

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

選択的 β_1 アンタゴニスト

日本薬局方 ビソプロロールフマル酸塩錠

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「明治」

ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「明治」

ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「明治」

BISOPROLOL FUMARATE Tablets 0.625mg・2.5mg・5mg「MEIJI」

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	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「明治」： 1錠中に日局ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有 ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「明治」： 1錠中に日局ビソプロロールフマル酸塩 2.50mg 含有 ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「明治」： 1錠中に日局ビソプロロールフマル酸塩 5.00mg 含有				
一般名	和名：ビソプロロールフマル酸塩（JAN） 洋名：Bisoprolol Fumarate（JAN）				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	製造販売一部変更承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠0.625mg「明治」	2021年2月15日	2022年10月12日 （処方変更による）	薬価基準収載	2021年12月17日
	錠2.5mg「明治」 錠5mg「明治」	2021年2月15日	2021年11月24日 （処方変更による）	薬価基準収載	2021年12月17日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売提携： Meiji Seika ファルマ株式会社 製造販売元： Me ファルマ株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 （Me ファルマ株式会社専用ダイヤル） TEL：(0120)261-158 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/me-pharma/medical/				

本 IF は 2023 年 8 月改訂(第 2 版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

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」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IFの作成]

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

[IFの発行]

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

3. IFの利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 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
 - (1) 和名 2
 - (2) 洋名 2
 - (3) 名称の由来 2
2. 一般名 2
 - (1) 和名 (命名法) 2
 - (2) 洋名 (命名法) 2
 - (3) ステム 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 3
7. CAS 登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 4
 - (5) 酸塩基解離定数 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ... 4
3. 有効成分の確認試験法 4
4. 有効成分の定量法 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 5
 - (2) 製剤の物性 5
 - (3) 識別コード 5
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 5
2. 製剤の組成 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 5
 - (2) 添加物 6
 - (3) その他 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 13
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) .. 13
7. 溶出性 13
8. 生物学的試験法 25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 25
10. 製剤中の有効成分の定量法 25

11. 力価 25
12. 混入する可能性のある夾雑物 25
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 25
14. その他 25

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 26
2. 用法及び用量 26
3. 臨床成績 27
 - (1) 臨床データパッケージ 27
 - (2) 臨床効果 27
 - (3) 臨床薬理試験 27
 - (4) 探索的試験 27
 - (5) 検証的試験 27
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 27
 - 2) 比較試験 27
 - 3) 安全性試験 27
 - 4) 患者・病態別試験 27
 - (6) 治療的使用 27
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 27
 - 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 27

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. 28
2. 薬理作用 28
 - (1) 作用部位・作用機序 28
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 28
 - (3) 作用発現時間・持続時間 28

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 29
 - (1) 治療上有効な血中濃度 29
 - (2) 最高血中濃度到達時間 29
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 29
 - (4) 中毒域 30
 - (5) 食事・併用薬の影響 30
 - (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 30
2. 薬物速度論のパラメータ 30
 - (1) 解析方法 30
 - (2) 吸収速度定数 30
 - (3) バイオアベイラビリティ 30
 - (4) 消失速度定数 30
 - (5) クリアランス 30
 - (6) 分布容積 30
 - (7) 血漿蛋白結合率 31
3. 吸収 31
4. 分布 31
 - (1) 血液-脳関門通過性 31
 - (2) 血液-胎盤関門通過性 31

(3) 乳汁への移行性	31
(4) 髄液への移行性	31
(5) その他の組織への移行性	31
5. 代謝	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	31
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分 子種	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	31
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	31
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	31
6. 排泄	31
(1) 排泄部位及び経路	31
(2) 排泄率	32
(3) 排泄速度	32
7. トランスポーターに関する情報	32
8. 透析等による除去率	32
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	33
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	33
5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方 法	34
7. 相互作用	34
(1) 併用禁忌とその理由	34
(2) 併用注意とその理由	35
8. 副作用	36
(1) 副作用の概要	36
(2) 重大な副作用と初期症状	36
(3) その他の副作用	36
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	36
(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	36
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験 法	36
9. 高齢者への投与	36
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	37
11. 小児等への投与	37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
13. 過量投与	37
14. 適用上の注意	37
15. その他の注意	38
16. その他	38

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	39
(1) 薬効薬理試験	39
(2) 副次的薬理試験	39
(3) 安全性薬理試験	39
(4) その他の薬理試験	39
2. 毒性試験	39
(1) 単回投与毒性試験	39
(2) 反復投与毒性試験	39
(3) 生殖発生毒性試験	39
(4) その他の特殊毒性	39

Ⅹ. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	40
2. 有効期間又は使用期限	40
3. 貯法・保存条件	40
4. 薬剤取扱い上の注意点	40
(1) 薬局での取扱い上の留意点について ...	40
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等 に留意すべき必須事項等)	40
(3) 調剤時の留意点について	40
5. 承認条件等	40
6. 包装	40
7. 容器の材質	40
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	41
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
11. 薬価基準収載年月日	41
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	41
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	41
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	42
17. 保険給付上の注意	42

Ⅺ. 文献	
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	43

Ⅻ. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44

Ⅻ. 備考	
その他の関連資料	46

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビソプロロールフマル酸塩錠は、選択的 β_1 アンタゴニストである。

Meファルマ株式会社は、日本ジェネリック株式会社と共同開発グループとして実施したデータを共有し、2021年2月に後発医薬品として、ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg・2.5mg・5mg「明治」の製造販売承認を取得した。

2021年11月にビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg・5mg「明治」の製剤の処方変更を行った。

その後、2021年12月にビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg・2.5mg・5mg「明治」を発売した。

2022年10月にビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「明治」の製剤の処方変更の一変承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 含量によって適応が異なる。(26頁参照)

〈ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「明治」〉

虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全（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

〈ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg・5mg「明治」「明治」〉

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（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）、頻脈性心房細動

(2) 全規格に割線が入っている。(5頁参照)

(3) 重大な副作用（頻度不明）として、心不全、完全房室ブロック、高度除脈、洞不全症候群が報告されている。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg 「明治」

ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg 「明治」

ビソプロロール fumarate 錠 5mg 「明治」

(2) 洋名

BISOPROLOL FUMARATE Tablets 0.625mg 「MEIJI」

BISOPROLOL FUMARATE Tablets 2.5mg 「MEIJI」

BISOPROLOL FUMARATE Tablets 5mg 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名+剤形+規格含量+「明治」

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ビソプロロール fumarate (JAN)

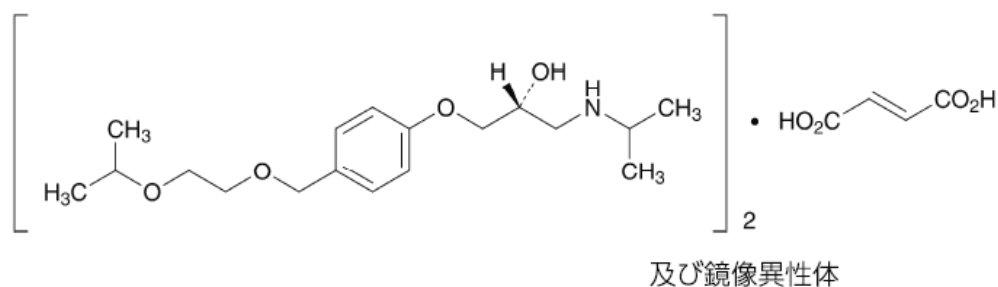
(2) 洋名 (命名法)

Bisoprolol Fumarate (JAN)

(3) ステム¹⁾

-olol(x) : β -adrenoreceptor antagonist

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

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

分子量 : 766.96

5. 化学名 (命名法)

(2*RS*)-1-(4-[[2-(1-Methylethoxy)ethoxy]methyl]phenoxy)-3-[(1-methylethyl)amino]-propan-2-ol hemifumarate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

7. CAS 登録番号

104344-23-2 (Bisoprolol Fumarate)

66722-44-9 (Bisoprolol)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は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。

溶解度 ²⁾ (37℃)	pH1.2 : 3.5g/mL pH4.0 : 3.4g/mL pH6.8 : 3.1g/mL 水 : 3.5g/mL
----------------------------	--

(3) 吸湿性

温度 25℃、23%RH、52%RH、75%RH、90%RH の条件下で 1～6 ヶ月間放置し、吸湿性を調べた結果、相対湿度が高い場合 (90%RH)、吸湿性を示した³⁾。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 101～105℃³⁾

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 9.31 (20℃、イソプロピルアミノ基、滴定法)²⁾

(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

pH1.2、37℃、5 時間で約 10%分解する²⁾。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ビソプロロールフマル酸塩」の確認試験による⁴⁾。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法










日局「ビソプロロールフマル酸塩」の定量法による⁴⁾。

0.1mol/L 過酸化酸による滴定 (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

販売名	性状	色	外形			重量	識別コード 表示部位
			表	裏	側面		
ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「明治」	割線入 り素錠	白色				80.0mg	製剤本体 PTP シート
			直径：6.0mm 厚さ 2.7mm				
ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「明治」	割線入 り素錠	白色				120.0mg	製剤本体 PTP シート
			直径：7.0mm 厚さ 3.0mm				
ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「明治」	割線入 り素錠	白色				140.0mg	製剤本体 PTP シート
			直径：7.5mm 厚さ 2.5mm				

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」 : MS122

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」 : MS123

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」 : MS124

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中に下記の成分を含有する。

販売名	有効成分	添加物
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」	日局ビソプロロール フマル酸塩 0.625mg	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、 トウモロコシデンプン、タルク、ス テアリン酸マグネシウム
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」	日局ビソプロロール フマル酸塩 2.50mg	D-マンニトール、トウモロコシデ ン、タルク、ステアリン酸マグネ シウム
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」	日局ビソプロロール フマル酸塩 5.00mg	

(2) 添加物

「IV. 2. (1)有効成分（活性成分）の含量」の項を参照

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「明治」^{5)~6)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
加速試験	40℃ 75%RH	PTP + アルミ袋 (乾燥剤入り) + 紙箱	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2	
				純度試験 類縁物質*3 (%)	RRT 約1.2	0.06~0.08*2	0.04~0.08*2
					RRT 約3.8	検出せず* 定量限界未満*2	0.02~0.04*2
					その他個々最大	0.05~0.06*2	0.05~0.06*2
					総類縁物質	0.11~0.17*2	0.15~0.21*2
				製剤均一性 (含量均一性)	2.75~6.23*2	3.73~4.90*2	
				溶出性 (%)	98.2~105.6*2	97.5~104.7*2	
定量試験 (対表示量%)	102.25~103.59*2	101.28~102.06*2					
無包装状態 における 安定性	40℃	遮光 気密容器 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状	*1、*4	*1、*4	
				純度試験 類縁物質*3 (%)	RRT 約1.2	定量限界未満*4	0.33*4
					RRT 約3.8	検出限界未満*4	0.06*4
					その他個々最大	0.03*4	0.17*4
					総類縁物質	0.03*4	0.85*4
				溶出性 (%)	99.3~102.8*4	97.6~102.1*4	
				定量試験 (対表示量%)	102.29*4	101.04*4	
	硬度 (N) *5	48	43				
	25℃ 75%RH	遮光 開放 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状	*1、*4	*1、*4	
				純度試験 類縁物質*3 (%)	RRT 約1.2	定量限界未満*4	0.04*4
					RRT 約3.8	検出限界未満*4	定量限界未満*4
					その他個々最大	0.03*4	0.05*4
					総類縁物質	0.03*4	0.12*4
				溶出性 (%)	99.3~102.8*4	100.8~104.6*4	
				定量試験 (対表示量%)	102.29*4	102.26*4	
硬度 (N) *5	48	25					
4000lux (D65ランプ) 25℃	ガラスシャーレ + ラップ (フタ)	120万 lux・hr (12.5日間)	性状	*1、*4	*1、*4		
			純度試験 類縁物質*3 (%)	RRT 約1.2	定量限界未満*4	0.05*4	
				RRT 約3.8	検出限界未満*4	0.07*4	
				その他個々最大	0.03*4	0.15*4	
				総類縁物質	0.03*4	0.39*4	
			溶出性 (%)	99.3~102.8*4	97.5~102.3*4		
			定量試験 (対表示量%)	102.29*4	101.51*4		
硬度 (N) *5	48	46					

*1：白色の片面割線入りの素錠 *2：本剤の「規格及び試験方法」に適合

*3：純度試験 類縁物質の定量限界は0.02%

*4：判定基準の範囲内であった。*5：参考値

ピソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「明治」⁷⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目		結果	
						試験開始時	試験終了時
PTP包装 における 安定性	40℃	遮光 PTP包装 (アルミピロー 開封後)	3ヵ月	性状		*1、*2	*1、*2
				純度試験 類縁物質 ^{*3} (%)	RRT 約1.2	定量限界未満 ^{*2}	0.31 ^{*2}
					RRT 約3.8	検出限界未満 ^{*2}	0.05 ^{*2}
					その他個々最大	0.02 ^{*2}	0.18 ^{*2}
					総類縁物質	0.04 ^{*2}	0.83 ^{*2}
				溶出性 (%)		98.6~102.0 ^{*2}	94.5~99.1 ^{*2}
				定量試験 (対表示量%)		100.57 ^{*2}	98.38 ^{*2}
	硬度 (N) ^{*4}		55	55			
	25℃ 75%RH	遮光 PTP包装 (アルミピロー 開封後)	3ヵ月	性状		*1、*2	*1、*2
				純度試験 類縁物質 ^{*3} (%)	RRT 約1.2	定量限界未満 ^{*2}	0.09 ^{*2}
					RRT 約3.8	検出限界未満 ^{*2}	定量限界未満 ^{*2}
					その他個々最大	0.02 ^{*2}	0.05 ^{*2}
					総類縁物質	0.04 ^{*2}	0.20 ^{*2}
				溶出性 (%)		98.6~102.0 ^{*2}	96.3~100.0 ^{*2}
				定量試験 (対表示量%)		100.57 ^{*2}	96.64 ^{*2}
	硬度 (N) ^{*4}		55	37			
	4000lux (065ランプ) 25℃	PTP包装 (アルミピロー 開封後)	120万 lux・hr (12.5日間)	性状		*1、*2	*1、*2
				純度試験 類縁物質 ^{*3} (%)	RRT 約1.2	定量限界未満 ^{*2}	0.08 ^{*2}
RRT 約3.8					検出限界未満 ^{*2}	検出限界未満 ^{*2}	
その他個々最大					0.02 ^{*2}	0.15 ^{*2}	
総類縁物質					0.04 ^{*2}	0.41 ^{*2}	
溶出性 (%)				98.6~102.0 ^{*2}	96.1~98.1 ^{*2}		
定量試験 (対表示量%)				100.57 ^{*2}	99.64 ^{*2}		
硬度 (N) ^{*4}		55	60				

- *1：白色の片面割線入りの素錠
- *2：判定基準の範囲内であった。
- *3：純度試験 類縁物質の定量限界は0.02%
- *4：参考値

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「明治」⁸⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
分割後の安定性	40℃	遮光 気密容器 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状		白色の素錠	白色の素錠
				純度試験 類縁物質 (%)	RRT 約1.2	検出せず ^{*1}	0.13~0.16 ^{*1}
					RRT 約3.8	検出せず ^{*1}	0.03~0.04 ^{*1}
					その他個々最大	0.03~0.04 ^{*1}	0.09~0.10 ^{*1}
					総類縁物質	0.03~0.06 ^{*1}	0.48~0.51 ^{*1}
				溶出性 (%)		92.1~99.8 ^{*1}	87.1~109.8 ^{*1}
	定量試験 (対表示量%)		97.61~98.06 ^{*1}	95.52~96.79 ^{*1}			
	25℃ 75%RH	遮光 開放 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状		白色の素錠	白色の素錠
				純度試験 類縁物質 (%)	RRT 約1.2	検出せず ^{*1}	0.03 ^{*1}
					RRT 約3.8	検出せず ^{*1}	検出せず ^{*1}
					その他個々最大	0.03~0.04 ^{*1}	0.05 ^{*1}
					総類縁物質	0.03~0.06 ^{*1}	0.10 ^{*1}
				溶出性 (%)		92.1~99.8 ^{*1}	89.3~100.1 ^{*1}
	定量試験 (対表示量%)		97.61~98.06 ^{*1}	95.13~98.07 ^{*1}			
	4000lux (D65ランプ) 25℃	ガラスシャーレ + ラップ (フタ)	120万 lux・hr (12.5日間)	性状		白色の素錠	白色の素錠
				純度試験 類縁物質 (%)	RRT 約1.2	検出せず ^{*1}	0.08~0.09 ^{*1}
					RRT 約3.8	検出せず ^{*1}	0.10 ^{*1}
					その他個々最大	0.03~0.04 ^{*1}	0.21 ^{*1}
総類縁物質					0.03~0.06 ^{*1}	0.64 ^{*1}	
溶出性 (%)				92.1~99.8 ^{*1}	84.3~104.6 ^{*1、*2}		
定量試験 (対表示量%)		97.61~98.06 ^{*1}	97.22~97.68 ^{*1}				

*1：判定基準の範囲内であった。

*2：6個中1個規定する値（85%）から外れたため、新たに6個実施し、12個中11個適合した。

包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6ヵ月）の結果、ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

ピソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「明治」^{9)~11)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
加速試験	40℃ 75%RH	PTP + アルミ袋 (乾燥剤入り) + 紙箱	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2	
				製剤均一性 (含量均一性)	1.51~5.47 ^{*2}	2.71~5.35 ^{*2}	
				溶出性 (%)	96.3~104.2 ^{*2}	94.1~101.7 ^{*2}	
				定量試験 (対表示量%)	98.07~100.11 ^{*2}	96.97~99.97 ^{*2}	
				純度試験 類縁物質 ^{*3} (%)	RRT 約1.2	検出せず ^a	0.07~0.16
					RRT 約3.8	検出せず ^a	0.02~0.04
					その他個々最大	定量限界未満	定量限界未満 ~0.10
総類縁物質	定量限界未満	0.24~0.43					
無包装状態 における 安定性	40℃	遮光 気密容器 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	92.8~99.0 ^{*4}	95.4~99.1 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	98.84 ^{*4}	98.80 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	76	78	
	25℃ 75%RH	遮光 開放 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	92.8~99.0 ^{*4}	95.4~98.3 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	98.84 ^{*4}	99.58 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	76	37	
	4000lux (D65ランプ) 25℃	ガラスシャーレ + ラップ (フタ)	120万 lux・hr (12.5日間)	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	92.8~99.0 ^{*4}	93.6~97.4 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	98.84 ^{*4}	98.21 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	76	86	
PTP包装 における 安定性	40℃	遮光 PTP包装 (アルミピロー 開封後)	3ヵ月	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	92.8~99.0 ^{*4}	93.1~99.1 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	98.84 ^{*4}	98.42 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	76	80	
	25℃ 75%RH	遮光 PTP包装 (アルミピロー 開封後)	3ヵ月	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	92.8~99.0 ^{*4}	97.9~100.1 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	98.84 ^{*4}	99.28 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	76	37	
	4000lux (D65ランプ) 25℃	PTP包装 (アルミピロー 開封後)	120万 lux・hr (12.5日間)	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	92.8~99.0 ^{*4}	94.2~96.8 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	98.84 ^{*4}	98.79 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	76	83	

- *1：白色の片面割線入りの素錠
- *2：本剤の「規格及び試験方法」に適合
- *3：参考値 純度試験 類縁物質の定量限界は0.02%
- *4：判定基準の範囲内であった。
- *5：参考値

ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「明治」¹²⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
分割後の安定性	40℃	遮光 気密容器 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状		白色の素錠	白色の素錠
				純度試験 類縁物質*2 (%)	RRT 約1.2	検出せず*1	0.10～0.12*1
					RRT 約3.8	検出せず*1	0.02～0.03*1
					その他個々最大	定量限界未満*1	0.07*1
					総類縁物質	定量限界未満*1	0.35～0.37*1
				溶出性 (%)		90.7～101.9*1	87.1～103.4*1
	定量試験 (対表示量%)		99.65～100.11*1	97.70～102.67*1			
	25℃ 75%RH	遮光 開放 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状		白色の素錠	白色の素錠
				純度試験 類縁物質*2 (%)	RRT 約1.2	検出せず*1	定量限界未満*1
					RRT 約3.8	検出せず*1	検出せず*1
					その他個々最大	定量限界未満*1	定量限界未満*1
					総類縁物質	定量限界未満*1	定量限界未満*1
				溶出性 (%)		90.7～101.9*1	88.1～101.8*1
	定量試験 (対表示量%)		99.65～100.11*1	98.00～100.67*1			
	4000lux (065ランプ) 25℃	ガラスシャーレ + ラップ (フタ)	120万 lux・hr (12.5日間)	性状		白色の素錠	白色の素錠
純度試験 類縁物質*2 (%)				RRT 約1.2	検出せず*1	0.03*1	
				RRT 約3.8	検出せず*1	0.05*1	
				その他個々最大	定量限界未満*1	0.08～0.09*1	
				総類縁物質	定量限界未満*1	0.24～0.25*1	
溶出性 (%)				90.7～101.9*1	90.5～103.9*1		
定量試験 (対表示量%)		99.65～100.11*1	98.89～100.00*1				

*1：判定基準の範囲内であった。

*2：純度試験 類縁物質の定量限界は0.02%

包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「明治」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

ピソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「明治」^{13)~15)}

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
加速試験	40℃ 75%RH	PTP + アルミ袋 (乾燥剤入り) + 紙箱	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2	
				製剤均一性 (含量均一性)	1.66~4.73 ^{*2}	1.73~4.21 ^{*2}	
				溶出性 (%)	96.8~108.6 ^{*2}	94.6~101.1 ^{*2}	
				定量試験 (対表示量%)	98.87~100.37 ^{*2}	97.51~100.28 ^{*2}	
				純度試験 類縁物質 ^{*3} (%)	RRT 約1.2	検出せず	0.09~0.14
					RRT 約3.8	検出せず	0.02~0.03
					その他個々最大	定量限界未滿	0.07~0.09
総類縁物質	定量限界未滿	0.30~0.39					
無包装状態 における 安定性	40℃	遮光 気密容器 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	98.9~100.7 ^{*4}	96.6~99.5 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	100.27 ^{*4}	98.28 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	74	79	
	25℃ 75%RH	遮光 開放 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	98.9~100.7 ^{*4}	98.1~100.0 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	100.27 ^{*4}	99.16 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	74	37	
	4000lux (065ランプ) 25℃	ガラスシャーレ + ラップ (フタ)	120万 lux・hr (12.5日間)	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	98.9~100.7 ^{*4}	95.8~99.7 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	100.27 ^{*4}	99.24 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	74	87	
PTP包装 における 安定性	40℃	遮光 PTP包装 (アルミピロー 開封後)	3ヵ月	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	98.9~100.7 ^{*4}	96.5~100.0 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	100.27 ^{*4}	98.72 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	74	81	
	25℃ 75%RH	遮光 PTP包装 (アルミピロー 開封後)	3ヵ月	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	98.9~100.7 ^{*4}	98.4~102.0 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	100.27 ^{*4}	99.08 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	74	37	
	4000lux (065ランプ) 25℃	PTP包装 (アルミピロー 開封後)	120万 lux・hr (12.5日間)	性状	*1、*4	*1、*4	
				溶出性 (%)	98.9~100.7 ^{*4}	96.4~98.6 ^{*4}	
				定量試験 (対表示量%)	100.27 ^{*4}	98.68 ^{*4}	
				硬度 (N) ^{*5}	74	83	

- *1：白色の片面割線入りの素錠
- *2：本剤の「規格及び試験方法」に適合
- *3：参考値 純度試験 類縁物質の定量限界は0.02%
- *4：判定基準の範囲内であった。
- *5：参考値

ピソプロロールフマル酸塩錠5mg「明治」¹⁶⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果		
					試験開始時	試験終了時	
分割後の安定性	40℃	遮光 気密容器 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状		白色の素錠	白色の素錠
				純度試験 類縁物質*2 (%)	RRT 約1.2	検出せず*1	0.14*1
					RRT 約3.8	検出せず*1	0.03~0.04*1
					その他個々最大	定量限界未満*1	0.08*1
					総類縁物質	定量限界未満*1	0.40~0.41*1
				溶出性 (%)		92.7~100.4*1	86.2~110.6*1
	定量試験 (対表示量%)		99.19~99.44*1	98.89~99.40*1			
	25℃ 75%RH	遮光 開放 (ガラス瓶)	3ヵ月	性状		白色の素錠	白色の素錠
				純度試験 類縁物質*2 (%)	RRT 約1.2	検出せず*1	定量限界未満~ 0.02*1
					RRT 約3.8	検出せず*1	検出せず*1
					その他個々最大	定量限界未満*1	定量限界未満*1
					総類縁物質	定量限界未満*1	定量限界未満~ 0.02*1
				溶出性 (%)		92.7~100.4*1	86.6~112.5*1
	定量試験 (対表示量%)		99.19~99.44*1	98.97~100.22*1			
	4000lux (065ランプ) 25℃	ガラスシャーレ + ラップ (フタ)	120万 lux・hr (12.5日間)	性状		白色の素錠	白色の素錠
純度試験 類縁物質*2 (%)				RRT 約1.2	検出せず*1	0.02~0.03*1	
				RRT 約3.8	検出せず*1	0.03*1	
				その他個々最大	定量限界未満*1	0.05~0.06*1	
				総類縁物質	定量限界未満*1	0.17*1	
溶出性 (%)				92.7~100.4*1	81.6~110.4*1、*3		
定量試験 (対表示量%)		99.19~99.44*1	100.08~100.68*1				

*1：判定基準の範囲内であった。

*2：純度試験 類縁物質の定量限界は0.02%

*3：6個中1個が判定基準（85%）から外れたため、新たに6個実施し、12個中11個適合した。

包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ピソプロロールフマル酸塩錠5mg「明治」は、通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

＜ビソプロロールフマル酸塩錠の溶出挙動による同等性＞

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」（処方変更製剤）¹⁷⁾

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号 別紙1）、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号 別紙1）

試験方法：日本薬局方 溶出試験法（パドル法）

試験条件：

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

- 試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液
② pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液
④ 水

回転数：50回転※

試験回数：各12ベッセル

※すべての試験液において、30分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均85%以上溶出したことから、ガイドラインに従い100回転での試験を省略した。

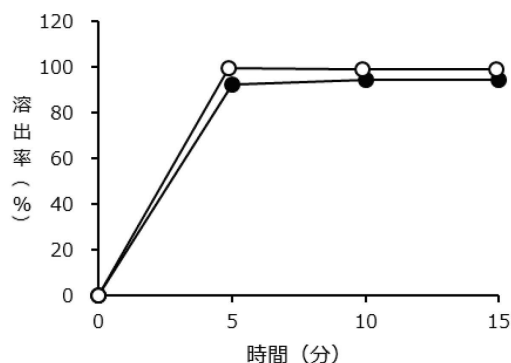
判定基準：

平均溶出率：試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

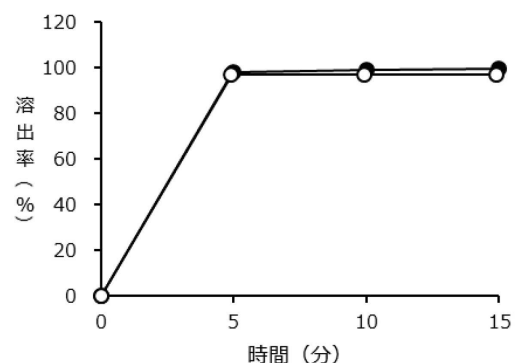
個々の溶出率：試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」（処方変更製剤）について、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」と「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において生物学的同等性の判定基準に適合し、標準製剤と生物学的に同等であると判定された。

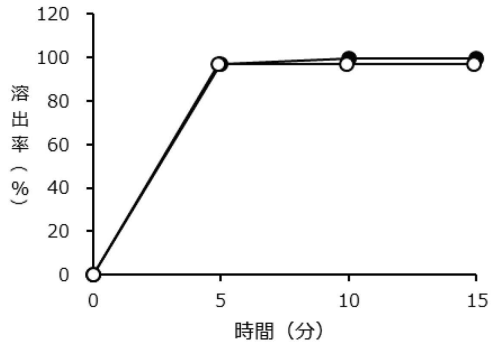
試験液① pH1.2、50回転



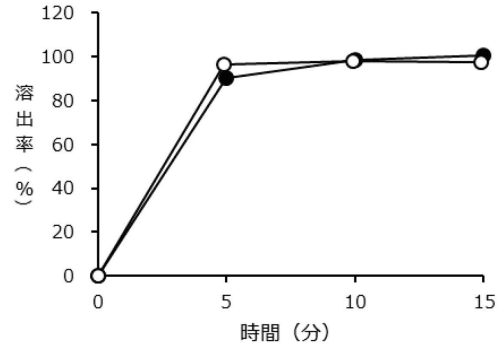
試験液② pH4.0、50回転



試験液③ pH6.8、50回転



試験液④ 水、50回転



● 試験製剤 (ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」 (処方変更製剤))
 ○ 標準製剤 (ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」 (旧処方製剤))
 n=12

図 ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」 (処方変更製剤) の溶出挙動における同等性

表 ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」 (処方変更製剤) の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		比較時点	平均溶出率 (%)		判定*
回転数	試験液		標準製剤 (ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」 (旧処方製剤))	試験製剤 (ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」 (処方変更製剤))	
50 回転	pH1.2	15 分	99.2	94.7	適合
	pH4.0	15 分	97.0	99.5	適合
	pH6.8	15 分	97.0	99.5	適合
	水	15 分	97.4	100.7	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 13 を参照

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率)

試験条件		判定時点	溶出率		判定*
回転数	試験液		個々の溶出率 (%)	平均溶出率 (%) ± S. D.	
50 回転	pH1.2	15 分	95.8、93.0、92.8、98.1、92.6、95.8 92.6、93.9、94.7、97.8、94.1、94.6	94.7 ± 1.9	適合
	pH4.0	15 分	99.2、101.0、97.3、101.4、97.3、97.0 98.6、101.3、98.7、102.4、99.4、100.8	99.5 ± 1.8	適合
	pH6.8	15 分	98.4、97.4、97.6、102.2、102.1、99.7 97.1、101.6、101.3、98.1、96.6、101.4	99.5 ± 2.1	適合
	水	15 分	100.0、98.4、101.4、101.6、103.2、102.4 102.6、100.5、99.2、101.9、98.4、99.0	100.7 ± 1.7	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 13 を参照

(n=12)

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」(処方変更製剤)¹⁸⁾

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号 別紙1)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号 別紙1)

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液

② pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液

④ 水

回転数：50 回転※

試験回数：各 12 ベッセル

※すべての試験液において、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したことから、ガイドラインに従い 100 回転での試験を省略した。

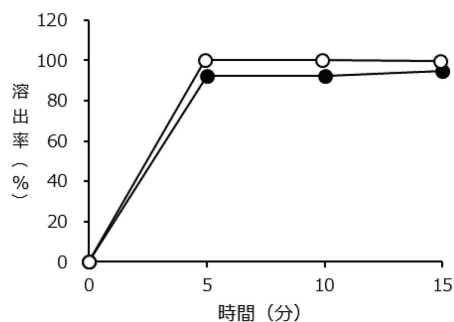
判定基準：

平均溶出率：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。

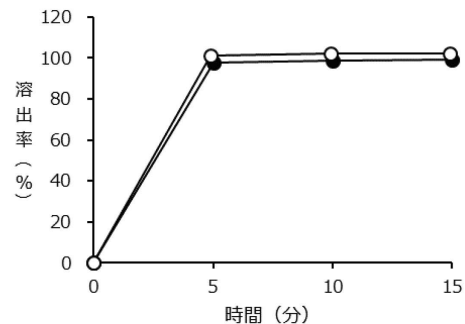
個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」(処方変更製剤)について、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」と「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において生物学的同等性の判定基準に適合し、標準製剤と生物学的に同等であると判定された。

試験液① pH1.2、50 回転

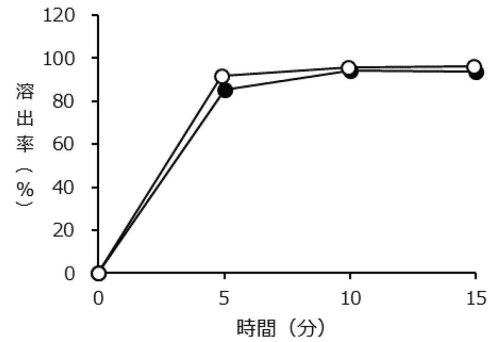
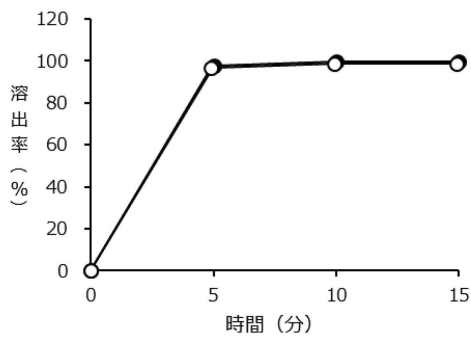


試験液② pH4.0、50 回転



試験液③ pH6.8、50回転

試験液④ 水、50回転



● 試験製剤 (ビソプロロール fumarate 2.5mg「明治」(処方変更製剤))
○ 標準製剤 (ビソプロロール fumarate 2.5mg「明治」(旧処方製剤))

n=12

図 ビソプロロール fumarate 2.5mg「明治」(処方変更製剤)の溶出挙動における同等性

表 ビソプロロール fumarate 2.5mg「明治」(処方変更製剤)の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		比較時点	平均溶出率 (%)		判定*
回転数	試験液		標準製剤 (ビソプロロール fumarate 2.5mg「明治」(旧処方製剤))	試験製剤 (ビソプロロール fumarate 2.5mg「明治」(処方変更製剤))	
50回転	pH1.2	15分	99.9	94.8	適合
	pH4.0	15分	102.4	99.0	適合
	pH6.8	15分	98.6	99.4	適合
	水	15分	96.2	93.9	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 15を参照

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率)

試験条件		判定時点	溶出率		判定*
回転数	試験液		個々の溶出率 (%)	平均溶出率 (%) ±S. D.	
50回転	pH1.2	15分	93.0、89.9、98.1、97.2、93.7、95.4 94.0、97.4、94.6、97.4、92.7、93.6	94.8±2.4	適合
	pH4.0	15分	101.0、98.6、98.9、98.8、99.8、98.4 99.5、98.3、99.2、98.8、98.4、98.0	99.0±0.8	適合
	pH6.8	15分	100.5、99.8、100.2、100.1、98.7、98.0 100.7、99.1、98.1、100.1、99.7、97.2	99.4±1.1	適合
	水	15分	93.3、92.6、93.2、93.8、93.7、93.2 93.2、94.6、95.4、93.2、94.4、96.7	93.9±1.2	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 15を参照

(n=12)

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」(処方変更製剤)¹⁹⁾

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号 別紙1)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号 別紙1)

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験条件

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

- 試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第1液
② pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液
③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第2液
④ 水

回転数：50 回転※

試験回数：各 12 ベッセル

※すべての試験液において、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したことから、ガイドラインに従い 100 回転での試験を省略した。

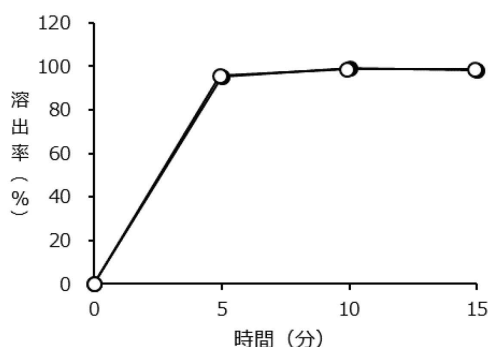
判定基準：

平均溶出率：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。

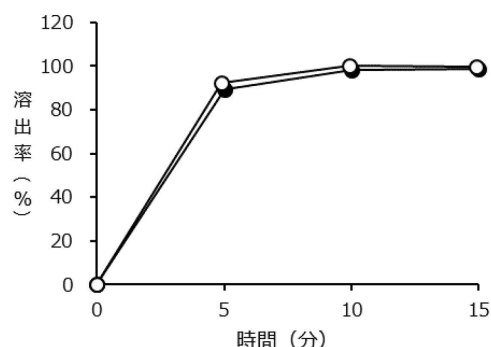
個々の溶出率：標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」(処方変更製剤)について、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」と「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において生物学的同等性の判定基準に適合し、標準製剤と生物学的に同等であると判定された。

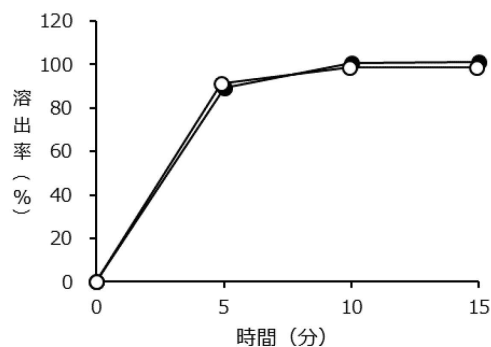
試験液① pH1.2、50 回転



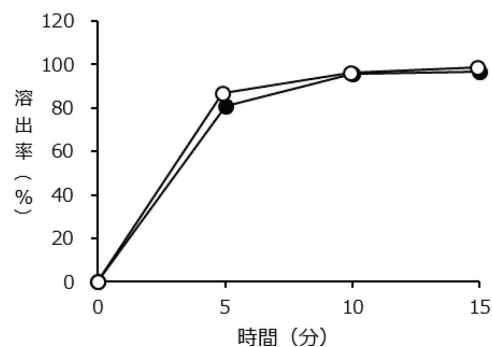
試験液② pH4.0、50 回転



試験液③ pH6.8、50回転



試験液④ 水、50回転



● 試験製剤 (ビソプロロール fumarate 5mg 「明治」 (処方変更製剤))
 ○ 標準製剤 (ビソプロロール fumarate 5mg 「明治」 (旧処方製剤))
 n=12

図 ビソプロロール fumarate 5mg 「明治」 (処方変更製剤) の溶出挙動における同等性

表 ビソプロロール fumarate 5mg 「明治」 (処方変更製剤) の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		比較時点	平均溶出率 (%)		判定*
回転数	試験液		標準製剤 (ビソプロロール fumarate 5mg 「明治」 (旧処方製剤))	試験製剤 (ビソプロロール fumarate 5mg 「明治」 (処方変更製剤))	
50 回転	pH1.2	15 分	98.7	99.2	適合
	pH4.0	15 分	99.8	98.9	適合
	pH6.8	15 分	98.7	101.3	適合
	水	15 分	98.5	96.7	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 17 を参照

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率)

試験条件		判定時点	溶出率		判定*
回転数	試験液		個々の溶出率 (%)	平均溶出率 (%) ±S. D.	
50 回転	pH1.2	15 分	100.5、97.6、98.2、99.1、99.0、96.0 99.5、97.2、99.4、98.0、97.3、97.0	98.2±1.3	適合
	pH4.0	15 分	99.9、98.9、99.0、100.7、99.2、99.0 97.4、100.0、98.5、98.9、98.8、97.0	98.9±1.0	適合
	pH6.8	15 分	103.4、105.3、103.4、98.8、97.8、101.3 100.6、101.4、102.0、101.6、99.8、100.6	101.3±2.1	適合
	水	15 分	98.9、97.9、99.2、96.6、93.4、94.5 95.4、97.2、95.4、97.7、97.9、96.0	96.7±1.8	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 17 を参照

(n=12)

＜参考：ビソプロロールフマル酸塩錠（旧処方製剤）の溶出挙動による同等性及び類似性＞

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」（旧処方製剤）²⁰⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」医薬審第 0229 第 10 号（平成 24 年 2 月 29 日付）、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験」 医薬審第 0299 第 10 号（平成 24 年 2 月 29 日付）

試験方法：日本薬局方 溶出試験法（パドル法）

試験条件：

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

② pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

④ 水

回転数：50 回転※

試験回数：各 12 ベッセル

※すべての試験液において、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したことから、ガイドラインに従い 100 回転での試験を省略した。

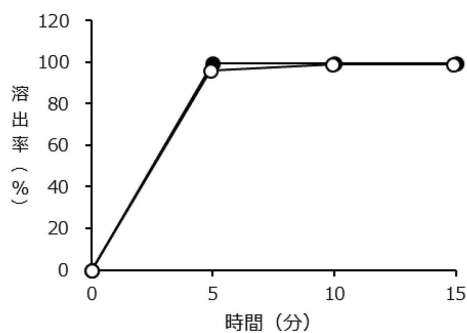
判定基準：

平均溶出率：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

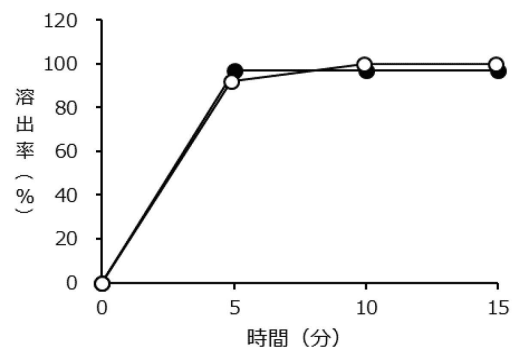
個々の溶出率：試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」（旧処方製剤）について、「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」に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において生物学的同等性の判定基準に適合し、標準製剤と生物学的に同等であると判定された。

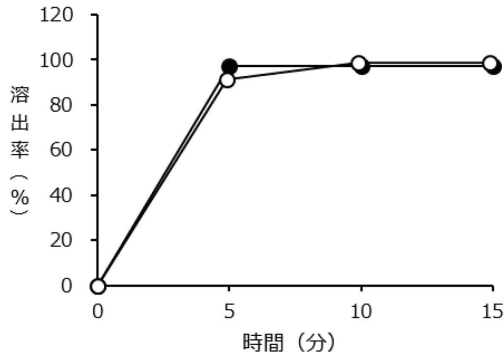
試験液① pH1.2、50 回転



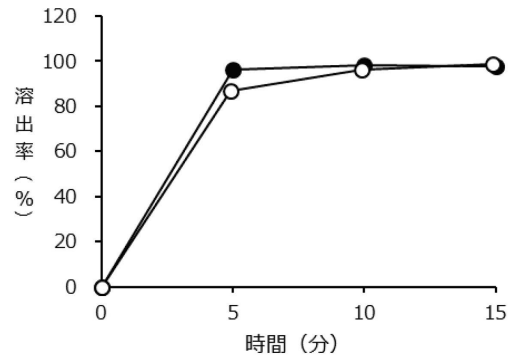
試験液② pH4.0、50 回転



試験液③ pH6.8、50回転



試験液④ 水、50回転



● 試験剤 (ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」 (旧処方製剤))
 ○ 標準剤 (ビソプロロール fumarate 5mg 「明治」 (旧処方製剤))
 n=12

図 ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」 (旧処方製剤) の溶出挙動における同等性

表 ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」 (旧処方製剤) の溶出挙動における同等性 (試験剤及び標準剤の平均溶出率の比較)

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)		判定*
回転数	試験液		標準剤 (ビソプロロール fumarate 5mg 「明治」 (旧処方製剤))	試験剤 (ビソプロロール fumarate 0.625mg 「明治」 (旧処方製剤))	
50 回転	pH1.2	15 分	98.7	99.2	適合
	pH4.0	15 分	99.8	97.0	適合
	pH6.8	15 分	98.7	97.0	適合
	水	15 分	98.5	97.4	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 19 を参照

(n=12)

(試験剤の個々の溶出率)

試験条件		判定時点	溶出率		判定*
回転数	試験液		個々の溶出率 (%)	平均溶出率 (%) ± S. D.	
50 回転	pH1.2	15 分	98.4, 102.4, 100.2, 96.5, 97.8, 98.9 97.6, 98.9, 100.3, 101.4, 99.8, 97.9	99.2 ± 1.7	適合
	pH4.0	15 分	96.5, 93.8, 97.9, 96.2, 98.6, 96.3 98.9, 97.9, 96.3, 93.0, 99.5, 99.4	97.0 ± 2.1	適合
	pH6.8	15 分	99.7, 101.8, 93.8, 94.6, 101.3, 97.1 95.2, 96.5, 95.0, 97.3, 94.9, 96.8	97.0 ± 2.6	適合
	水	15 分	93.9, 97.1, 97.9, 98.2, 94.2, 98.1 95.4, 99.0, 101.4, 95.7, 100.5, 96.8	97.4 ± 2.3	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 19 を参照

(n=12)

ビソプロロール fumarate 2.5mg 「明治」 (旧処方製剤)²¹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」医薬審第 0229 第 10 号 (平成 24 年 2 月 29 日付)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験」医薬審第 0299 第 10 号 (平成 24 年 2 月 29 日付))

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験条件：

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5°C

試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

② pH4.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

④ 水

回転数：50 回転※

試験回数：各 12 ベッセル

※すべての試験液において、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したことから、ガイドラインに従い 100 回転での試験を省略した。

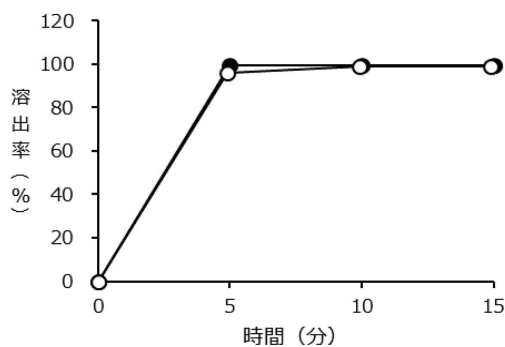
判定基準：

平均溶出率：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

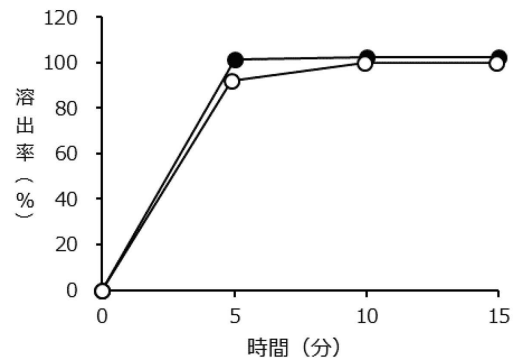
個々の溶出率：試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：ビソプロロール fumarate 2.5mg 「明治」 (旧処方製剤) について、「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」に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において生物学的同等性の判定基準に適合し、標準製剤と生物学的に同等であると判定された。

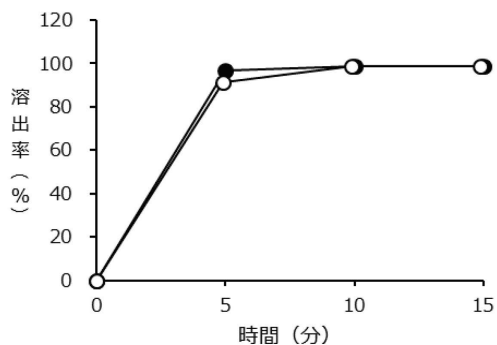
試験液①pH1.2、50 回転



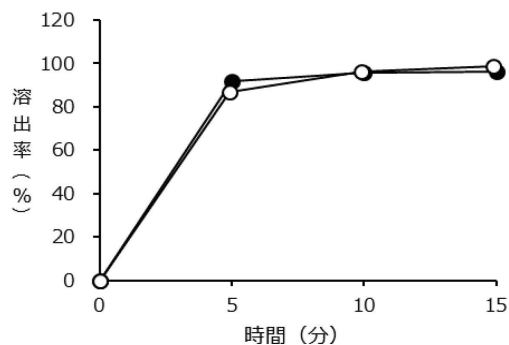
試験液②pH4.0、50 回転



試験液③pH6.8、50回転



試験液④水、50回転



● 試験製剤 (ビソプロロールフェマル酸塩錠 2.5mg「明治」(旧処方製剤))
○ 標準製剤 (ビソプロロールフェマル酸塩錠 5mg「明治」(旧処方製剤))
n=12

図 ビソプロロールフェマル酸塩錠 2.5mg「明治」(旧処方製剤)の溶出挙動における同等性

表 ビソプロロールフェマル酸塩錠2.5mg「明治」(旧処方製剤)の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		比較時点	平均溶出率 (%)		判定*
回転数	試験液		標準製剤 (ビソプロロールフェマル酸塩錠 5mg「明治」(旧処方製剤))	試験製剤 (ビソプロロールフェマル酸塩錠 2.5mg「明治」(旧処方製剤))	
50 回転	pH1.2	15 分	98.7	99.9	適合
	pH4.0	15 分	99.8	102.4	適合
	pH6.8	15 分	98.7	98.6	適合
	水	15 分	98.5	96.2	適合

*:それぞれの試験条件における判定基準は、P.21を参照

(n=12)

(試験製剤の個々の溶出率)

試験条件		判定時点	溶出率		判定*
回転数	試験液		個々の溶出率 (%)	平均溶出率(%) ±S. D.	
50 回転	pH1.2	15 分	99.3、101.2、99.6、101.2、100.3、99.9 99.6、100.6、99.1、98.3、101.2、98.8	99.9±1.0	適合
	pH4.0	15 分	102.1、104.6、100.7、103.4、100.1、102.5 103.4、103.0、105.1、101.2、101.8、101.4	102.4±1.5	適合
	pH6.8	15 分	100.0、99.0、97.4、96.7、97.7、99.0 99.1、98.3、99.2、97.7、99.2、99.9	98.6±1.0	適合
	水	15 分	97.4、98.0、97.4、96.6、98.6、93.8 96.5、97.3、96.6、93.2、96.5、92.0	96.2±2.0	適合

*:それぞれの試験条件における判定基準は、P.21参照

(n=12)

ピソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」(旧処方製剤)²²⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」医薬審第 0229 第 10 号 (平成 24 年 2 月 29 日付)

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 (パドル法)

試験条件：

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：① pH1.2 日本薬局方溶出試験第 1 液

② pH3.0 薄めた McIlvaine の緩衝液

③ pH6.8 日本薬局方溶出試験第 2 液

④ 水

回転数：50 回転 pH1.2、pH3.0、pH6.8、水

100 回転 pH1.2

判定基準：

<pH1.2、pH3.0、50 回転>

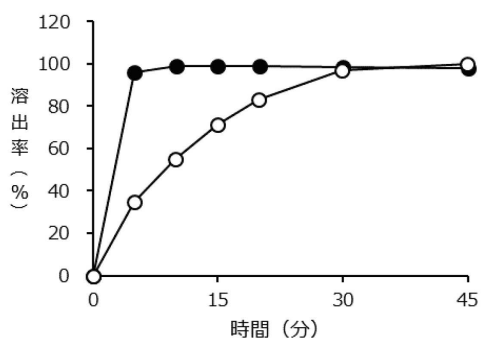
標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合、標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

<pH6.8、水、50 回転>、<pH1.2、100 回転>

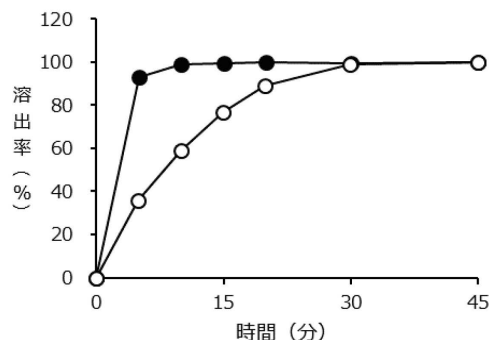
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

試験結果：ピソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」(旧処方製剤)の溶出挙動は pH3.0、pH6.8、水の試験液でのパドル回転数毎分 50 回転の試験及び pH1.2 の試験液での毎分 100 回転の試験においては「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の類似性の判定基準に適合したものの、pH1.2 の試験液での毎分 50 回転の試験においては不適合であった。以上のことから、ピソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」(旧処方製剤)の溶出挙動は標準製剤の溶出挙動と類似ではないと判定した。

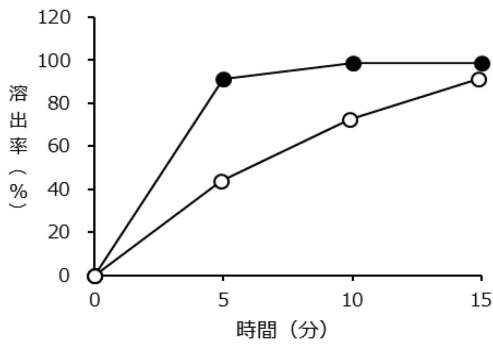
試験液① pH1.2、50 回転



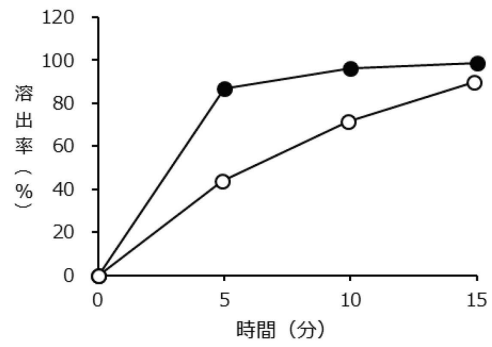
試験液② pH3.0、50 回転



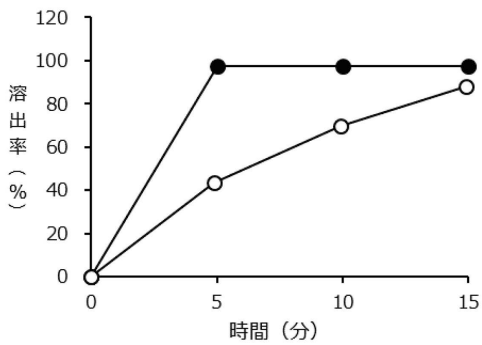
試験液③ pH6.8、50回転



試験液④ 水、50回転



試験液① pH1.2、100回転



● 試験製剤 (ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「明治」 (旧処方製剤))
○ 標準製剤 (錠剤、5mg)

n=12

図 ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「明治」 (旧処方製剤) の溶出挙動における類似性

表 ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「明治」 (旧処方製剤) の溶出挙動における類似性 (試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件		比較時点	平均溶出率 (%)		f2 関数	判定*
回転数	試験液		標準製剤 (錠剤、5mg)	試験製剤 (ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「明治」 (旧処方製剤))		
50 回転	pH1.2	10 分	55.0	98.9	40	不適合
		20 分	83.3	99.0		
	pH3.0	10 分	59.1	98.7	44	適合
		20 分	89.0	99.8		
	pH6.8	15 分	91.2	98.7	-	適合
	水	15 分	89.9	98.5	-	適合
100 回転	pH1.2	15 分	88.0	97.2	-	適合

* : それぞれの試験条件における判定基準は、P. 23 を参照

(n=12)

< ビソプロロールフマル酸塩錠の公的溶出規格への適合性 >

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」及びビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」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^{23~25)}。

試験方法	回転数	試験液	販売名	規定時間	溶出規格	溶出率	判定
溶出試験法 パドル法	50 回転	日局 溶出試験 第2液	ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg 「明治」	30 分	85%以上	92.8~102.9%	適合
			ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg 「明治」			96.3~104.2%	適合
			ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg 「明治」			96.8~108.6%	適合

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ビソプロロールフマル酸塩錠」の確認試験による⁴⁾。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ビソプロロールフマル酸塩錠」の定量法による⁴⁾。

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の類縁物質が混入している可能性がある。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

<参考>

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

○：効能あり　－：効能なし

2. 用法及び用量

1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5mg を1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回 0.625mg 経口投与から開始する。

1日1回 0.625mg の用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回 1.25mg に増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を 0.625、1.25、2.5、3.75 又は 5mg として必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回 1.25～5mg を経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回 5mg を超えないこと。

3. 頻脈性心房細動

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回 2.5mg 経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回 5mg に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回 5mg を超えないこと。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。

(2) 慢性心不全を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者、心室性期外収縮又は頻脈性心房細動のある患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。

(3) 慢性心不全の場合

1) 慢性心不全患者に投与する場合には、必ず1日1回 0.625mg 又は更に低用量から開始し、忍容性を基に患者毎に維持量を設定すること。[「その他の注意」の項参照]

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群²⁶⁾

β遮断作用薬

(アテノロール、アロチノロール塩酸塩、カルテオロール塩酸塩、プフェトロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、ナドロール、ビンドロロール、メトプロロール酒石酸塩)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

選択性が高いβ₁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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) β₁受容体選択性

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β₁受容体（イヌ心室筋）に対する親和性はβ₂受容体（イヌ肺）に比し23倍強く、アテノロールは4倍、メトプロロールは5倍であり、ビソプロロールが最もβ₁選択性が高かった²⁷⁾。

② 慢性閉塞性肺疾患に5mg単回経口投与したとき、90分後から300分まで収縮期血圧、脈拍数は有意に低下したが（収縮期血圧（90分、120分いずれも：p<0.01、180分、300分いずれも：p<0.05）、脈拍数（90分：p<0.05、120分：p<0.01、180分：p<0.001、300分：p<0.05）；いずれも対応のあるt-検定）、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（対応のあるt-検定）²⁸⁾。

2) 降圧作用

① 本態性高血圧症に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（収縮期血圧（p<0.05）、拡張期血圧（p<0.01）；いずれも対応のあるt-検定）²⁹⁾。

② 本態性高血圧症に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（p<0.01；対応のあるt-検定）、血圧日内変動リズムには差が認められなかった（対応のあるt-検定）²⁹⁾。

3) 抗狭心症作用

① 労作性あるいは労作兼安静狭心症患者に1日1回5mg、2週間連続経口投与したところ、心拍数・血圧（心筋酸素消費）が有意に低下するとともに（p<0.01；対応のあるt-検定）、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（狭心症発作回数（p<0.01）、即効性硝酸剤使用量（p<0.05）；いずれも対応のあるt-検定）³⁰⁾。

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（投与後ST下降(1mm)（p<0.01）、運動中止までの時間（p<0.05）；いずれも対応のあるt-検定）³¹⁾。

4) 抗不整脈作用

心室性期外収縮患者に1日1回5mg、3週間以上連続経口投与したところ、心拍数の減少、PQ時間の延長とともに、期外収縮数の減少が認められた³²⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間³³⁾

薬剤名	投与量	n	T _{max} (hr)
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」	1錠	20	2.6±0.5

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」薬食審査発第487号(平成9年12月22日付)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」薬食審査発第786号(平成13年5月31日付)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」薬食審査発第1124004号(平成18年11月24日付)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」薬食審査発0229第10号(平成24年2月29日付))

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」³³⁾

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」(旧処方製剤)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単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～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。

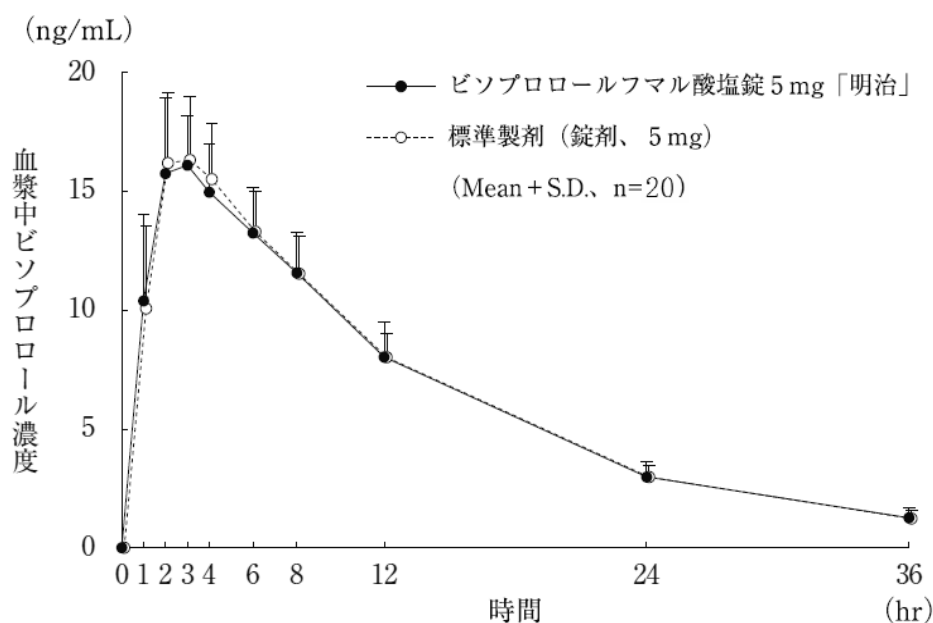


図 5mg 錠 (旧処方製剤) 投与時の血漿中ビソプロロール濃度推移

表 薬物動態パラメータ (5 mg単回経口投与時)

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (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 「明治」 (旧処方製剤)	20	233.35±36.18	16.69±2.40	2.6±0.5	8.8±1.2
標準製剤 (錠剤、5mg)	20	234.25±29.53	17.01±2.64	2.6±0.8	8.8±1.0

(Mean±S. D.)

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 0.625mg 「明治」・2.5mg 「明治」^{20, 21)}

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「明治」及びビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「明治」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 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「明治」(旧処方製剤)を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。(「IV. 7. 溶出性」の項参照)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

kel : 0.0800±0.0101 (hr⁻¹) (健康成人男子に 5mg 錠単回経口投与時 (Mean±S. D.))³³⁾

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

「Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

「Ⅷ. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「Ⅷ. 6. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(参考) 外国人のデータでは健康成人に ^{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 $90.0 \pm 6.0\%$ が排泄された。未変化体は $47.8 \pm 10.5\%$ 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³⁴⁾。(n=5)

注：本剤の承認された用法・用量は、以下のとおりである。

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。
尚、年齢、症状により適宜増減する。

2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625mg経口投与から開始する。1日1回0.625mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。

3. 頻脈性心房細動

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回2.5mg経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回5mgに増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mgを超えないこと。

(2) 排泄率

「VII. 6. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

警告

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

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

がある。]

- 7) 過度に血圧の低い患者 [血圧を更に低下させるおそれがある。]
- 8) 異型狭心症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 9) 乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者 [症状を悪化又は誘発させるおそれがある。]
- 10) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 投与が長期にわたる場合は、**心機能検査**（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。**徐脈**又は**低血圧**の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- 2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の**狭心症患者**で急に**投与を中止**したとき、症状が悪化したり、**心筋梗塞**を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。
- 3) **甲状腺中毒症**の患者では急に**投与を中止**すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。
- 4) **手術前 48 時間**は投与しないことが望ましい。
- 5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には**自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意**させること。
- 6) **頻脈性心房細動の場合**
心不全を合併する頻脈性心房細動患者では本剤投与により心不全の症状を悪化させる可能性があるため、心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。
- 7) **慢性心不全の場合**
 - ①慢性心不全患者に投与する場合には、**本剤の投与初期及び増量時は、入院下で投与**することが望ましい。
 - ②**重症慢性心不全患者**に対する本剤の投与では特に慎重な管理を要するので、**投与初期及び増量時は入院下で投与**すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

[併用注意] (併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）があらわれることがある。 異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤 インスリン製剤、 トリブタミド 等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがある。 血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β_2 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。
Ca 拮抗剤 ベラパミル塩酸塩、 ジルチアゼム塩酸塩 等	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。 定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用）を増強させる。特にジギタリス製剤との 3 剤併用時には注意を要する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン、メチルジゴキシン	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。 定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用）を増強させる。特に Ca 拮抗剤との 3 剤併用時には注意を要する。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン、グアナベンズ投与中止後のリバウンド現象（急激な血圧上昇）が増強することがある。 クロニジンを中止する場合は、あらかじめ本剤の投与中止等適切な処置を行う。	クロニジンを中止した場合、血中ノルアドレナリンが上昇する。 β 遮断剤と併用している場合、クロニジンの中止により、 α 作用が強調され、より急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズも作用機序から同様な反応が予測される。
クラス I 抗不整脈剤 リン酸ジソピラミド、プロカインアミド塩酸塩、アジマリン 等 クラス III 抗不整脈剤 アミオダロン塩酸塩	過度の心機能抑制（徐脈、低血圧等）があらわれることがある。 臨床症状を観察し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン 等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する薬剤 降圧剤、硝酸剤	降圧作用が増強することがある。 定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する。	相加的に作用（降圧作用）を増強させる。
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

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

(3) その他の副作用

その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと）

(10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
過敏症	発疹、皮膚そう痒感

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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

- 1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。[脳梗塞等がおこるおそれがある。]
- 2) 高齢者では徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれやすいので、このような症状があらわれた

場合には減量又は投与を中止すること。

3) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。[「重要な基本的注意」の項参照]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

(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]

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で胎児毒性(致死、発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告されている。]

2) 投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

過量投与

症状: 過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙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。

処置: 過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

- 1) 徐脈、完全房室ブロック: アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペーシングを適用すること。
- 2) 心不全の急性増悪: 利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静脈内投与すること。
- 3) 低血圧: 強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
- 4) 気管支痙れん: 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。

14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。]

15. その他の注意

その他の注意

- 1) β 遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療では効果が得られない場合がある。
- 2) 日本人慢性心不全患者を対象に、承認用法・用量とは異なる用量調節方法（1日1回0.625、1.25、2.5又は5mgの段階で用量を増減）で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験では、主要評価項目である「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」において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³⁵⁾。

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等へ注意」の項参照のこと。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「明治」 処方箋医薬品^{注)}
 ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「明治」 処方箋医薬品^{注)}
 ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「明治」 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

有効成分：ビソプロロールフマル酸塩 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年 外箱に最終年月表示（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

くすりのしおり：有

患者向医薬品ガイド：有

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」 : PTP包装 100錠 (10錠×10シート)
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」 : PTP包装 100錠 (10錠×10シート)
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」 : PTP包装 100錠 (10錠×10シート)

7. 容器の材質

(PTP包装)

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー : ポリエチレン、アルミニウム（乾燥剤入り）

バンド : ポリプロピレン

外箱 : 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

同効薬：アテノロール、アロチノロール塩酸塩、カルテオロール塩酸塩、ブフェトロール塩酸塩、
プロプラノロール塩酸塩、ナドロール、ビンドロール、メトプロロール酒石酸塩

9. 国際誕生年月日

1986年1月⁴⁾

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

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「明治」	2021年2月15日	30300AMX00105000
	2022年10月12日 (処方変更による)	

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 2.5mg「明治」	2021年2月15日	30300AMX00106000
	2021年11月24日 (処方変更による)	

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 5mg「明治」	2021年2月15日	30300AMX00107000
	2021年11月24日 (処方変更による)	

11. 薬価基準収載年月日

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「明治」	薬価基準収載 個別医薬品コード付番日：2021年12月9日
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」	
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」	

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
該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

14. 再審査期間
該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

統一名（告示名）	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード（統一名）
ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 錠	128759201	2123016F3010	622719300
販売名		個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算 コード（個別）
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」		2123016F3134	622875901

統一名（告示名）	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード（統一名）
ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 錠	128760801	2123016F1018	622719200
販売名		個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算 コード（個別）
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」		2123016F1190	622876001

統一名（告示名）	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード（統一名）
ビソプロロールフマル酸塩 5mg 錠	128761501	2123016F2014	620001875
販売名		個別医薬品コード (YJコード)	レセプト電算 コード（個別）
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」		2123016F2278	622876101

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) The Use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (World Health Organization)
- 2) オレンジブック総合版ホームページ
<<http://www.jp-orangebook.gr.jp/data/dataindex.shtml>> (2023/5/23 アクセス)
- 3) 株式会社じほう：第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI 2021
- 4) 第十八改正日本薬局方（令和3年6月7日厚生労働省告示第220号）
<<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000066530.html>> (2023/5/23 アクセス)
- 5) ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）
- 6) ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」の無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）
- 7) ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」の二次包装開封後の安定性に関する資料（社内資料）
- 8) ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」の分割性及び分割後の安定性に関する資料（社内資料）
- 9) ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）
- 10) ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」の無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）
- 11) ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」の二次包装開封後の安定性に関する資料（社内資料）
- 12) ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」の分割性及び分割後の安定性に関する資料（社内資料）
- 13) ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）
- 14) ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」の無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）
- 15) ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」の二次包装開封後の安定性に関する資料（社内資料）
- 16) ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」の分割性及び分割後の安定性に関する資料（社内資料）
- 17) ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」（処方変更製剤）の溶出試験に関する資料（社内資料）
- 18) ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」（処方変更製剤）の溶出試験に関する資料（社内資料）
- 19) ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」（処方変更製剤）の溶出試験に関する資料（社内資料）
- 20) ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」の溶出性（生物学的同等性試験）に関する資料（社内資料）
- 21) ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」の溶出性（生物学的同等性試験）に関する資料（社内資料）
- 22) ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」の溶出性（生物学的同等性試験）に関する資料（社内資料）
- 23) ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「明治」の溶出性（公的溶出試験）に関する資料（社内資料）
- 24) ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「明治」の溶出性（公的溶出試験）に関する資料（社内資料）
- 25) ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」の溶出性（公的溶出試験）に関する資料（社内資料）
- 26) 薬剤分類情報閲覧システム
<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2023/5/23 アクセス)
- 27) Manalan, A. S., et al. : Circ. Res. 1981 ; 49 (2) : 326-336 (PMID:6113900)
- 28) 田口 治ほか：循環器科. 1989 ; 25 (3) : 296-304
- 29) 池田正男ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (3) : 981-989
- 30) 加藤和三ほか：臨牀と研究. 1989 ; 66 (7) : 2285-2294
- 31) 加藤和三ほか：基礎と臨床. 1989 ; 23 (6) : 2395-2407
- 32) 杉本恒明ほか：新薬と臨牀. 1988 ; 37 (11) : 2033-2045
- 33) ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）
- 34) Leopold, G. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986 ; 8 (Suppl. 11) : S16-S20 (PMID:2439789)
- 35) 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

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである（2023年6月時点）

国名	販売名
米国	Bisoprolol Tablets USP 5mg and 10mg 他

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

本邦における承認された用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況と異なる。

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。

尚、年齢、症状により適宜増減する。

2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625mg 経口投与から開始する。1日1回0.625mg の用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25mg に増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5mg として必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5mg を経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mg を超えないこと。

3. 頻脈性心房細動

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回2.5mg 経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回5mg に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回5mg を超えないこと。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦における海外情報（米国FDA、オーストラリア分類）

本邦における禁忌及び使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国FDA、オーストラリア分類とは異なる。

禁忌（次の患者には投与しないこと）

(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]

【使用上の注意】

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験（ラット）で胎児毒性（致死、発育抑制）及び新生児毒性（発育毒性等）が報告されている。]

2) 投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

	分類
FDA:Pregnancy Category	C
オーストラリア分類	C

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

Category C

Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=bba0bc2b-602f-4df1-a761-85bd3c80c7de>>

(2023年5月23日アクセス)

オーストラリア分類：

Category C

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

(2023年5月23日アクセス)

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない。）

出典	記載内容
米国の添付文書※1	PRECAUTIONS Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. DOSAGE AND ADMINISTRATION Pediatric Patients There is no pediatric experience with bisoprolol fumarate.

※1：<<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=bba0bc2b-602f-4df1-a761-85bd3c80c7de>>

(2023年5月23日アクセス)

XIII. 備考

その他の関連資料

製造販売元

Meファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2-4-16

販売提携

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16