネフリンの上昇が起こる。β-遮断剤併用時は、さらに上昇したノルエピネフリンの作用のうちβ-作用が遮断されてα-作用だけが残り、これによる急激な血圧の上昇が発現する。クロニジンの急激な中止は行わない。中止する場合は 7 日以上かけてクロニジンを徐々に減量する。両薬剤を中止するときはまずβ-遮断剤を中止し、2～3 日後からクロニジンを徐々に中止していく[25]。

・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）及びクラスⅢ抗不整脈剤（アミオダロン塩酸塩）
それぞれの作用の増強を期待して併用されるが、過度の心抑制が出現しうるため慎重におこなうべきである[26)]。

・非ステロイド性抗炎症剤（インドメタシン等）
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・遊離を阻害するため、降圧薬の効果を減弱させる可能性がある[26)]。

・降圧作用を有する薬剤（降圧剤、硝酸剤）
相加的な血圧降下作用が考えられる。

・フィンゴリモド塩酸塩
両剤とも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］

（解説）

・心不全
β遮断剤は、陰性変力作用・陰性変時作用があり、うっ血性心不全を誘発する、又は増悪させる危険性がある。急性心不全および慢性心不全の急性増悪時には禁忌である。また、肺高血圧を伴う右心不全に対しても禁忌である[27)]。

・完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群
β遮断剤は、陰性変時作用をもち、心拍数を減少させる。このため、徐脈を呈することがある。重篤な場合は30拍/分以下の高度徐脈やⅡ～Ⅲ度房室ブロックとなることもあるので十分に注意する。また、高度徐脈、洞不全症候群、洞房ブロック、Ⅱ～Ⅲ度房室ブロックに対しては禁忌である。

（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、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、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、γ-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

13.過量投与

13.1 症状

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］

13.2 処置

下記等の適切な処置を行うこと。

- 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。
- 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。
- 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。
- 気管支痙れん：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。

11. 適用上の注意

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

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 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。

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[28)]。［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	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」 ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」 ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	処方箋医薬品注1）
有効成分	ビソプロロールフマル酸塩	劇薬注2）

注 1）注意－医師等の処方箋により使用すること

注 2）1 錠中ビソプロロールとして 4.25mg を含有するものは除かれる。

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意点

20.取扱い上の注意

〈錠 0.625mg〉

20.1 PTP 包装品はアルミピロー開封後、湿気を避けて保存すること。

20.2 バラ包装品は使用後、プラスチックボトルの蓋をしっかり閉めて保存すること。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

６．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

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

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」〉

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「日医工」	2013 年 8 月 15 日	22500AMX01720000	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「日医工」〉

履歴	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
販売開始	メインハーツ錠 2.5	2001 年 3 月 15 日	21300AMZ00268000	2001 年 7 月 6 日	2001 年 7 月 6 日
販売名変更	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	2013 年 7 月 22 日	22500AMX01295000	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 5mg「日医工」〉

履歴	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
販売開始	メインハーツ錠 5	2001 年 3 月 15 日	21300AMZ00269000	2001 年 7 月 6 日	2001 年 7 月 6 日
販売名変更	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	2013 年 7 月 22 日	22500AMX01296000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 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

＜効能又は効果、用法及び用量追加＞

追加年月日：2012 年 1 月 18 日

販売名：メインハーツ錠 2.5、メインハーツ錠 5

内容：「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」の効能又は効果、用法及び用量を追加

＜効能又は効果、用法及び用量追加＞

追加年月日：2013 年 9 月 3 日

販売名：ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」、ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」

内容：「頻脈性心房細動」の効能又は効果、用法及び用量を追加

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「日医工」	2123016F3010	2123016F3088	122710901	622271001
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	2123016F1018	2123016F1131	113996902	621399602
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	2123016F2014	2123016F2219	114005702	621400502

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) 社内資料：安定性試験
2) 社内資料：溶出試験
3) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 0.625mg）
4) 荻原俊男　他編：β遮断薬のすべて第 3 版、先端医学社 2009；370-373
5) Yamashita T., et al.：J. Cardiol. 2013；62（1）：50-57（PMID: 23611172）
6) 第十八改正日本薬局方解説書 廣川書店 2021；C4277-C4281
7) Manalan A. S., et al.：Circ. Res. 1981；49（2）：326-336（PMID: 6113900）
8) 田口治　他：循環器科. 1989；25（3）：296-304
9) 池田正男　他：基礎と臨床. 1989；23（3）：981-989
10) 加藤和三　他：臨牀と研究. 1989；66（7）：2285-2294
11) 加藤和三　他：基礎と臨床. 1989；23（6）：2395-2407
12) 杉本恒明　他：新薬と臨牀. 1988；37（11）：2033-2045
13) 竹内一秀　他：薬理と治療. 1985；13（10）：5761-5793
14) 鈴木伸　他：基礎と臨床. 1988；22（16）：5790-5798
15) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 2.5mg）
16) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 5mg）
17) Leopold G.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986；8（Suppl. 11）：S16-S20（PMID: 2439789）
18) Leopold G., et al.：J. Clin. Pharmacol. 1986；26（8）：616-621（PMID：2878941）
19) Bühring K. U., et al.：J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986；8（Suppl. 11）：S21-S28
20) Horikiri Y., et al.：J. Pharm. Sci. 1998；87（3）：289-294（PMID: 9523980）
21) Kirch W., et al.：Clin. Pharmacokinet. 1987；13（2）：110-117（PMID: 2887325）
22) Heng, M.C.Y. et al.：Int. J. Dermatol. 1988；27(9)：619-627（PMID: 2906634）
23) 堀　美智子　監：医薬品相互作用ハンドブック改訂 2 版、じほう 2002；48-48
24) 堀　美智子　監：医薬品相互作用ハンドブック改訂 2 版、じほう 2002；335-335
25) 堀　美智子　監：医薬品相互作用ハンドブック改訂 2 版、じほう 2002；108-108
26) 荻原俊男　他編：β遮断薬のすべて第 3 版、先端医学社 2009；374-377
27) 荻原俊男　他編：β遮断薬のすべて第 3 版、先端医学社 2009；370-373
28) 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

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

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
○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	〈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。

＜DailyMed（USA）、2024 年 6 月検索＞

国　名	米国
会社名	Alembic Labs LLC
販売名	BISOPROLOL FUMARATE tablet, film coated
剤形・規格	tablet, film coated：5mg、10mg

INDICATIONS AND USAGE

BISOPROLOL FUMARATE is indicated in the management of hypertension. It may be used alone or in combination with other antihypertensive agents.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The dose of BISOPROLOL FUMARATE must be individualized to the needs of the patient. The usual starting dose is 5 mg once daily. In some patients, 2.5 mg may be an appropriate starting dose. If the antihypertensive effect of 5 mg is inadequate, the dose may be increased to 10 mg and then, if necessary, to 20 mg once daily.

Patients with Renal or Hepatic Impairment
In patients with hepatic impairment (hepatitis or cirrhosis) or renal dysfunction (creatinine clearance less than 40 mL/min), the initial daily dose should be 2.5 mg and caution should be used in dose-titration. Since limited data suggest that bisoprolol fumarate is not dialyzable, drug replacement is not necessary in patients undergoing dialysis.

Geriatric Patients
It is not necessary to adjust the dose in the elderly, unless there is also significant renal or hepatic dysfunction.

Pediatric Patients
There is no pediatric experience with BISOPROLOL FUMARATE.

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）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。
（「Ⅷ．6．特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	bisoprolol	C

（2021 年 4 月検索）

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category 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.

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。

（１）粉砕

粉砕物の安定性試験

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」

粉砕物の安定性を成り行き温湿度・室内散光（466～529Lx）、30℃・75%RH 及び成り行き温湿度・D65 光源（約 1000Lx）の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。成り行き温湿度・D65 光源（約 1000Lx）の保存条件では純度は１ヵ月後規格外であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。

● 粉砕物　成り行き温湿度（22～28℃・52～81%RH）［室内散光（466～529Lx）・シャーレ開放］

（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	１週間	0.5 ヵ月	１ヵ月
性状　n=1	025031	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	025031	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	025031	100.3～101.0	—※3	99.8～100.7	99.2～99.9
（参考値）乾燥減量（%）	025031	1.2	—※3	1.5	1.5

※1：類縁物質 RRT 約 1.2；1.0%以下、RRT 約 3.8；1.0%以下、左記以外の類縁物質；0.2%以下、総類縁物質；2.5%以下
※2：表示量に対する含有率（%）
※3：未実施

● 粉砕物　30℃・75%RH［遮光・シャーレ開放］

（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 週間	0.5 ヵ月	1 ヵ月
性状　n=1	025031	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	025031	適合	適合	適合	適合
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.%＞	025031	100.3～101.0	－※3	99.0～100.3	98.6～99.1
（参考値）乾燥減量（%）	025031	1.2	－※3	1.5	1.7

※1：類縁物質 RRT 約 1.2；1.0%以下、RRT 約 3.8；1.0%以下、左記以外の類縁物質；0.2%以下、総類縁物質；2.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

※3：未実施

● 粉砕物　成り行き温湿度（25～30℃・40～67%RH）［D65 光源（約 1000Lx）・シャーレ開放］

（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 週間	0.5 ヵ月	1 ヵ月
性状　n=1	025031	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験（HPLC）n=3 ＜※1＞	025031	適合	適合	適合	**不適合**
含量（%）※2　n=3 ＜95.0～105.0%＞	025031	100.3～101.0	－※3	99.6～100.5	97.5～98.2
（参考値）乾燥減量（%）	025031	1.2	－※3	1.3	1.4

※1：類縁物質 RRT 約 1.2；1.0%以下、RRT 約 3.8；1.0%以下、左記以外の類縁物質；0.2%以下、総類縁物質；2.5%以下

※2：表示量に対する含有率（%）

※3：未実施

太字：規格外

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。
試験実施期間：2018/4/23～2018/7/25

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光・開放］

（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月
性状　n=10	DV0100	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
含量（%）※　n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0100	98.87～99.22	98.44～98.84	97.99～98.19	98.29～98.73	98.37～98.56
（参考値）重量変化（%）	DV0100	―	0.1	0.4	0.4	0.2

※：表示量に対する含有率（%）

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は白色の粉末であり、含量は規格内であった。

検体作成：試験製剤を乳鉢で粉砕した。
試験実施期間：2013/1/9～2013/3/18

● 粉砕物　25℃・75%RH［遮光・開放］

（最小値～最大値）

試験項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	4 週	6 週	8 週
性状　n=10	DV0100	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
含量（%）※　n=3 ＜95.0～105.0%＞	DV0100	98.5～99.3	99.1～99.4	98.5～99.1	98.1～98.5	98.2～98.5
（参考値）重量変化（%）	DV0100	―	0.5	0.4	0.5	0.4

※：表示量に対する含有率（%）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体１個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体１個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

２）試験結果

	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「日医工」	5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施日：2015/4/22

ロット番号：EP230

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	5 分で崩壊せず 10 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」に準じて実施しました。

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」

１）試験方法

［崩壊懸濁試験］

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体 1 個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約 55℃の温湯 20mL を吸い取った。ディスペンサーに蓋をして 5 分間放置後、ディスペンサーを手で 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。充分な崩壊が認められない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で充分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体 1 個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、約 55℃の温湯 20mL の入った容器に入れ、自然放置後軽く撹拌し、崩壊懸濁の状況を観察した。

［通過性試験］

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約 2～3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約 3 分の 2 を水平にし、注入端をその約 30cm 上の高さに固定した。懸濁液を注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐとき、チューブ内に残存物が認められなければ通過性に問題なしとした。

試験実施日：2006/3/3

ロット番号：IR1501

２）試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	破壊した検体を用いて試験したとき 5 分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株) じほう)」を一部改変して実施しました。

２．その他の関連資料

該当資料なし