

選択的β₁遮断剤

処方箋医薬品*

日本薬局方 ビソプロロール fumarate

ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg「サワイ」

* ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg「サワイ」

* ビソプロロール fumarate 錠 5mg「サワイ」

BISOPROLOL FUMARATE

日本標準商品分類番号

8 7 2 1 2 3

貯法：室温保存
錠0.625mgは開封後は湿気を避けて保存すること
使用期限：外箱に表示

	*錠0.625mg	錠2.5mg	錠5mg
*承認番号	22500AMX01599000	22400AMX01440000	22400AMX01441000
薬価収載	2013年12月	2013年12月	2013年12月
販売開始	2013年12月	2010年11月	2001年7月
効能追加	—	2013年9月	2013年9月

※注意-医師等の処方箋により使用すること

【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)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 1)高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2)糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。〕
- 3)心原性ショックのある患者〔心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 4)肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 5)強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要がある心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。〕
- 6)非代償性の心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。〕
- 7)重度の末梢循環障害のある患者(壊疽等)〔末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 8)未治療の褐色細胞腫の患者〔用法・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

【組成・性状】

・組成

*ビソプロロール fumarate 錠0.625mg「サワイ」：1錠中に日局ビソプロロール fumarate 0.625mgを含有する。
添加物として、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトールを含有する。
ビソプロロール fumarate 錠2.5mg「サワイ」：1錠中に日局ビソプロロール fumarate 2.5mgを含有する。

添加物として、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、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、D-マンニトールを含有する。

ビソプロロール fumarate 錠5mg「サワイ」：1錠中に日局ビソプロロール fumarate 5mgを含有する。

添加物として、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、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、D-マンニトールを含有する。

*・製剤の性状

品名	剤形	外形 直径(mm)・重量(mg)・厚さ(mm)	識別 コード	性状
ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg「サワイ」	割線入り素錠	.625 6.0 約80 2.6	SW BL	白色
ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg「サワイ」	素錠	2.5 6.0 約90 2.9	SW BL2.5	白色
ビソプロロール fumarate 錠 5mg「サワイ」	割線入り素錠	5 6.5 約100 3.0	SW BL5	白色

【効能・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

【用法・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。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。

【使用上の注意】

1. 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。〕
- 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〕

2. 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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制作用(徐脈、血圧低下等)があらわれることがある。異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
血糖降下剤 インスリン製剤 トルブタミド 等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状(頻脈、発汗等)をマスクすることがある。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β_2 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。
Ca拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 等	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用)を増強させる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン メチルジゴキシン	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(心刺激生成・伝導抑制作用)を増強させる。特にCa拮抗剤との3剤併用時には注意を要する。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酸塩	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 プロカイナム塩酸塩 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 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。

1) 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。

2) 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。

	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

5. 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)。

6. 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。〕

7. 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)。

8. 過量投与

- 1) **症状**：過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。しかし、このような症状は副作用としても報告されている。
- 2) **処置**：過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。
 - (1)徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用すること。
 - (2)心不全の急性増悪：利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静脈内投与すること。
 - (3)低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
 - (4)気管支痙攣：イソプレナリン塩酸塩、 β_2 刺激薬又はアミノフィリン水和物等の気管支拡張剤を投与すること。

9. 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

10. 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。

*【薬物動態】

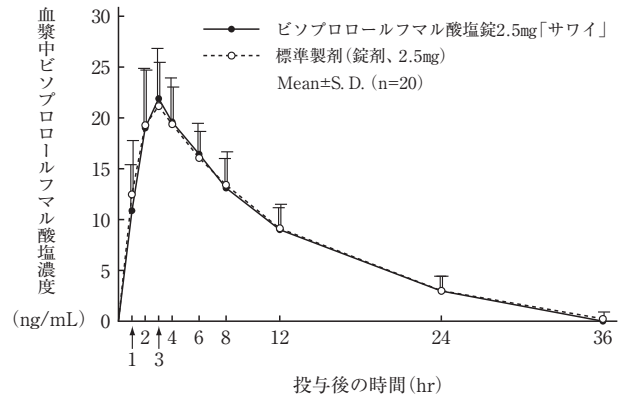
1. 生物学的同等性試験

- ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」
ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」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日付 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「サワイ」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。¹⁾
- ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」
ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ2錠(ビソプロロールフマル酸塩として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

各製剤2錠投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-36hr} (ng·hr/mL)
ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」	23.1 ± 4.6	3.1 ± 0.7	8.1 ± 1.6	260.8 ± 44.4
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	22.7 ± 4.3	2.9 ± 0.7	8.0 ± 1.9	264.6 ± 58.7

(Mean ± S. D.)



血漿中濃度ならびに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。

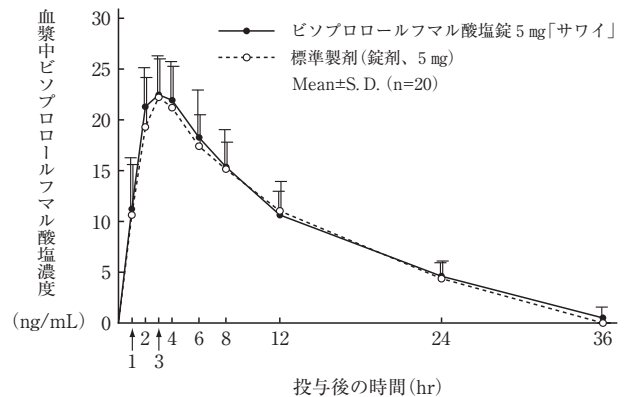
○ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」

ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」と標準製剤を健康成人男子にそれぞれ1錠(ビソプロロールフマル酸塩として5mg)空腹時単回経口投与(クロスオーバー法)し、血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。³⁾

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-36hr} (ng·hr/mL)
ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」	24.1 ± 3.3	2.9 ± 1.1	9.8 ± 2.9	313.9 ± 59.1
標準製剤 (錠剤、5mg)	23.3 ± 3.8	3.0 ± 0.8	9.5 ± 3.4	305.0 ± 57.9

(Mean ± S. D.)



血漿中濃度ならびに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。

2. 溶出挙動

本製剤は、日本薬局方に定められた溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

ビソプロロールフマル酸塩は内因性交感神経刺激作用(ISA)を有さない β_1 受容体(心)選択性の β 遮断剤である。
 β_1 受容体選択性はアテノロール、メトプロロール、セリプロロール、ベタキソロールよりも高く、臨床用量では、呼吸機能、脂質代謝、糖代謝に悪影響を及ぼさないことが報告されている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビソプロロールフマル酸塩(Bisoprolol Fumarate)

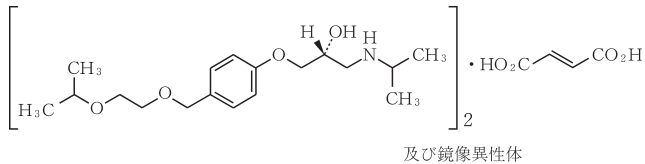
化学名：(2RS)-1-(4-{[2-(1-Methylethoxy)ethoxy]methyl}phenoxy)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol hemifumarate

分子式：(C₁₈H₃₁NO₄)₂ · C₄H₄O₄

分子量：766.96

融点：101~105℃

構造式：



性状：ビスプロロールフマル酸塩は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。水溶液(1→10)は旋光性を示さない。

【取扱い上の注意】

・安定性試験

- *錠0.625mg：PTP包装(PTPシートをアルミビロー包装(乾燥剤入り))したものを用いた加速試験(40℃75%RH、6ヶ月)の結果、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。⁴⁾
- 錠2.5mg/錠5mg：PTP包装(PTPシートをアルミビロー包装)したものを用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。^{5)、6)}

**【包装】

- *ビスプロロールフマル酸塩錠0.625mg「サワイ」：
PTP：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)
- ビスプロロールフマル酸塩錠2.5mg「サワイ」：
PTP：100錠(10錠×10)
- ビスプロロールフマル酸塩錠5mg「サワイ」：
PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

【主要文献及び文献請求先】

*・主要文献

- 1)～3) 沢井製薬(株)社内資料 [生物学的同等性試験]
- 4)～6) 沢井製薬(株)社内資料 [安定性試験]

・文献請求先〔主要文献(社内資料を含む)は下記にご請求下さい〕

沢井製薬株式会社 医薬品情報センター
〒532-0003 大阪市淀川区宮原5丁目2-30
TEL：0120-381-999 FAX：06-6394-7355

製造販売元
沢井製薬株式会社
大阪市淀川区宮原5丁目2-30

K18 A171202