

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

剤形	素錠		
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）		
規格・含量	錠 0.625mg：1錠中ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有 錠 2.5mg：1錠中ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 含有 錠 5mg：1錠中ビソプロロールフマル酸塩 5mg 含有		
一般名	和名：ビソプロロールフマル酸塩 洋名：Bisoprolol Fumarate		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		錠 0.625mg	錠 2.5mg, 錠 5mg
	承認年月日	2013年 8月 15日	2013年 7月 22日
	薬価基準収載 発売年月日	2013年 12月 13日 2013年 12月 13日	2013年 12月 13日 2013年 12月 13日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ http://www.nichiiko.co.jp/		

本IFは2013年12月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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ホームページ（<http://www.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式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、IF記載要領の一部改訂を行い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、今後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	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	19
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法.....	20
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	22
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	22
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	22
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	23
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報.....	23
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	23
1. 物理化学的性質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1. 警告内容とその理由	24
3. 有効成分の確認試験法.....	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..	24
4. 有効成分の定量法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
IV. 製剤に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 剤形.....	4	5. 慎重投与内容とその理由.....	24
2. 製剤の組成.....	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意.....	5	7. 相互作用	26
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 副作用.....	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	11	9. 高齢者への投与	27
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	28
7. 溶出性.....	11	11. 小児等への投与	28
8. 生物学的試験法	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	15	13. 過量投与	28
10. 製剤中の有効成分の定量法	15	14. 適用上の注意.....	28
11. 力価.....	15	15. その他の注意.....	28
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	15	16. その他.....	28
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報.....	15	IX. 非臨床試験に関する項目	29
14. その他.....	15	1. 薬理試験	29
V. 治療に関する項目	16	2. 毒性試験	29
1. 効能又は効果	16	X. 管理的事項に関する項目	30
2. 用法及び用量	16	1. 規制区分	30
3. 臨床成績	18		

2. 有効期間又は使用期限.....	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	30
5. 承認条件等.....	30
6. 包装.....	30
7. 容器の材質.....	30
8. 同一成分・同効薬.....	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準収載年月日	31
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.....	31
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容.....	31
14. 再審査期間.....	31
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード.....	31
17. 保険給付上の注意.....	31
X I. 文献-----	32
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献.....	32
X II. 参考資料-----	32
1. 主な外国での発売状況.....	32
2. 海外における臨床支援情報	32
X III. 備考-----	32
付表 1—1-----	33
付表 1—2-----	34
付表 1—3-----	35

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤はビソプロロールフマル酸塩を有効成分とする選択的 β_1 アンタゴニスト製剤である。

ビソプロロールフマル酸塩製剤の「メインハーツ錠 2.5」及び「メインハーツ錠 5」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2001年3月15日に承認を取得、2001年7月6日に販売を開始した。（医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき承認申請）

「メインハーツ錠 2.5」及び「メインハーツ錠 5」は、2012年1月18日に「次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者：虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」の効能・効果が追加された。引き続き、2013年9月3日に「頻脈性心房細動」の効能・効果及び用法・用量が追加された。

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

「ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2013年8月15日に承認を取得、2013年12月13日に販売を開始した。（薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき承認申請）

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はビソプロロールフマル酸塩を有効成分とする選択的 β_1 アンタゴニスト製剤である。
- (2) 錠 0.625mg 及び錠 2.5mg の錠剤の直径が 6.0mm、錠 5mg の直径が 6.3mm の錠剤である。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名、含量を表示した。
- (4) 重大な副作用（頻度不明）として心不全、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ビソプロロール fumarate 0.625mg「日医工」

ビソプロロール fumarate 2.5mg「日医工」

ビソプロロール fumarate 5mg「日医工」

(2) 洋名

Bisoprolol Fumarate

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ビソプロロール fumarate (JAN)

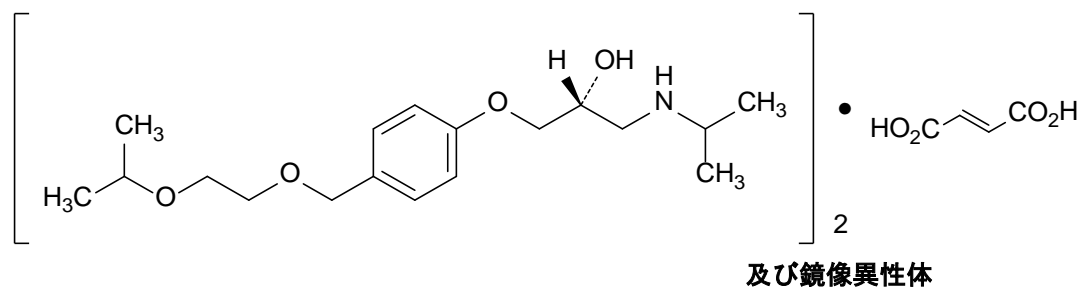
(2) 洋名 (命名法)

Bisoprolol Fumarate (JAN)

(3) ステム

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

3. 構造式又は示性式



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

別名 : fumarate bisoprolol

7. CAS 登録番号

104344-23-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。(無臭である。)

(2) 溶解性

水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)又は酢酸(100)に溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 101~105℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

(1) 紫外可視吸光度測定法

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

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

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

4. 有効成分の定量法




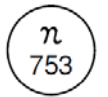


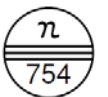


過塩素酸による滴定

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

販売名	色調 剤形	形 状			識別コード
		質量(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)	
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」	白色の割線 入りの素錠	 80	 6.0	 2.6	本体： n 755 .625 包装： n 755
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	白色の 素錠	 90	 6.0	 2.9	本体： n 753 2.5 包装： n 753
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	白色の 素錠	 100	 6.3	 3.0	本体： n 754 包装： n 754

(2) 製剤の物性

(「IV-4.製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(3) 識別コード

(「IV-1.(1)剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

錠 0.625mg	1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg を含有
錠 2.5mg	1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg を含有
錠 5mg	1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 5mg を含有

(2) 添加物

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」

添加目的	添加物
賦形剤	D-マンニトール, トウモロコシデンプン
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	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「日医工」, ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」

添加目的	添加物
賦形剤	乳糖
結合剤	ヒドロキシプロピルセルロース
滑沢剤	ステアリン酸マグネシウム
崩壊剤	ヒドロキシプロピルセルロース

(3) その他

該当記載事項なし

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¹⁾

(1) 加速試験

本品につき加速試験(40℃, 75%RH, 6 ヶ月)を行った結果, ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」, ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」及びビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」は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。

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態: PTP 包装]

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

※1: RRT1.2 及び 3.8 のピーク量 1.0%以下, その他のピーク量 0.2%以下, 成分以外のピーク合計量 2.5%以下

※2: 表示量に対する含有率(%)

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態: バラ包装]

測定項目 <規格>	ロット番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 <白色の素錠>	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	適合	同左	同左	同左
確認試験 (紫外可視吸光度測定法)	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	適合	同左	同左	同左
製剤均一性 (含量均一性試験) <判定値 15.0%以下>	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	1.8~3.9 2.0~4.4 2.1~3.5	—	—	2.2~4.3 2.1~4.1 2.8~4.0
純度試験 (HPLC) <※1>	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	適合	同左	同左	同左
溶出試験 <30分 85%以上>	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	97.3~104.0 96.7~103.9 96.8~104.0	97.1~100.3 97.2~101.7 94.1~100.9	95.3~102.5 97.2~100.7 96.1~101.4	96.4~100.9 95.0~100.5 95.5~101.1
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	BI0625-1 BI0625-2 BI0625-3	99.9 100.2 100.3	100.1 100.8 100.7	100.7 101.2 101.4	98.7 99.5 99.5

※1: RRT1.2 及び 3.8 のピーク量 1.0%以下, その他のピーク量 0.2%以下, 成分以外のピーク合計量 2.5%以下

※2: 表示量に対する含有率(%)

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態：PTP 包装]

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

※：表示量に対する含有率(%)

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態：バラ包装]

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

※：表示量に対する含有率(%)

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」 加速試験 [最終包装形態：PTP 包装]

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

* : 表示量に対する含有率(%)

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

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

* : 表示量に対する含有率(%)

(2) 無包装の安定性

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色の素錠>	025031	適合	同左	同左	—
純度試験 (HPLC) <※1>	025031	適合	同左	類縁物質増加 (規格外)	—
溶出性 (%) <30 分, 85%以上>	025031	99.0~102.8	97.8~100.2	96.4~103.9	—
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	025031	100.7	99.0	97.4 (規格内) ※3	—
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	025031	35.3	40.5	39.3	—

※1: RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 のピーク量 1.0%以下,その他のピーク量 0.2%以下,成分以外のピーク合計量 2.5%以下

※2: 表示量に対する含有率 (%) ※3: 3%以上の含量低下を認めたが規格の範囲内であった。 変化あり: 太字

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色の素錠>	025031	適合	同左	同左	同左
純度試験 (HPLC) <※1>	025031	適合	同左	同左	類縁物質増加 (規格外)
溶出性 (%) <30 分, 85%以上>	025031	99.0~102.8	96.4~99.8	99.1~102.7	98.7~101.6
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	025031	100.7	100.6	99.6	98.4
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	025031	35.3	18.6 (規格外)	19.3 (規格外)	19.6 (規格内) ※3

※1: RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 のピーク量 1.0%以下,その他のピーク量 0.2%以下,成分以外のピーク合計量 2.5%以下

※2: 表示量に対する含有率 (%) ※3: 30%以上の硬度変化を認めたが参考値(19.6N)以上であった。 変化あり: 太字

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx・hr	80 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 <白色の素錠>	025031	適合	同左	同左	同左
純度試験 (HPLC) <※1>	025031	適合	同左	同左	類縁物質増加 (規格外)
溶出性 (%) <30 分, 85%以上>	025031	99.0~102.8	98.2~100.8	98.5~101.3	98.5~100.9
含量 (%) ※2 <95.0~105.0%>	025031	100.7	100.8	99.9	98.5
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	025031	35.3	26.6	27.9	28.3

※1: RRT 約 1.2 及び RRT 約 3.8 のピーク量 1.0%以下,その他のピーク量 0.2%以下,成分以外のピーク合計量 2.5%以下

※2: 表示量に対する含有率 (%) 変化あり: 太字

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

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	DV0100	適合	同左	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜30 分, 85%以上＞	DV0100	97.9~101.1	98.2~101.1	97.4~100.2	96.1~99.3	95.3~98.4
含量 (%) ※ ＜95.0~105.0%＞	DV0100	99.0	98.9	97.8	98.4	97.9
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	DV0100	73	88	88	83	75

※：表示量に対する含有率 (%)

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

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 ＜白色の素錠＞	DV0100	適合	同左	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜30 分, 85%以上＞	DV0100	97.9~101.1	98.4~100.3	97.2~99.3	95.7~98.3	95.8~99.9
含量 (%) ※ ＜95.0~105.0%＞	DV0100	99.0	99.4	97.9	98.8	98.5
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	DV0100	73	57	56	66	62

※：表示量に対する含有率 (%)

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」

無包装 室温, 曝光 [D65 光源, シャーレをラップで覆う]

測定項目 ＜規格＞	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30 万 Lx・hr	60 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 ＜白色の素錠＞	DV0100	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) ＜30 分, 85%以上＞	DV0100	97.9~101.1	98.5~100.7	97.4~100.0	98.1~100.0
含量 (%) ※ ＜95.0~105.0%＞	DV0100	99.0	98.4	98.9	98.3
(参考値) 硬度 (N) ＜19.6N 以上＞	DV0100	73	73	75	76

※：表示量に対する含有率 (%)

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色の素錠>	KD2001	適合	同左	同左	同左	同左
溶出性 (%) <30 分, 85%以上>	KD2001	105.7~108.5	101.2~104.3	100.9~105.3	102.0~106.1	103.3~105.0
含量 (%) ※1 <95.0~105.0%>	KD2001	101.6	101.4	100.7	97.3 (規格内) ※2	98.5 (規格内) ※2
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	KD2001	50	51	51	51	51

※1: 表示量に対する含有率 (%) ※2: 3%以上の含量低下を認めたが規格の範囲内であった。 変化あり: 太字

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

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2 週	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
性状 <白色の素錠>	KD2001	適合	同左	同左	同左	同左
溶出性 (%) <30 分, 85%以上>	KD2001	105.7~108.5	101.9~104.5	100.8~103.8	101.1~105.5	103.2~106.0
含量 (%) ※1 <95.0~105.0%>	KD2001	101.6	101.5	101.3	98.5 (規格内) ※2	98.6 (規格内) ※2
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	KD2001	50	51	56	54	53

※1: 表示量に対する含有率 (%) ※2: 3%以上の含量低下を認めたが規格の範囲内であった。 変化あり: 太字

◇ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」

無包装 室温 (25~30℃), 曝光 [D65 光源, 気密容器]

測定項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	40 万 Lx・hr	80 万 Lx・hr	120 万 Lx・hr
性状 <白色の素錠>	KD2001	適合	同左	同左	同左
溶出性 (%) <30 分, 85%以上>	KD2001	105.7~108.5	100.1~103.5	100.4 ~103.5	101.1~104.2
含量 (%) ※1 <95.0~105.0%>	KD2001	101.6	98.2 (規格内) ※2	97.9 (規格内) ※2	97.5 (規格内) ※2
(参考値) 硬度 (N) <19.6N 以上>	KD2001	50	50	49	49

※1: 表示量に対する含有率 (%) ※2: 3%以上の含量低下を認めたが規格の範囲内であった。 変化あり: 太字

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会:錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日」を参考に実施した。

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（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

（1）溶出規格

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

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

溶出規格

表示量	規定時間	溶出率
ビソプロロールフマル酸塩錠 (0.625mg, 2.5mg, 5mg)	30分	85%以上

(2) 溶出試験²⁾

＜ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」＞

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

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

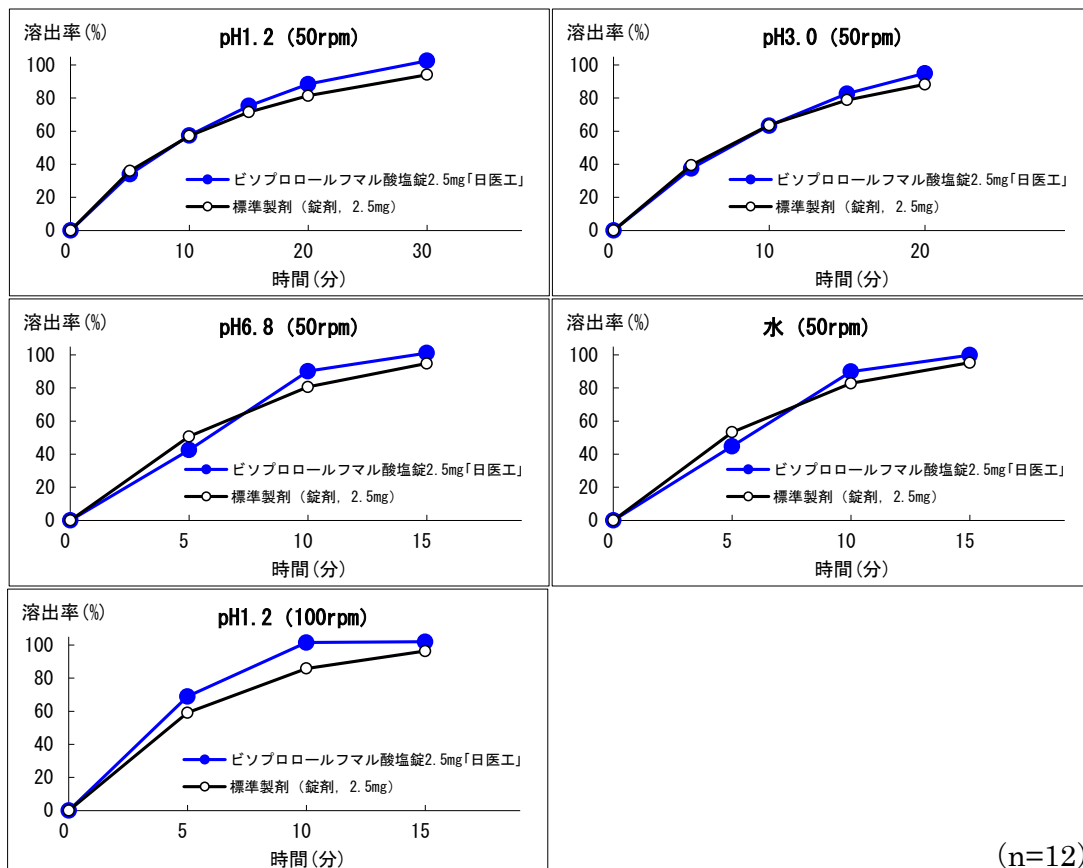
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水），100rpm（pH1.2）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH3.0（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。
- ・ pH1.2（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

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

(溶出曲線)



(n=12)

<ピソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」>

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

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

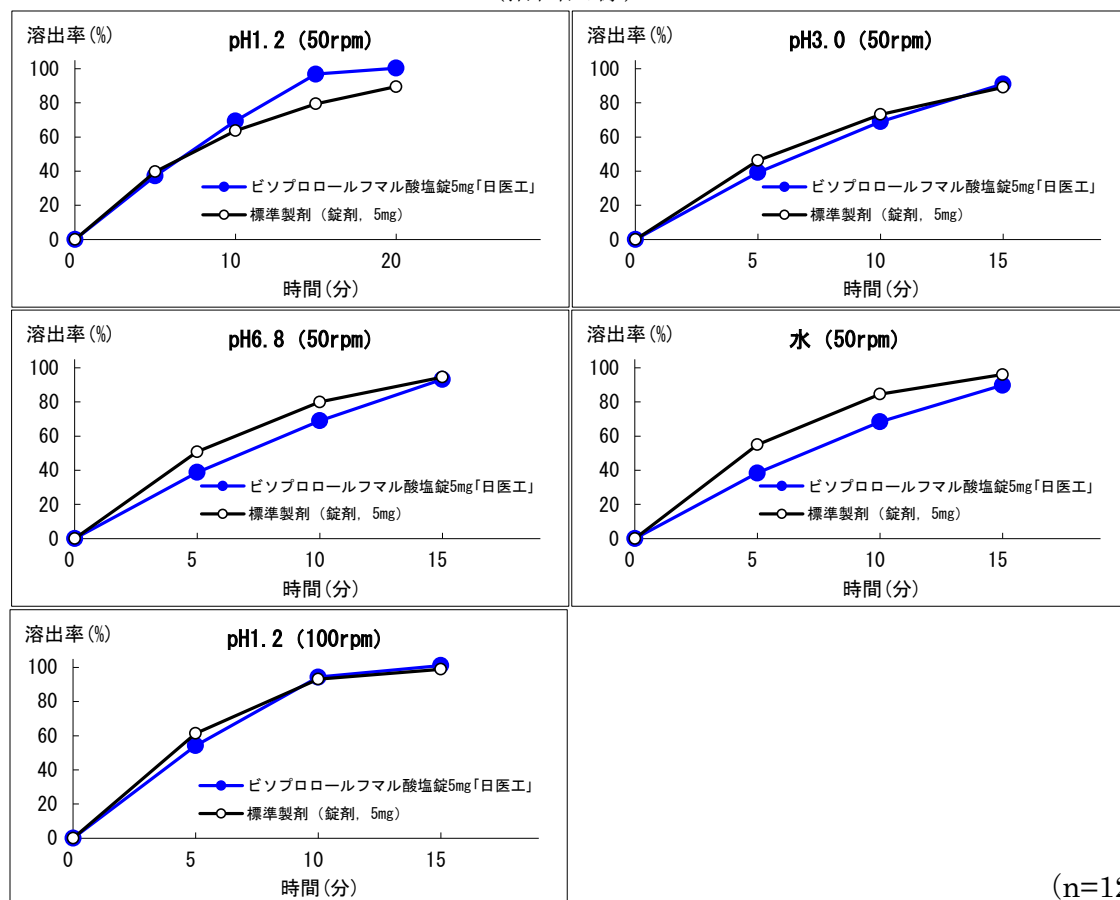
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水）, 100rpm（pH1.2）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤の平均溶出率が60%及び85%付近の2時点において、本品の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。
- ・ pH3.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。
- ・ pH1.2（100rpm）では、標準製剤及び本品はともに15分以内に平均85%以上溶出した。

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

(溶出曲線)



(n=12)

(3) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験³⁾

＜ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」＞

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」は、標準製剤(錠剤, 2.5mg)と溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

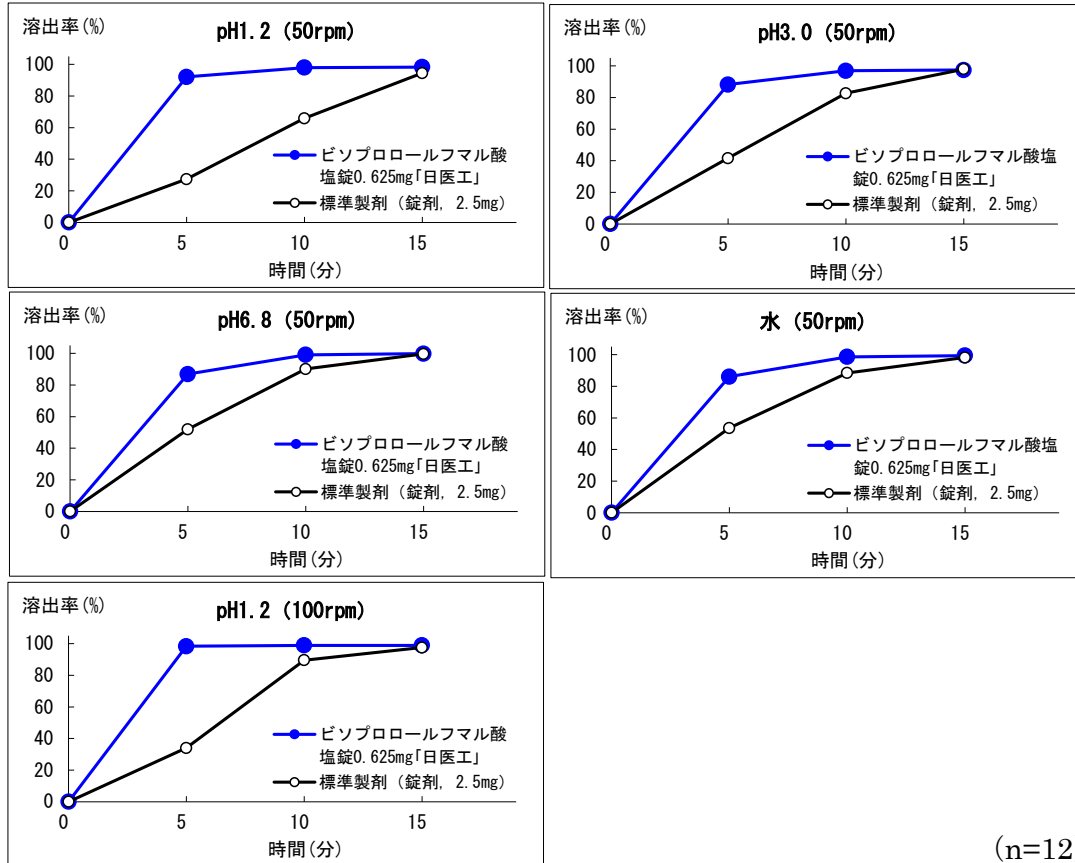
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH3.0, pH6.8, 水), 100rpm (pH1.2)

[判定]

- ・ pH1.2 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点(15分)における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH3.0 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点(15分)における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH6.8 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点(15分)における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ 水 (50rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点(15分)における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。
- ・ pH1.2 (100rpm) では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。また、最終比較時点(15分)における本品の個々の溶出率は、本品の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがなかった。

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」の溶出挙動を標準製剤(ビソテート錠 2.5mg)と比較した結果、全ての溶出液において「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合したことから、生物学的に同等とみなされた。

(溶出曲線)



(n=12)

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液を紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 271~275nm に吸収の極大を示す。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光度計

移動相：リン酸二水素カリウム、水、リン酸、アセトニトリル混液

11. 力価

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

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

該当資料なし

(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. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

アテノロール, メトプロロール酒石酸塩など β_1 選択性 β 遮断薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁾

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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

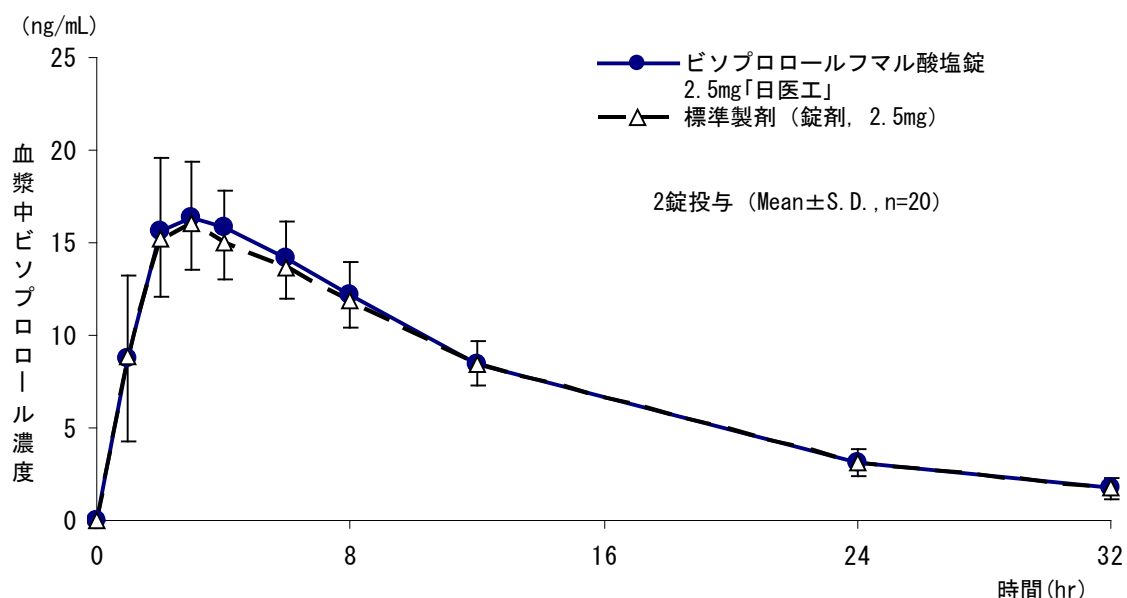
該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁵⁾

<ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」>

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

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」及び標準製剤を、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単回経口投与して血漿中ビソプロロール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	235.24 ± 34.95	17.06 ± 2.77	3.05 ± 1.05	8.82 ± 1.27
標準製剤 (錠剤, 2.5mg)	230.95 ± 29.83	16.55 ± 2.43	3.00 ± 0.79	8.91 ± 1.63

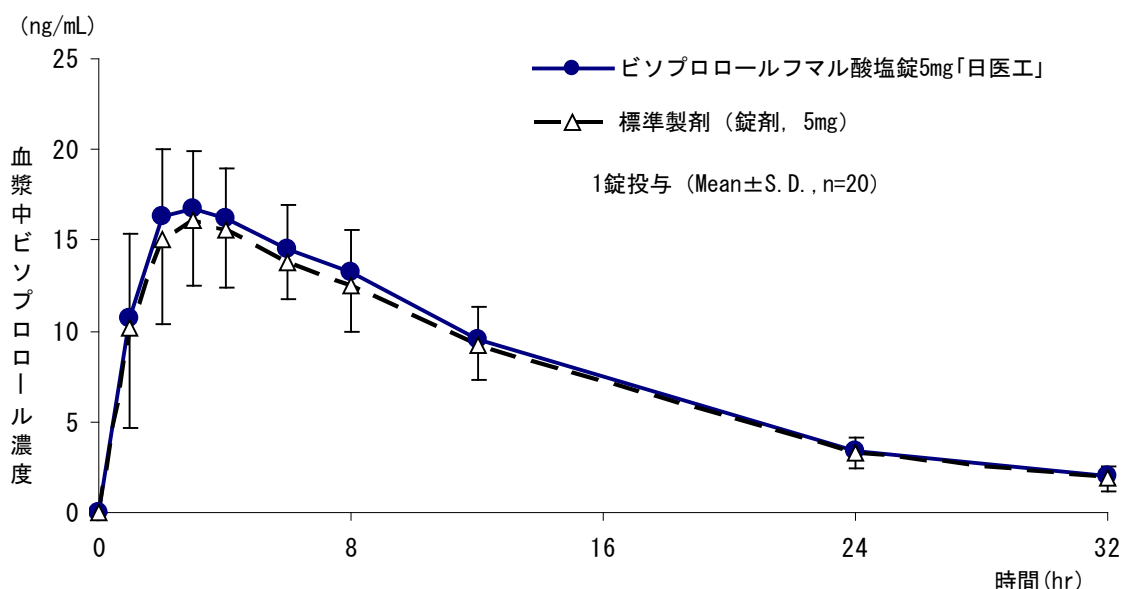
(2錠投与, Mean ± S.D., n=20)

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

<ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」>

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

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」及び標準製剤を、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ビソプロロール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	255.93 ± 41.99	17.39 ± 3.15	2.80 ± 0.70	8.95 ± 1.25
標準製剤 (錠剤, 5mg)	243.65 ± 43.81	16.96 ± 3.23	3.00 ± 1.08	8.97 ± 1.74

(1錠投与, Mean ± S.D., n=20)

血漿中濃度並びに 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

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「VIII - 7. 相互作用」の項参照)

(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

該当資料なし

(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

(「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

(「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

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(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

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）

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）〕

続き

- (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）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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**
 - ・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。
 - ・**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

該当記載事項なし

(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（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：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

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)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，気管支痙攣
過敏症	発疹，皮膚そう痒感
眼	霧視，涙液分泌減少
その他	けん怠感，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

(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

- 1) **禁忌**：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。
- 2) **その他の副作用**：過敏症（発疹，皮膚そう痒感）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。

9. 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。[脳梗塞等が起こるおそれがある。]
- (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

- (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

該当記載事項なし

13. 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。
- (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

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

- (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。

16. その他

該当記載事項なし

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

該当資料なし

(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「日医工」	処方箋医薬品 ^{注1)}
	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	処方箋医薬品 ^{注1)}
	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	処方箋医薬品 ^{注1)}
有効成分	ビソプロロールフマル酸塩	劇薬 ^{注2)}

注1：注意－医師等の処方箋により使用すること。

注2：1錠中ビソプロロールとして4.25mgを含有するものは除かれる。

2. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること。（3年：安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

気密容器で室温保存

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

（「貯法・保存条件」の項参照）

(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）

患者向医薬品ガイド：有り，くすりのしおり：有り

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」を参照）

(3) 調剤時の留意点について

該当記載事項なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

販売名	PTP包装	バラ
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」	100錠(10錠×10)	500錠
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	100錠(10錠×10) 500錠(10錠×50)	500錠
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	100錠(10錠×10) 500錠(10錠×50)	500錠

7. 容器の材質

販売名	PTP包装	バラ
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」	ポリ塩化ビニルフィルム， アルミニウム箔	ポリエチレン製容器
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」		ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムの袋
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」		

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メインテート錠 0.625mg，メインテート錠 2.5mg，メインテート錠 5mg

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

販売名	製造承認年月日	承認番号
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」	2013年8月15日	22500AMX01720000
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	2013年7月22日	22500AMX01295000
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	2013年7月22日	22500AMX01296000

旧販売名	製造承認年月日	承認番号
メインハーツ錠 2.5	2001年3月15日	21300AMZ00268000
メインハーツ錠 5	2001年3月15日	21300AMZ00269000

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「日医工」	2013年12月13日
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	2013年12月13日
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	2013年12月13日

旧販売名	薬価基準収載日	経過措置
メインハーツ錠 2.5	2001年7月6日	2014年9月30日迄
メインハーツ錠 5	2001年7月6日	2014年9月30日迄

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. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」	2123016F3088	622271001	122710901
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	2123016F1131	621399602	113996902
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「日医工」	2123016F2014 (統一収載コード)	621400502	114005702

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料 (安定性試験)
- 2) 日医工株式会社 社内資料 (溶出試験 ; 錠 2.5mg, 錠 5mg)
- 3) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 ; 錠 0.625mg)
- 4) 第十七改正日本薬局方解説書 C-4086, 廣川書店, 東京(2016)
- 5) 日医工株式会社 社内資料 (生物学的同等性試験 ; 錠 2.5mg, 錠 5mg)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

X III. 備考

その他の関連資料

なし

付表 1—1

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1 — 2

医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・科学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 生殖発生毒性	○	×	×
	4 変異原性	○	×	×
	5 がん原性	△	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される

付表 1 — 3

薬発第 698 号（昭和 55 年 5 月 30 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-（1）医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有製剤（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤形追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起源又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付，×：添付不要，△：個々の医薬品により判断される