

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領 2013 に準拠して作成

選択的 β_1 アンタゴニスト
日本薬局方 ビソプロロール fumarate 錠
J・P Bisoprolol Fumarate Tablets
ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg「日新」
ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg「日新」
ビソプロロール fumarate 錠 5mg「日新」

剤形	錠剤（素錠）			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	錠 0.625mg : 1錠中に日本薬局方ビソプロロール fumarate 0.625mg 含有 錠 2.5mg : 1錠中に日本薬局方ビソプロロール fumarate 2.5mg 含有 錠 5mg : 1錠中に日本薬局方ビソプロロール fumarate 5mg 含有			
一般名	和名：ビソプロロール fumarate 洋名：Bisoprolol Fumarate			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠 0.625mg	2013年8月15日	2013年12月13日	2013年12月13日
	錠 2.5mg （販売名変更による）	2013年7月24日	2013年12月13日	2014年2月
	錠 5mg （販売名変更による）	2013年7月18日	2013年12月13日	2014年2月
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：日新製薬株式会社			
医薬情報担当者の 連絡先				
問い合わせ窓口	日新製薬株式会社 安全管理部 TEL：023-655-2131 FAX：023-655-3419 医療関係者向けホームページ： http://www.yg-nissin.co.jp/			

本 I F は 2016 年 12 月改訂（第 14 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

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

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

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

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

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は 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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[I F の様式]

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[I F の作成]

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

[I F の発行]

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

3. I F の利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、 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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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
3. 有効成分の確認試験法・・・・・・・・・・・・・・・・ 3
4. 有効成分の定量法・・・・・・・・・・・・・・・・ 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
2. 製剤の組成・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意・・・・・・・・ 4
4. 製剤の各種条件下における安定性・・・・・・・・ 4
5. 調製法及び溶解後の安定性・・・・・・・・ 1 0
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）・・・・・・・・ 1 0
7. 溶出性・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 1
8. 生物学的試験法・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法・・・・・・・・ 1 6
10. 製剤中の有効成分の定量法・・・・・・・・ 1 6
11. 力価・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 6
12. 混入する可能性のある夾雑物・・・・・・・・ 1 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報・・・・・・・・ 1 6
14. その他・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 7
2. 用法及び用量・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 7
3. 臨床成績・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 8

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・・・・・・・・ 1 9
2. 薬理作用・・・・・・・・・・・・・・・・ 1 9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法・・・・・・・・ 2 0
2. 薬物速度論的パラメータ・・・・・・・・ 2 1
3. 吸収・・・・・・・・・・・・・・・・ 2 1
4. 分布・・・・・・・・・・・・・・・・ 2 2
5. 代謝・・・・・・・・・・・・・・・・ 2 2
6. 排泄・・・・・・・・・・・・・・・・ 2 2
7. トランスポーターに関する情報・・・・・・・・ 2 2
8. 透析等による除去率・・・・・・・・ 2 2

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

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	2 9
2. 毒性試験	2 9

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	3 0
2. 有効期間又は使用期限	3 0
3. 貯法・保存条件	3 0
4. 薬剤取扱い上の注意点	3 0
5. 承認条件等	3 0
6. 包装	3 0
7. 容器の材質	3 0
8. 同一成分・同効薬	3 0
9. 国際誕生年月日	3 0
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	3 0
11. 薬価基準収載年月日	3 1
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	3 1
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	3 1
14. 再審査期間	3 1
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	3 1
16. 各種コード	3 1
17. 保険給付上の注意	3 1

XI. 文献

1. 引用文献	3 2
2. その他の参考文献	3 2

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	3 2
2. 海外における臨床支援情報	3 2

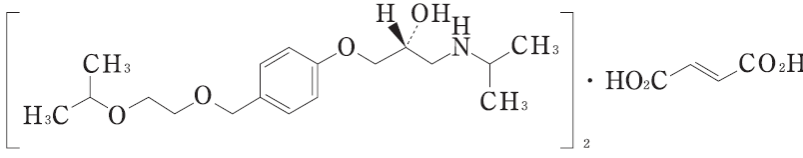
XIII. 備考

その他の関連資料	3 2
----------	-----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	<p>ビソプロロールフマル酸塩は選択的β_1アンタゴニストである。</p> <p>日新製薬㈱は、「ビソテート錠5」を後発医薬品として企画・開発し、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月に承認を取得し、2001年7月より製造・販売を行っている。</p> <p>その後「ビソテート錠2.5mg」を後発医薬品として企画・開発し、2011年1月に承認を取得し、2011年6月より製造・販売を開始した。</p> <p>医療事故防止対策に基づき、2013年7月に販売名を『ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「日新」』、『ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「日新」』に変更した。更に『ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「日新」』を後発医薬品として企画・開発し、薬食発第0331015号（平成17年3月31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、2013年8月に承認を取得し、2013年12月に薬価収載された。</p> <p>【錠2.5mg、錠5mg】</p> <ul style="list-style-type: none">・2011年11月に「慢性心不全」の効能・効果、用法・用量を追加。・2013年12月に「頻脈性心房細動」の効能・効果、用法・用量を追加。
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	<p>ビソプロロールフマル酸塩はβ_1受容体選択性遮断薬である。内因性交感神経刺激作用（ISA）や膜安定化作用（局所麻酔作用、Na^+チャネル抑制作用）はない。現在の同効薬のなかで、β_1受容体に対する選択性は最も高いものの1つである。</p> <p>また、1日1回の投与で24時間効果が持続する。</p> <p>重大な副作用として、心不全、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群があらわれることがある。</p>

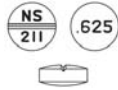

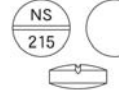
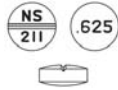

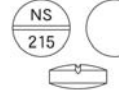
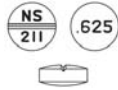

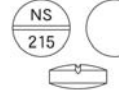
II. 名称に関する項目

<p>1. 販売名 (1) 和名 (2) 洋名 (3) 名称の由来</p>	<p>ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg 「日新」 ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg 「日新」 ビソプロロール fumarate 錠 5mg 「日新」 Bisoprolol Fumarate Tablets 0.625mg “NISSIN” Bisoprolol Fumarate Tablets 2.5mg “NISSIN” Bisoprolol Fumarate Tablets 5mg “NISSIN” 本剤の一般名「ビソプロロール fumarate」に由来する。</p>
<p>2. 一般名 (1) 和名 (命名法) (2) 洋名 (命名法) (3) ステム</p>	<p>ビソプロロール fumarate (JAN) Bisoprolol Fumarate (JAN)、Bisoprolol (INN) アドレナリン β 受容体拮抗薬：-olol</p>
<p>3. 構造式又は示性式</p>	 <p>及び鏡像異性体</p>
<p>4. 分子式及び分子量</p>	<p>分子式：$(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$ 分子量：766.96</p>
<p>5. 化学名 (命名法)</p>	<p>(2<i>RS</i>)-1-(4-{[2-(1-Methylethoxy)ethoxy]methyl}phenoxy)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemifumarate (IUPAC)</p>
<p>6. 慣用名、別名、略号、記号番号</p>	<p>別名：fumarate ビソプロロール</p>
<p>7. CAS 登録番号</p>	<p>104344-23-2 (Bisoprolol Fumarate) 66722-44-9 (Bisoprolol)</p>

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 (1) 外観・性状 (2) 溶解性 (3) 吸湿性 (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 (5) 酸塩基解離定数 (6) 分配係数 (7) その他の主な示性値	白色の結晶又は結晶性の粉末である。 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。 該当資料なし 融点：101～105℃ pKa：9.31(イソプロピルアミノ基、滴定法) 該当資料なし 本品の水溶液(1→10)は旋光性を示さない。
2. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法	日本薬局方ビソプロロールフマル酸塩の確認試験法による。 (1) 紫外可視吸光度測定法 (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
4. 有効成分の定量法	日本薬局方ビソプロロールフマル酸塩の定量法による。 0.1mol/L 過塩素酸による滴定(指示薬：クリスタルバイオレット試液)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 (1) 剤形の区別、外観及び性状 (2) 製剤の物性 (3) 識別コード (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」</th> <th>ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」</th> <th>ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>区別</td> <td colspan="3">錠剤（素錠）</td> </tr> <tr> <td>性状</td> <td>白色の割線入りの素錠</td> <td>白色の素錠</td> <td>白色の片面割線入りの素錠</td> </tr> <tr> <td>外形</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>大きさ</td> <td>錠径：6.0mm 錠厚：2.6mm 重量：80mg</td> <td>錠径：6.0mm 錠厚：2.9mm 重量：90mg</td> <td>錠径：7.0mm 錠厚：3.0mm 重量：120mg</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」	区別	錠剤（素錠）			性状	白色の割線入りの素錠	白色の素錠	白色の片面割線入りの素錠	外形				大きさ	錠径：6.0mm 錠厚：2.6mm 重量：80mg	錠径：6.0mm 錠厚：2.9mm 重量：90mg	錠径：7.0mm 錠厚：3.0mm 重量：120mg
	販売名	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」																	
	区別	錠剤（素錠）																			
	性状	白色の割線入りの素錠	白色の素錠	白色の片面割線入りの素錠																	
	外形																				
大きさ	錠径：6.0mm 錠厚：2.6mm 重量：80mg	錠径：6.0mm 錠厚：2.9mm 重量：90mg	錠径：7.0mm 錠厚：3.0mm 重量：120mg																		
該当資料なし																					
錠 0.625mg：NS 2 1 1 錠 2.5mg：NS 2 1 8 錠 5mg：NS 2 1 5																					
該当しない																					
2. 製剤の組成 (1) 有効成分（活性成分）の含量 (2) 添加物 (3) その他	錠 0.625mg：1錠中に日本薬局方ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有 錠 2.5mg：1錠中に日本薬局方ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 含有 錠 5mg：1錠中に日本薬局方ビソプロロールフマル酸塩 5mg 含有 錠 0.625mg： 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 錠 2.5mg： 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 錠 5mg： 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロースフタル酸エステル、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム 該当しない																				
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない																				
4. 製剤の各種条件下における安定性^{1) 2)}	【ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」】 最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6ヵ月）の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。																				

加速試験

試験条件：最終包装製品（PTP包装し、乾燥剤と共にポリエチレンラミネートアルミニウムフィルムでピロー包装し、紙箱に入れたもの）の状態、40±1℃、75±5%R.H.

項目及び規格	開始時	1ヵ月後	3ヵ月後	6ヵ月後
性状 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	白色の割線入りの素錠
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 ・RRT 約1.2及びRRT 約3.8：1.0%以下 ・ピソプロロール及びRRT 約0.8、RRT 約1.2、RRT 約3.8以外の個々：0.2%以下 ・ピソプロロール以外の総和：2.5%以下	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (含量均一性試験(%)) 判定値：15.0%を超えない	3.3	2.9	3.4	4.1
溶出性(%) 第2液(pH6.8)、50回転、30分、85%以上	96~100	96~101	96~100	97~100
定量試験(%) (95.0~105.0)	99.0	99.4	99.1	97.2

長期保存試験

試験条件：最終包装製品（PTP包装し、乾燥剤と共にポリエチレンラミネートアルミニウムフィルムでピロー包装し、紙箱に入れたもの）の状態、25±2℃、60±5%R.H.

項目及び規格	開始時	3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後
性状 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	白色の割線入りの素錠
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 ・RRT 約1.2及びRRT 約3.8：1.0%以下 ・ピソプロロール及びRRT 約0.8、RRT 約1.2、RRT 約3.8以外の個々：0.2%以下 ・ピソプロロール以外の総和：2.5%以下	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (含量均一性試験(%)) 判定値：15.0%を超えない	3.3	2.3	2.4	2.5
溶出性(%) 第2液(pH6.8)、50回転、30分、85%以上	96~100	98~100	96~99	99~103
硬度(N) (参考値)	41	38	41	35
定量試験(%) (95.0~105.0)	99.0	100.0	99.2	99.1

項目及び規格	12ヵ月後	18ヵ月後	24ヵ月後	36ヵ月後
性状 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	白色の割線入りの素錠
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 ・RRT 約1.2及びRRT 約3.8：1.0%以下 ・ピソプロロール及びRRT 約0.8、RRT 約1.2、RRT 約3.8以外の個々：0.2%以下 ・ピソプロロール以外の総和：2.5%以下	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 (含量均一性試験(%)) 判定値：15.0%を超えない	2.3	2.3	4.0	3.3
溶出性(%) 第2液(pH6.8)、50回転、30分、85%以上	98~101	99~101	100~102	97~103
硬度(N) (参考値)	42	42	37	39
定量試験(%) (95.0~105.0)	99.3	98.9	99.3	98.1

無包装状態における安定性試験（参考情報）

温度（50°C、遮光）

項目及び規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月
性状 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
含量 (%) (95.0~105.0)	100.7	99.0	97.4
溶出性 (%) 第 2 液 (pH6.8)、30 分、85%以上	99~103	98~100	96~104
純度試験 ・RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 : 1.0%以下 ・ビソプロロール及び RRT 約 0.8、RRT 約 1.2、RRT 約 3.8 以外の個々 : 0.2%以下 ・ビソプロロール以外の総和 : 2.5%以下	適合	適合	不適合
硬度 (N)	35	41	39

湿度（30°C75%R. H. 遮光）

項目及び規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 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	白色の割線入りの素錠
含量 (%) (95.0~105.0)	100.7	100.6	99.6	98.4
溶出性 (%) 第 2 液 (pH6.8)、30 分、85%以上	99~103	96~100	99~103	99~102
純度試験 ・RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 : 1.0%以下 ・ビソプロロール及び RRT 約 0.8、RRT 約 1.2、RRT 約 3.8 以外の個々 : 0.2%以下 ・ビソプロロール以外の総和 : 2.5%以下	適合	適合	適合	不適合
硬度 (N)	35	19	19	20

光（D65 ランプ 1000lx）

項目及び規格	開始時	13 日 約 30 万 lx・hr	25 日 約 60 万 lx・hr	50 日 約 120 万 lx・hr
性状 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	白色の割線入りの素錠
含量 (%) (95.0~105.0)	100.7	100.8	99.9	98.5
溶出性 (%) 第 2 液 (pH6.8)、30 分、85%以上	99~103	98~101	99~101	99~101
純度試験 ・RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 : 1.0%以下 ・ビソプロロール及び RRT 約 0.8、RRT 約 1.2、RRT 約 3.8 以外の個々 : 0.2%以下 ・ビソプロロール以外の総和 : 2.5%以下	適合	適合	適合	不適合
硬度 (N)	35	27	28	28

室内散乱光下

項目及び規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月
性状 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
含量 (%) (95.0~105.0)	100.7	99.9	98.7
溶出性 (%) 第 2 液 (pH6.8)、30 分、85%以上	99~103	99~102	97~99
純度試験 ・RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 : 1.0%以下 ・ビソプロロール及び RRT 約 0.8、RRT 約 1.2、RRT 約 3.8 以外の個々 : 0.2%以下 ・ビソプロロール以外の総和 : 2.5%以下	適合	適合	不適合
硬度 (N)	35	22	23

一次包装状態（PTPシート）の安定性試験（参考情報）

湿度（30°C75%R.H. 遮光・PTPシート）

項目及び規格	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 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	白色の割線入りの素錠
含量(%) (95.0~105.0)	100.7	—	—	—
溶出性(%) 第2液(pH6.8)、30分、85%以上	99~103	—	—	—
純度試験 ・RRT約1.2及びRRT約3.8:1.0%以下 ・ビプロロール及びRRT約0.8、RRT約1.2、RRT約3.8以外の個々:0.2%以下 ・ビプロロール以外の総和:2.5%以下	適合	—	適合	不適合
硬度(N)	35	19	25	23

光（D65ランプ 1000lx PTPシート）

項目及び規格	開始時	50日 約120万lx・hr
性状 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
含量(%) (95.0~105.0)	100.7	100.4
溶出性(%) 第2液(pH6.8)、30分、85%以上	99~103	98~104
純度試験 ・RRT約1.2及びRRT約3.8:1.0%以下 ・ビプロロール及びRRT約0.8、RRT約1.2、RRT約3.8以外の個々:0.2%以下 ・ビプロロール以外の総和:2.5%以下	適合	適合
硬度(N)	35	28

室内散乱光下（PTPシート）

項目及び規格	開始時	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
性状 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	白色の割線入りの素錠
含量(%) (95.0~105.0)	100.7	100.9	99.4	100.0
溶出性(%) 第2液(pH6.8)、30分、85%以上	99~103	97~104	97~101	97~104
純度試験 ・RRT約1.2及びRRT約3.8:1.0%以下 ・ビプロロール及びRRT約0.8、RRT約1.2、RRT約3.8以外の個々:0.2%以下 ・ビプロロール以外の総和:2.5%以下	適合	適合	適合	適合
硬度(N)	35	27	31	28

【ピソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「日新」】

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

加速試験

試験条件：最終包装製品（P T P包装し、アルミ袋に入れ密閉したもの）の状態、40±1℃、75±5%R. H.

項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状 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
確認試験	(1) ドラーゲンドルフ試液による呈色反応	適合	適合	適合	適合
	(2) 過マンガン酸カリウム試液による脱色反応	適合	適合	適合	適合
	(3) 紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合
純度試験 フマル酸及びピソプロロール以外の総和：1%以下		適合	適合	適合	適合
崩壊性(分) (水、30分以内)		4.0~4.6	5.0~5.5	5.1~5.7	4.8~5.3
重量偏差試験(%) 判定値：15.0%を超えない		3.1	4.0	2.7	3.4
定量試験(%) (95.0~105.0)		98.9	98.7	99.3	99.1

長期保存試験

試験条件：最終包装製品（P T P包装し、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装し、紙箱に入れたもの）の状態、25℃、60%R. H.

項目及び規格		開始時	1 年後	2 年後	3 年後
性状 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(%) 第2液(pH6.8)、50回転、30分、85%以上		97~99*	103~105	100~113	90~97
定量試験(%) (95.0~105.0)		100.4	99.9	97.8	98.3

※開始時は日本薬局方外医薬品規格第3部に定められた溶出規格（pH4.0、50回転、30分、85%以上）にて試験を行った。

無包装状態における安定性試験（参考情報）

温度（40°C、遮光・気密容器）

項目及び規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 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
含量 (%) (95.0~105.0)	99.6	100.6	100.5	100.1
溶出性 (%) 第2液 (pH6.8)、30分、85%以上	100~102	96~100	97~99	96~98
硬度 (N)	72	71	70	69

湿度（25°C75%R. H. 遮光）

項目及び規格	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 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
含量 (%) (95.0~105.0)	99.6	99.8	99.8	99.8
溶出性 (%) 第2液 (pH6.8)、30分、85%以上	100~102	97~101	100~102	98~102
硬度 (N)	72	32	33	34

光（1200lx 気密容器）

項目及び規格	開始時	40万 lx・hr	80万 lx・hr	120万 lx・hr
性状 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
含量 (%) (95.0~105.0)	99.6	101.7	101.7	102.1
溶出性 (%) 第2液 (pH6.8)、30分、85%以上	100~102	100~102	100~101	100~102
硬度 (N)	72	50	49	49

【ピソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「日新」】

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、室温保存において3年間安定であることが推測された。また、最終包装製品を用いた長期保存試験（室温保存、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、室温保存における3年間の安定性が確認された。

加速試験

試験条件：最終包装製品（P T P包装し、ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルムでピロー包装し、紙箱に入れたもの）の状態、40±1℃、75±5% R. H.

項目及び規格	開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後	
性状 白色の片面割線入りの素錠	白色の片面割線入りの素錠	白色の片面割線入りの素錠	白色の片面割線入りの素錠	白色の片面割線入りの素錠	
確認試験	(1)ライネッケ塩試液による沈殿反応	適合	—	—	適合
	(2)過マンガン酸カリウム試液による脱色反応	適合	—	—	適合
	(3)紫外可視吸光度測定法	適合	—	—	適合
	(4)ドラージェンドルフ試液による沈殿反応	—	—	—	適合
純度試験 フマル酸及びピソプロロール以外の個々：0.4%以下 総和：1%以下	—	—	—	適合	
崩壊性 (水、30分以内)	1分47秒 ～2分17秒	1分52秒 ～2分13秒	1分43秒 ～2分00秒	1分50秒 ～2分15秒	
含量均一性試験 判定値：15.0%を超えない	—	—	—	適合	
定量試験(%) (95.0～105.0)	101.9	101.4	100.4	99.2	

長期保存試験

試験条件：最終包装製品（P T P包装し、ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルムでピロー包装し、紙箱に入れたもの）の状態、室温保存

項目及び規格	開始時	1年後	2年後	3年後
性状 白色の片面割線入りの素錠	白色の片面割線入りの素錠	白色の片面割線入りの素錠	白色の片面割線入りの素錠	白色の片面割線入りの素錠
確認試験 紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合
溶出性(%) 第2液(pH6.8)、50回転、30分、85%以上	102～103	101～103	97～103	97～100
硬度(N) (参考値)	35	41	42	43
摩損度 (参考値) 4分：0.8%以下 10分：1.0%以下	適合	—	—	適合
定量試験(%) (95.0～105.0)	102.8	102.7	100.2	101.2

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性³⁾

ビソプロロール fumarate 0.625mg「日新」の溶出挙動における同等性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12年2月14日付医薬審第64号（一部改正：平成13年5月31日付医薬審発第786号、平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号）

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件：

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液：pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液

pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH1.2)

試験回数：各12ベッセル

試験時間：pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

分析法：液体クロマトグラフィー

標準製剤：ビソプロロール fumarate 2.5mg「日新」

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2 (50rpm)、pH3.0 (50rpm)、pH6.8 (50rpm)、水 (50rpm)、pH1.2 (100rpm)】

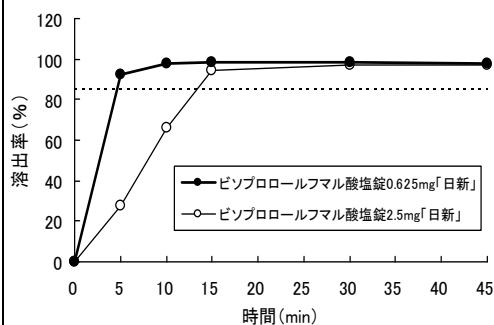
標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

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。

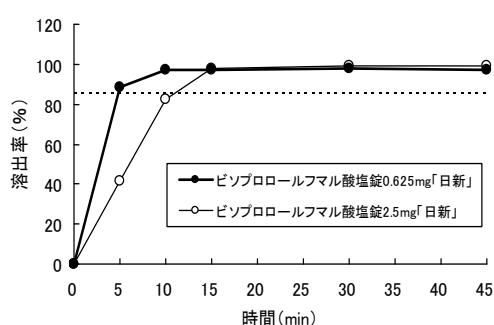
最終比較時点（15分）における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

結果：平均溶出率及び個々の溶出率ともにガイドラインの基準を全て満たし溶出挙動が同等と判断されたため、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

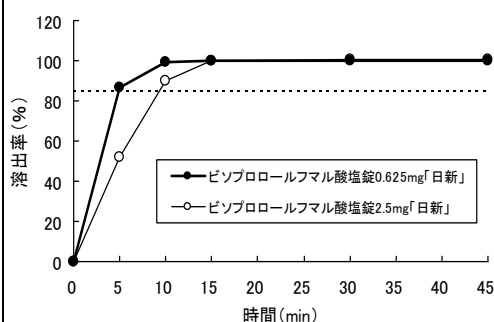
pH1.2 50rpm



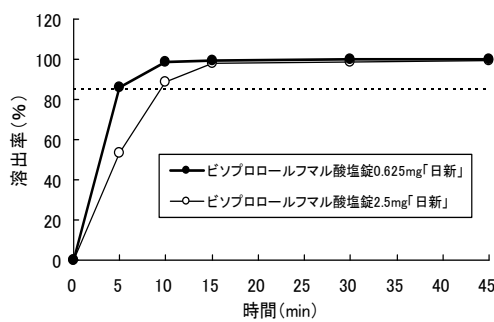
pH3.0 50rpm

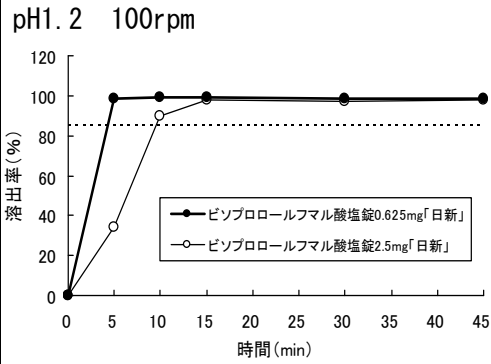


pH6.8 50rpm



水 50rpm





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 fumarate 錠 0.625mg 「日新」	判定
回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
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：溶出挙動における同等性（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		最終比較 時点	ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg 「日新」		判定基準	判定
回転数	試験液		平均 溶出率%	個々の 溶出率%		
50rpm	pH1.2	15分	98.3	97.1~100.4	試験製剤の最終比較時点の 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。	適合
	pH3.0	15分	97.4	96.2~99.1		適合
	pH6.8	15分	99.8	98.2~102.0		適合
	水	15分	99.4	97.7~101.7		適合
100rpm	pH1.2	15分	98.9	97.4~100.3	適合	

(n=12)

ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg 「日新」は、日本薬局方医薬品各条に定められたビソプロロール fumarate 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	回転数	規定時間	溶出規格
溶出試験第2液 (pH6.8)	50rpm	30分	85%以上

ビソプロロール fumarate 2.5mg「日新」の溶出挙動における同等性
 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日付医薬審
 第487号（一部改正：平成13年5月31日付医薬審発第786号）

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液 pH1.2 日本薬局方崩壊試験第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・試験液のリン酸塩緩衝液（1→2）

水 日本薬局方精製水

界面活性剤なし（上記4試験液）

回転数：50rpm

試験時間：pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標
 準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了すること
 ができる。

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って同等性を判定し
 た。

【pH1.2(50rpm)、pH4.0(50rpm)】

標準製剤が15分～30分に平均85%以上溶出する場合

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。

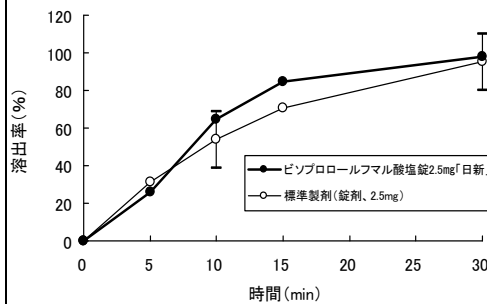
【pH6.8(50rpm)、水(50rpm)】

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

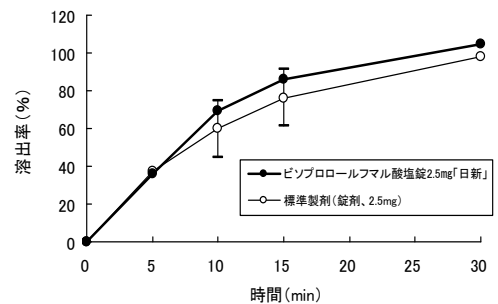
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験
 製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：いずれの場合においても溶出挙動は同等であると判定された。

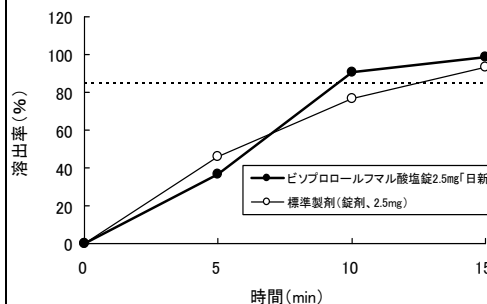
pH1.2 50rpm



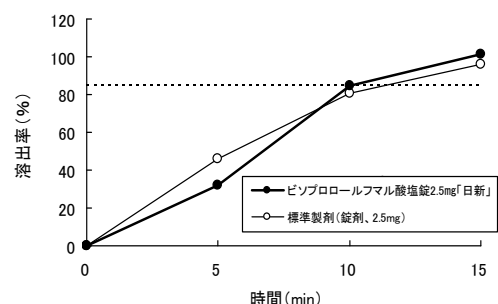
pH4.0 50rpm



pH6.8 50rpm



水 50rpm



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「日新」	判定
回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	
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)

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」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	回転数	規定時間	溶出規格
溶出試験第2液 (pH6.8)	50rpm	30分	85%以上

ビソプロロール fumarate 5mg「日新」の溶出挙動における同等性
 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日付医薬審
 第487号（一部改正：平成13年5月31日付医薬審発第786号）

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

試験条件

試験液量：900mL 温度：37±0.5℃

試験液 pH1.2 日本薬局方崩壊試験第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

界面活性剤なし（上記4試験液）

回転数：50rpm

試験時間：pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標
 準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了すること
 ができる。

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の項目に従って同等性を判定し
 た。

【pH1.2 (50rpm)】

標準製剤が15分～30分に平均85%以上溶出する場合

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。

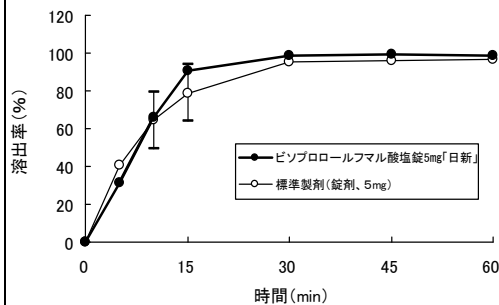
【pH4.0 (50rpm)、pH6.8 (50rpm)、水 (50rpm)】

標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合

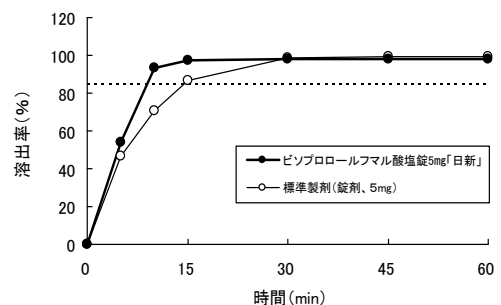
試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。又は、15分において、試験
 製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：いずれの場合においても溶出挙動は同等であると判定された。

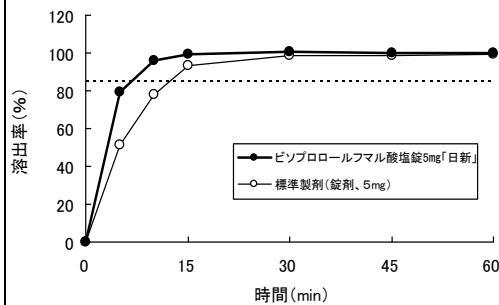
pH1.2 50rpm



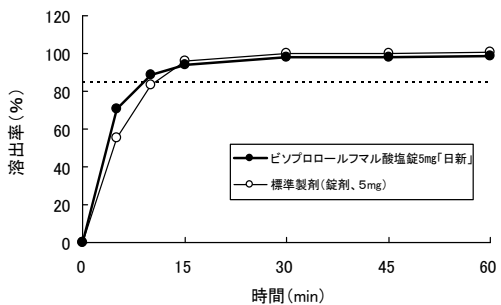
pH4.0 50rpm



pH6.8 50rpm



水 50rpm



	<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）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">試験条件</th> <th>標準製剤 (錠剤、5mg)</th> <th>ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」</th> <th rowspan="2">判定</th> </tr> <tr> <th>回転数</th> <th>試験液</th> <th>採取時間</th> <th>平均溶出率%</th> <th>平均溶出率%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">50rpm</td> <td rowspan="2">pH1.2</td> <td>10分</td> <td>64.5</td> <td>65.9</td> <td rowspan="2">適合</td> </tr> <tr> <td>15分</td> <td>79.0</td> <td>90.4</td> </tr> <tr> <td>pH4.0</td> <td>15分</td> <td>86.4</td> <td>97.5</td> <td>適合</td> </tr> <tr> <td>pH6.8</td> <td>15分</td> <td>93.3</td> <td>99.1</td> <td>適合</td> </tr> <tr> <td>水</td> <td>15分</td> <td>96.1</td> <td>94.2</td> <td>適合</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(n=6)</p> <p>ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>試験液</th> <th>回転数</th> <th>規定時間</th> <th>溶出規格</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>溶出試験第2液 (pH6.8)</td> <td>50rpm</td> <td>30分</td> <td>85%以上</td> </tr> </tbody> </table>				試験条件			標準製剤 (錠剤、5mg)	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」	判定	回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%	50rpm	pH1.2	10分	64.5	65.9	適合	15分	79.0	90.4	pH4.0	15分	86.4	97.5	適合	pH6.8	15分	93.3	99.1	適合	水	15分	96.1	94.2	適合	試験液	回転数	規定時間	溶出規格	溶出試験第2液 (pH6.8)	50rpm	30分	85%以上
試験条件			標準製剤 (錠剤、5mg)	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」	判定																																										
回転数	試験液	採取時間	平均溶出率%	平均溶出率%																																											
50rpm	pH1.2	10分	64.5	65.9	適合																																										
		15分	79.0	90.4																																											
	pH4.0	15分	86.4	97.5	適合																																										
	pH6.8	15分	93.3	99.1	適合																																										
	水	15分	96.1	94.2	適合																																										
試験液	回転数	規定時間	溶出規格																																												
溶出試験第2液 (pH6.8)	50rpm	30分	85%以上																																												
8. 生物学的試験法	該当しない																																														
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	日本薬局方ビソプロロールフマル酸塩錠の確認試験法による。 紫外可視吸光度測定法																																														
10. 製剤中の有効成分の定量法	日本薬局方ビソプロロールフマル酸塩錠の定量法による。 液体クロマトグラフィー（内標準法）																																														
11. 力価	本剤は力価表示に該当しない																																														
12. 混入する可能性のある夾雑物	該当資料なし																																														
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない																																														
14. その他	該当しない																																														

V. 治療に関する項目

<p>1. 効能又は効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本態性高血圧症（軽症～中等症） ・ 狭心症 ・ 心室性期外収縮 ・ 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 ・ 頻脈性心房細動 <p><参考></p> <table border="1" data-bbox="512 528 1385 920"> <thead> <tr> <th>効能・効果</th> <th>錠0.625mg</th> <th>錠2.5mg</th> <th>錠5mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本態性高血圧症（軽症～中等症）</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>狭心症</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>心室性期外収縮</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>頻脈性心房細動</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">○：効能あり　—：効能なし</p>	効能・効果	錠0.625mg	錠2.5mg	錠5mg	本態性高血圧症（軽症～中等症）	—	○	○	狭心症	—	○	○	心室性期外収縮	—	○	○	虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○	頻脈性心房細動	—	○	○
効能・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	—	○	○																						
<p>2. 用法及び用量</p>	<p>1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625mg経口投与から開始する。1日1回0.625mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。</p> <p>3. 頻脈性心房細動 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回2.5mg経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回5mgに増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。 2. 慢性心不全を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者、心室性期外収縮又は頻脈性心房細動のある患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。 </div>																								

	<p>3. 慢性心不全の場合</p> <p>(1) 慢性心不全患者に投与する場合には、必ず1日1回0.625mg又は更に低用量から開始し、忍容性を基に患者毎に維持量を設定すること（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>(2) 本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起りやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。</p> <p>(3) 本剤の投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化（浮腫、体重増加等）がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来たした場合には、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。</p> <p>(4) 本剤の投与を急に中止した場合、心不全が一過性に悪化するおそれがあるので、本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として徐々に減量し中止すること。</p> <p>(5) 2週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・用量」の項に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。</p> <p>4. 頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者又は心室性期外収縮のある患者に投与する場合、頻脈性心房細動の用法・用量は1日1回2.5mgから開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。</p>
<p>3. 臨床成績</p> <p>(1) 臨床データパッケージ</p> <p>(2) 臨床効果</p> <p>(3) 臨床薬理試験</p> <p>(4) 探索的試験</p> <p>(5) 検証的試験</p> <p>1) 無作為化並行用量反応試験</p> <p>2) 比較試験</p> <p>3) 安全性試験</p> <p>4) 患者・病態別試験</p> <p>(6) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）</p> <p>2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要</p>	<p>該当資料なし</p>

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	交感神経 β 受容体遮断剤： アセブトロール塩酸塩、アテノロール、カルテオロール塩酸塩、ピンドロール、プロプラノロール塩酸塩、ベタキシソロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩等
2. 薬理作用 (1)作用部位・作用機序 ⁴⁾ (2)薬効を裏付ける試験成績 (3)作用発現時間・持続時間	ビソプロロールフマル酸塩は β_1 受容体選択性遮断薬である。内因性交感神経刺激作用（ISA）や膜安定化作用（局所麻酔作用、 Na^+ チャネル抑制作用）はない。現在の同効薬のなかで、 β_1 受容体に対する選択性は最も高いものの1つである。 該当資料なし 該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
 (2) 最高血中濃度到達時間
 (3) 臨床試験で確認された血中濃度³⁾

該当資料なし

「VII. 薬物動態に関する項目 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照

【ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」】

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」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「日新」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。

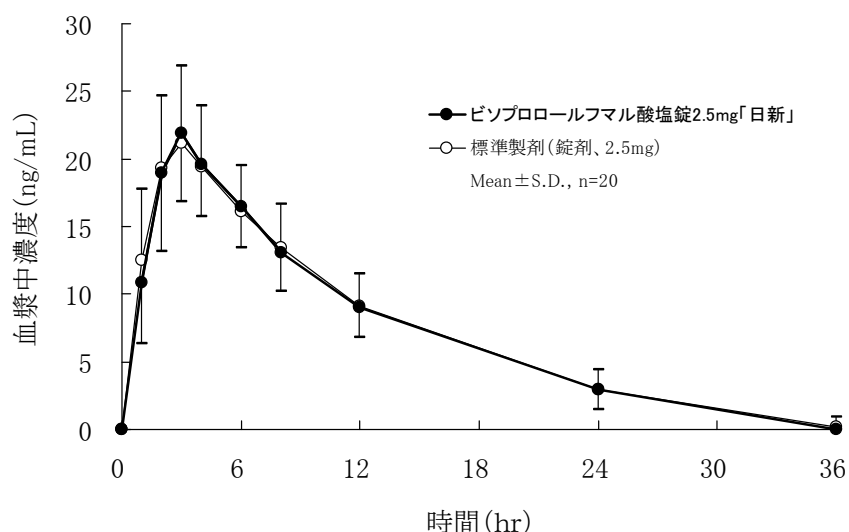
【ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」、ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」】

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 日付医薬審第 487 号

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 2 錠（ビソプロロールフマル酸塩として 5mg）健康成人男子に絶食時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 (0.8) ~ log (1.25) の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

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

(Mean ± S. D., n=20)

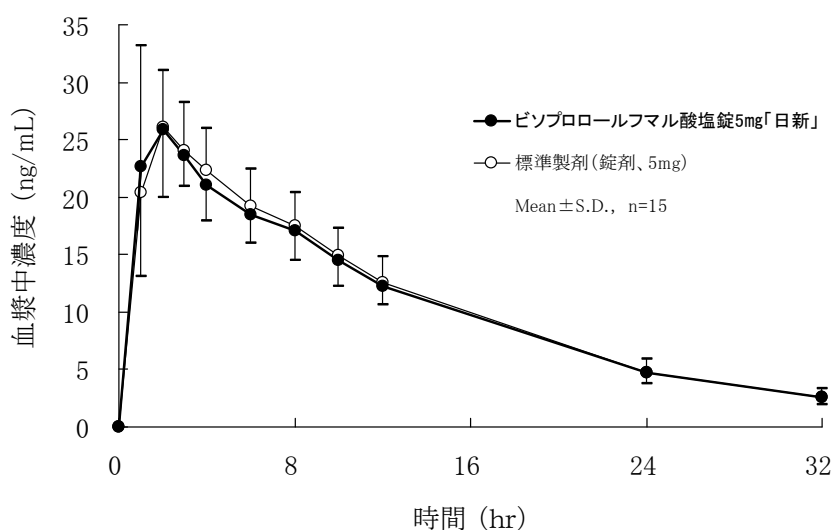


血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（ビソプロロールフマル酸塩として5mg）健康成人男子に絶食時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、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、両製剤の生物学的同等性が確認された。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」	347.33±46.87	28.32±5.59	2.00±0.93	8.97±0.77
標準製剤 (錠剤、5mg)	353.19±58.26	26.73±4.46	1.80±0.56	8.98±0.92

(Mean±S. D., n=15)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

- (4) 中毒域
- (5) 食事・併用薬の影響
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」を参照

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
- (2) 吸収速度定数
- (3) バイオアベイラビリティ
- (4) 消失速度定数
- (5) クリアランス
- (6) 分布容積
- (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし
該当資料なし
「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」を参照
該当資料なし
該当資料なし
該当資料なし
該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

<p>4. 分布</p> <p>(1) 血液－脳関門通過性</p> <p>(2) 血液－胎盤関門通過性</p> <p>(3) 乳汁への移行性</p> <p>(4) 髄液への移行性</p> <p>(5) その他の組織への移行性</p>	<p>該当資料なし</p> <p>「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」を参照</p> <p>「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(2)」を参照</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>
<p>5. 代謝</p> <p>(1) 代謝部位及び代謝経路</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>6. 排泄</p> <p>(1) 排泄部位及び経路⁴⁾</p> <p>(2) 排泄率⁴⁾</p> <p>(3) 排泄速度</p>	<p>尿中</p> <p>20mg 単回経口投与したとき、72 時間までに 90%が尿中排泄される。</p> <p>該当資料なし</p>
<p>7. トランスポーターに関する情報</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>8. 透析等による除去率</p>	<p>該当資料なし</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>1. 警告内容とその理由</p>	<p>1. 慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。</p> <p>2. 慢性心不全患者に使用する場合には、投与初期及び増量時に症状が悪化することに注意し、慎重に用量調節を行うこと（用法・用量に関連する使用上の注意）、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照）。</p>
<p>2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）</p>	<p>次の患者には投与しないこと</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。] 2. 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者 [アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。] 3. 心原性ショックのある患者 [心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。] 4. 肺高血圧による右心不全のある患者 [心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。] 5. 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者 [心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。] 6. 非代償性の心不全患者 [心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。] 7. 重度の末梢循環障害のある患者（壊疽等） [末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。] 8. 未治療の褐色細胞腫の患者（用法・用量に関連する使用上の注意の項参照） 9. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 10. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
<p>3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由</p>	<p>該当しない</p>
<p>4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由</p>	<p>「V. 治療に関する項目」を参照すること。</p>
<p>5. 慎重投与内容とその理由</p>	<p>次の患者には慎重に投与すること</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 気管支喘息、気管支癒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。] (2) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者 [低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。] (3) 甲状腺中毒症の患者 [頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。]（「重要な基本的注意」の項参照） (4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者 [薬物の代謝・排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。] (5) 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等） [末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。] (6) 徐脈、房室ブロック（Ⅰ度）のある患者 [心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]

	<p>(7)過度に血圧の低い患者〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕 (8)異型狭心症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 (9)乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者〔症状を悪化又は誘発させるおそれがある。〕 (10)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>									
<p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法</p>	<p>(1)投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。 (2)類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。 (3)甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。 (4)手術前48時間は投与しないことが望ましい。 (5)めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。 (6)頻脈性心房細動の場合 心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全の症状が悪化させる可能性があるため、心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。 (7)慢性心不全の場合 1)慢性心不全患者に投与する場合には、本剤の投与初期及び増量時は、入院下で投与することが望ましい。 2)重症慢性心不全患者に対する本剤の投与では特に慎重な管理を要するので、投与初期及び増量時は入院下で投与すること。</p>									
<p>7. 相互作用 (1)併用禁忌とその理由 (2)併用注意とその理由</p>	<p>該当記載事項なし</p> <p>併用に注意すること</p> <table border="1" data-bbox="491 1469 1433 2056"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤 レセルピン等</td> <td>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。</td> <td>相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。</td> </tr> <tr> <td>血糖降下剤 インスリン製剤 トルブタミド等</td> <td>血糖降下作用が増強されることがある。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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。	血糖降下剤 インスリン製剤 トルブタミド等	血糖降下作用が増強されることがある。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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。								
血糖降下剤 インスリン製剤 トルブタミド等	血糖降下作用が増強されることがある。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。								

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
Ca拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。 定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用）を増強させる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン メチルジゴキシン	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。 定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用）を増強させる。特にCa拮抗剤との3剤併用時には注意を要する。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン、グアナベンズ投与中止後のリバウンド現象（急激な血圧上昇）が増強することがある。 クロニジンを中止する場合は、あらかじめ本剤の投与中止等適切な処置を行う。	クロニジンを中止した場合、血中ノルアドレナリンが上昇する。β遮断剤と併用している場合、クロニジンの中止により、α作用が強調され、より急激な血圧上昇を起こす。 グアナベンズも作用機序から同様な反応が予測される。
クラスⅠ抗不整脈剤 リン酸ジソピラミド プロカインアミド塩酸塩 アジマリン等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン塩酸塩	過度の心機能抑制（徐脈、低血圧等）があらわれることがある。 臨床症状を観察し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する薬剤 降圧剤 硝酸剤	降圧作用が増強することがある。 定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する。	相加的に作用（降圧作用）を増強させる。
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

(2) 重大な副作用と初期症状

(3) その他の副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。
(頻度不明)

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

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動>

	頻 度 不 明
循環器	徐脈、心胸比増大、房室ブロック、低血圧、動悸、心房細動、心室性期外収縮、胸痛
精神神経系	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、立ちくらみ、眠気、不眠、悪夢
消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇、肝腫大
腎臓・泌尿器	尿酸上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、尿糖、頻尿
呼吸器	呼吸困難、気管支痙れん
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、血清脂質上昇、CK(CPK)上昇、糖尿病増悪

<慢性心不全>

	頻 度 不 明
循環器	徐脈、心胸比増大、房室ブロック、低血圧、動悸、胸痛、心房細動、心室性期外収縮
精神神経系	めまい、立ちくらみ、頭痛・頭重感、ふらつき、眠気、不眠、悪夢
消化器	悪心、腹部不快感、食欲不振、嘔吐、胃部不快感、下痢
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、肝腫大、ビリルビン上昇、LDH上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇
腎臓・泌尿器	尿酸上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、尿糖、頻尿
呼吸器	呼吸困難、気管支痙れん
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、血清脂質上昇、脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、しびれ感、CK(CPK)上昇、糖尿病増悪、悪寒

<p>(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧</p> <p>(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度</p> <p>(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。</p>
<p>9. 高齢者への投与</p>	<p>高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]</p> <p>(2) 高齢者では徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれやすいので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。</p> <p>(3) 休薬を要する場合は、徐々に減量する（「重要な基本的注意」の項参照）。</p>
<p>10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p>	<p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験（ラット）で胎児毒性（致死、発育抑制）及び新生児毒性（発育毒性等）が報告されている。]</p> <p>(2) 投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]</p>
<p>11. 小児等への投与</p>	<p>小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。</p>
<p>12. 臨床検査結果に及ぼす影響</p>	<p>該当記載事項なし</p>
<p>13. 過量投与</p>	<p>(1) 症状 過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙れん等があらわれることがある。しかし、このような症状は副作用としても報告されている。</p> <p>(2) 処置 過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。</p> <p>1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用すること。</p> <p>2) 心不全の急性増悪：利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静脈内投与すること。</p> <p>3) 低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。</p> <p>4) 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。</p>
<p>14. 適用上の注意</p>	<p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p>

15. その他の注意	<p>(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。</p> <p>(2) 日本人慢性心不全患者を対象に、承認用法・用量とは異なる用量調節方法（1日1回0.625、1.25、2.5又は5mgの段階で用量を増減）で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験では、主要評価項目である「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」においてビソプロロールフマル酸塩製剤のプラセボに対する優越性は示されなかった[イベント発現例数：ビソプロロールフマル酸塩製剤群 13/100 例、プラセボ群 14/100 例、ハザード比（95%信頼区間）：0.93(0.44-1.97)]。このうち「心不全悪化による入院」はビソプロロールフマル酸塩製剤群 12 例、プラセボ群 9 例、「心血管系の原因による死亡」はビソプロロールフマル酸塩製剤群 1 例、プラセボ群 5 例であった。</p>
16. その他	該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

<p>1. 薬理試験 (1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照) (2) 副次的薬理試験 (3) 安全性薬理試験 (4) その他の薬理試験</p>	該当資料なし
<p>2. 毒性試験 (1) 単回投与毒性試験 (2) 反復投与毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験 (4) その他の特殊毒性</p>	<p>該当資料なし 該当資料なし 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」を参照 該当資料なし</p>

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） 有効成分：劇薬														
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）														
3. 貯法・保存条件	気密容器、室温保存														
4. 薬剤取扱い上の注意点 (1) 薬局での取り扱い上の留意点について (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等） (3) 調剤時の留意点について	特になし 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(5)、14. 適用上の注意」を参照 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り（錠 0.625mg、錠 5mg） 特になし														
5. 承認条件等	該当しない														
6. 包装	錠 0.625mg P T P 包装：100 錠 錠 2.5mg P T P 包装：100 錠 錠 5mg P T P 包装：100 錠、500 錠														
7. 容器の材質	P T P 包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム ピロー包装：ポリエチレンラミネートアルミニウム 化粧箱：紙														
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：メインテート錠 0.625mg、錠 2.5mg、錠 5mg（田辺三菱） 同 効 薬：アセプトロール塩酸塩、アテノロール、カルテオロール塩酸塩、 ピンドロール、プロプラノロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩、 メトプロロール酒石酸塩等														
9. 国際誕生年月日	不明														
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>製造販売承認年月日</th> <th>承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」</td> <td>2013年8月15日</td> <td>22500AMX01636000</td> </tr> <tr> <td>ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」 (販売名変更による)</td> <td>2013年7月24日</td> <td>22500AMX01335000</td> </tr> <tr> <td>ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」 (販売名変更による)</td> <td>2013年7月18日</td> <td>22500AMX01174000</td> </tr> </tbody> </table> <p>旧販売名：ビソテート錠 2.5mg 2011年1月14日 旧販売名：ビソテート錠 5 2001年3月15日</p>			販売名	製造販売承認年月日	承認番号	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」	2013年8月15日	22500AMX01636000	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」 (販売名変更による)	2013年7月24日	22500AMX01335000	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」 (販売名変更による)	2013年7月18日	22500AMX01174000
販売名	製造販売承認年月日	承認番号													
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」	2013年8月15日	22500AMX01636000													
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」 (販売名変更による)	2013年7月24日	22500AMX01335000													
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」 (販売名変更による)	2013年7月18日	22500AMX01174000													

<p>11. 薬価基準収載年月日</p>	<table border="1" data-bbox="491 188 1425 515"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>薬価基準収載年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」</td> <td>2013年12月13日</td> </tr> <tr> <td>ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」 (販売名変更による)</td> <td>2013年12月13日</td> </tr> <tr> <td>ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」 (販売名変更による)</td> <td>2013年12月13日</td> </tr> </tbody> </table> <p>旧販売名：ビソテート錠 2.5mg 2011年6月24日（経過措置期間終了2014年9月30日）</p> <p>旧販売名：ビソテート錠 5 2001年7月6日（経過措置期間終了2014年9月30日）</p>	販売名	薬価基準収載年月日	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」	2013年12月13日	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」 (販売名変更による)	2013年12月13日	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」 (販売名変更による)	2013年12月13日								
販売名	薬価基準収載年月日																
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」	2013年12月13日																
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」 (販売名変更による)	2013年12月13日																
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」 (販売名変更による)	2013年12月13日																
<p>12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容</p>	<p>【錠 2.5mg、錠 5mg】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2011年11月7日付「効能・効果」、「用法・用量」の変更「慢性心不全」の追加 ・2013年12月3日付「効能・効果」、「用法・用量」の変更「頻脈性心房細動」の追加 																
<p>13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容</p>	<p>該当しない</p>																
<p>14. 再審査期間</p>	<p>該当しない</p>																
<p>15. 投薬期間制限医薬品に関する情報</p>	<p>本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。</p>																
<p>16. 各種コード</p>	<table border="1" data-bbox="496 1308 1433 1809"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>HOT 番号 (9桁)</th> <th>厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th>レセプト 電算コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」</td> <td>122968401</td> <td>2123016F3096</td> <td>622296801</td> </tr> <tr> <td>ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」</td> <td>120648701</td> <td>統一名 2123016F1018 個別 2123016F1158</td> <td>統一名 620001874 個別 622064802</td> </tr> <tr> <td>ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」</td> <td>114006401</td> <td>統一名 2123016F2014 個別 2123016F2235</td> <td>統一名 620001875 個別 621400601</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」	122968401	2123016F3096	622296801	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」	120648701	統一名 2123016F1018 個別 2123016F1158	統一名 620001874 個別 622064802	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」	114006401	統一名 2123016F2014 個別 2123016F2235	統一名 620001875 個別 621400601
販売名	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード														
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」	122968401	2123016F3096	622296801														
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」	120648701	統一名 2123016F1018 個別 2123016F1158	統一名 620001874 個別 622064802														
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日新」	114006401	統一名 2123016F2014 個別 2123016F2235	統一名 620001875 個別 621400601														
<p>17. 保険給付上の注意</p>	<p>本剤は診療報酬上の後発医薬品である。</p>																

XI. 文献

1. 引用文献	1) 日新製薬株式会社 社内資料 (安定性) 2) 日新製薬株式会社 社内資料 (無包装安定性) 3) 日新製薬株式会社 社内資料 (生物学的同等性) 4) 第十七改正日本薬局方解説書, C-4086, 廣川書店 (2016)
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	該当資料なし
2. 海外における臨床支援情報	該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料	該当資料なし
----------	--------