

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

日本薬局方

ビソプロロール fumarate 錠

選択的 β_1 アンタゴニスト

ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg「テバ」

ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg「テバ」

ビソプロロール fumarate 錠 5mg「テバ」

Bisoprolol Fumarate Tab. 0.625mg・2.5mg・5mg “TEVA”

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	○ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg「テバ」 1錠中：ビソプロロール fumarate 錠…………… 0.625mg ○ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg「テバ」 1錠中：ビソプロロール fumarate 錠…………… 2.5mg ○ビソプロロール fumarate 錠 5mg「テバ」 1錠中：ビソプロロール fumarate 錠…………… 5mg
一般名	和名：ビソプロロール fumarate (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 0.625mg：2013年8月15日 2.5mg：2013年2月15日（販売名変更による） 5mg：2014年7月28日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日 0.625mg：2013年12月13日 2.5mg・5mg：2015年12月11日（販売名変更による） 発売年月日 0.625mg：2013年12月13日 2.5mg：2011年6月24日 5mg：2001年7月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00~17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本 IF は 2020 年 10 月改訂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、独立行政法人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、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	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	21
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	21
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	22
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用	23
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 高齢者への投与	25
7. CAS登録番号	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与	25
1. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	13. 過量投与	25
3. 有効成分の確認試験法	3	14. 適用上の注意	25
4. 有効成分の定量法	3	15. その他の注意	25
IV. 製剤に関する項目	4	16. その他	26
1. 剤形	4	IX. 非臨床試験に関する項目	27
2. 製剤の組成	4	1. 薬理試験	27
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	2. 毒性試験	27
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	28
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	1. 規制区分	28
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	2. 有効期間又は使用期限	28
7. 溶出性	8	3. 貯法・保存条件	28
8. 生物学的試験法	11	4. 薬剤取扱い上の注意点	28
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11	5. 承認条件等	28
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	6. 包装	28
11. 力価	11	7. 容器の材質	28
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	8. 同一成分・同効薬	28
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	12	9. 国際誕生年月日	28
14. その他	12	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29
V. 治療に関する項目	13	11. 薬価基準収載年月日	29
1. 効能又は効果	13	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	29
2. 用法及び用量	13	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
3. 臨床成績	14	14. 再審査期間	30
VI. 薬効薬理に関する項目	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15	16. 各種コード	30
2. 薬理作用	15	17. 保険給付上の注意	30
VII. 薬物動態に関する項目	16	XI. 文献	31
1. 血中濃度の推移・測定法	16	1. 引用文献	31
2. 薬物速度論的パラメータ	19	2. その他の参考文献	31
3. 吸収	19	XII. 参考資料	32
4. 分布	19	1. 主な外国での発売状況	32
5. 代謝	19	2. 海外における臨床支援情報	32
6. 排泄	20	XIII. 備考	33
7. トランスポーターに関する情報	20		
8. 透析等による除去率	20		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビソプロロール fumarate は、アドレナリン β_1 受容体選択性遮断薬である。

弊社は、後発医薬品としてメイタット錠 5 の開発を企画し、医薬発第 481 号（平成 11 年 4 月 8 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2001 年 3 月に承認を取得、2001 年 7 月発売に至った。その後、有効成分・含有量を表示したビソプロロール fumarate 錠 5mg 「タイヨー」に名称変更した後、「商標権抵触等により医薬品の販売名のみを変更するものの取扱いについて」（平成 4 年 2 月 14 日付薬審第 37 号）に基づき、販売名をビソプロロール fumarate 錠 5mg 「テバ」と変更し、2014 年 7 月に承認を取得し、2015 年 12 月に薬価基準収載された。

また、規格追加品として、ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg 「タイヨー」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2010 年 7 月に承認を取得、2011 年 6 月発売に至った。その後、「商標権抵触等により医薬品の販売名のみを変更するものの取扱いについて」（平成 4 年 2 月 14 日付薬審第 37 号）に基づき、販売名をビソプロロール fumarate 錠 2.5mg 「テバ」と変更し、2013 年 2 月に承認を取得し、2015 年 12 月に薬価基準収載された。

更に、慢性心不全患者の開始及び用量調節に使用される 0.625mg 製剤の後発医薬品としてビソプロロール fumarate 錠 0.625mg 「テバ」の開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2013 年 8 月に承認を取得、2013 年 12 月発売に至った。

2.5mg 錠及び 5mg 錠においては、2011 年 9 月、「虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」に関する効能・効果及び用法・用量が追加された。また、2014 年 1 月及び 2 月、「頻脈性心房細動」の効能・効果及び用法・用量が追加された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 0.625mg 錠は、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）に適応を有している。
2. 2.5mg 錠及び 5mg 錠は、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）、頻脈性心房細動に適応を有している。

（「V-1. 効能又は効果」の項参照）

2. 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のでいずれも頻度は不明であるが、重大な副作用として、心不全、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群があらわれることがある。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

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 「テバ」

ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg 「テバ」

ビソプロロール fumarate 錠 5mg 「テバ」

(2) 洋名

Bisoprolol Fumarate Tab. 0.625mg・2.5mg・5mg “TEVA”

(3) 名称の由来

主成分「ビソプロロール fumarate」より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ビソプロロール fumarate (JAN)

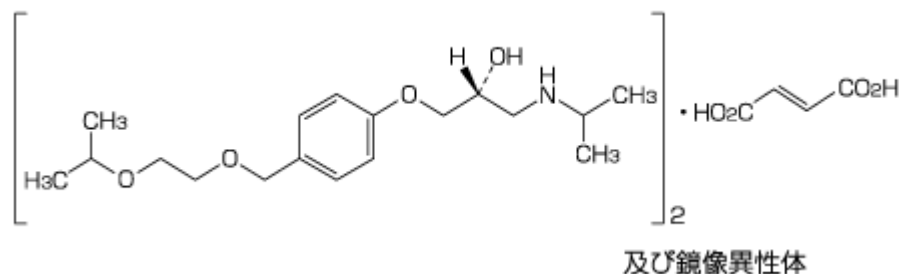
(2) 洋名 (命名法)

Bisoprolol Fumarate (JAN)

(3) ステム

-olol : 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

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 ビソプロロール

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。
本品は無臭である¹⁾。

(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。

各種 pH における溶解度²⁾

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

(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²⁾

pKa：9.31（イソプロピルアミノ基、滴定法）

(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²⁾

pH1.2、37℃、5時間で約10%分解する。

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」の確認試験法による

- 1) 紫外可視吸光度測定法（吸収スペクトル）
- 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


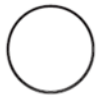

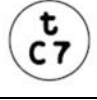
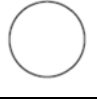




日局「ビソプロロールフマル酸塩」の定量法による

0.1mol/L 過塩素酸による滴定

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	外形		
		表	裏	側面
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」	淡黄色の片面 1/2 割線入り素錠			
		直径：6.5mm、厚さ：2.8mm、重量：90mg		
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」	白色の素錠			
		直径：5.0mm、厚さ：2.3mm、重量：50mg		
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」	白色の片面 1/2 割線入り素錠			
		直径：6.5mm、厚さ：2.3mm、重量：100mg		

(2) 製剤の物性^{3) 4) 5)}

(参考：＜無包装状態での安定性試験＞の試験開始時の硬度)

販売名	硬度 (kgf)
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」	2.6
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」	4.9
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」	8.9

(3) 識別コード

販売名	PTP 識別コード	薬物本体識別コード
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」	TV BF1	TV BF1
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」	t C7	t C7
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」	t MF7	MF 7

(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

- ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」
1錠中：ビソプロロールフマル酸塩を 0.625mg 含有
- ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」
1錠中：ビソプロロールフマル酸塩を 2.5mg 含有
- ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」
1錠中：ビソプロロールフマル酸塩を 5mg 含有

(2) 添加物

- ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」
エリスリトール、ステアリン酸マグネシウム、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄
- ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg・5mg 「テバ」
エリスリトール、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース

(3) その他

特になし

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

○ピソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」

<加速試験> ⁶⁾

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。

試験条件

保存条件	包装形態
40±1℃・75±5%RH・遮光	PTP+アルミ袋(乾燥剤)+紙箱

試験結果

試験項目	規格	開始時	6ヵ月
性状	淡黄色の片面1/2割線入りの素錠	適合	適合
確認試験 紫外可視吸収スペクトル	波長271~275nmに吸収の極大を示す	適合	適合
純度試験(%)	日局による	適合	適合
含量均一性	判定値が15.0%を超えない	適合	適合
溶出性(%)	(30分) 85以上	98~102	96~101
定量*1(%)	95.0~105.0	100.0±0.6	97.6±0.5

*1 平均値±S.D.

[3ロット、n=3/ロット]

<無包装状態での安定性試験> ³⁾

全ての条件において、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		保存容器
温度	40±1℃	遮光・気密
湿度	25±1℃・75±5%RH	遮光・開放
光	60万lx・hr(25±1℃)	気密

試験結果

保存条件	外観*1	硬度(kgf)	純度	溶出率(%)	含量残存率*2(%)
開始時	淡黄色の錠剤	2.6	適合	98~102	100
40℃ 3ヵ月	淡黄色の錠剤	2.7	適合	98~102	99
25℃・75%RH 3ヵ月	淡黄色の錠剤	3.1	適合	98~102	100
60万lx・hr	淡黄色の錠剤	3.0	適合	98~103	100

*1 片面1/2割線入りの素錠 *2 試験開始時を100とした

○ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」

<加速試験> ⁷⁾

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。

試験条件

保存条件	包装形態
40±1℃・75±5%RH・遮光	PTP+アルミ袋

試験結果

試験項目	規格	開始時	6 ヶ月
性状	白色の素錠	適合	適合
確認試験 紫外可視吸収スペクトル	波長 271~275nm に 吸収の極大を示す	適合	適合
含量均一性	判定値が 15.0%を超えない	適合	適合
溶出性 (%)	(30 分) 85 以上	98~103	97~105
定量 *1 (%)	95.0~105.0	99.5±0.4	99.4±0.4

*1 平均値±S.D.

[3 ロット、n=3/ロット]

<無包装状態での安定性試験> ⁴⁾

全ての条件において、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		保存容器
温度	40±2℃	遮光・気密
湿度	25±2℃・75±5%RH	遮光・開放
光	60 万 lx・hr (25±2℃)	気密

試験結果

保存条件	外観	硬度(kgf)	溶出率 (%)	含量残存率*1 (%)
開始時	白色の素錠	4.9	98~103	100
40℃ 3 ヶ月	白色の素錠	5.0	100~103	100
25℃・75%RH 3 ヶ月	白色の素錠	5.2	97~103	101
60 万 lx・hr	白色の素錠	4.6	101~105	101

*1 試験開始時を 100 とした

○ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」

<加速試験> ⁸⁾

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。

試験条件

保存条件	包装形態
40±1℃・75±5%RH・遮光	アルミ袋

試験結果

試験項目	規格	開始時	6ヵ月
性状	白色の片面 1/2 割線入り素錠	適合	適合
溶出性 (%)	(30分) 85 以上	95~100	95~100
定量 *1 (%)	95.0~105.0	100.0±0.7	99.6±0.7

*1 平均値±S. D.

[3ロット、n=3/ロット]

<無包装状態での安定性試験> ⁵⁾

全ての条件において、顕著な変化は認められなかった。

試験条件

保存条件		保存容器
温度	40±1℃	遮光・気密
湿度	25±1℃・75±5%RH	遮光・開放
光	60万 lx・hr (25±1℃)	気密

試験結果

保存条件	外観*1	硬度(kgf)	溶出率 (%)	含量残存率*2 (%)
開始時	白色の錠剤	8.9	99~101	100
40℃ 3ヵ月	白色の錠剤	9.0	95~100	99
25℃・75%RH 3ヵ月	白色の錠剤	8.3	98~99	100
60万 lx・hr	白色の錠剤	8.5	98~102	101

*1 片面 1/2 割線入りの素錠 *2 試験開始時を 100 とした

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（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

(1) 溶出挙動における類似性及び同等性

○ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「テバ」⁹⁾

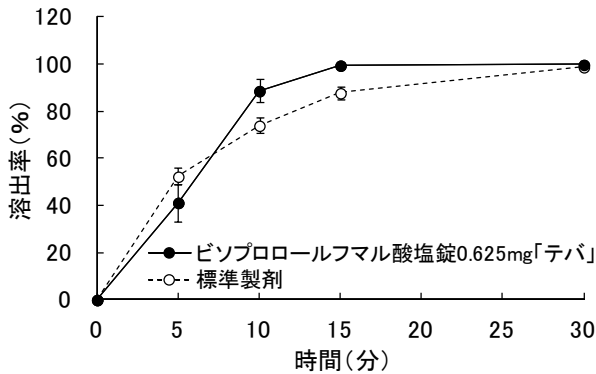
通知	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」 (平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号)				
標準製剤	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「テバ」	処方変更水準	C 水準		
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験の第 1 液				
	pH3.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方精製水				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

<試験結果>

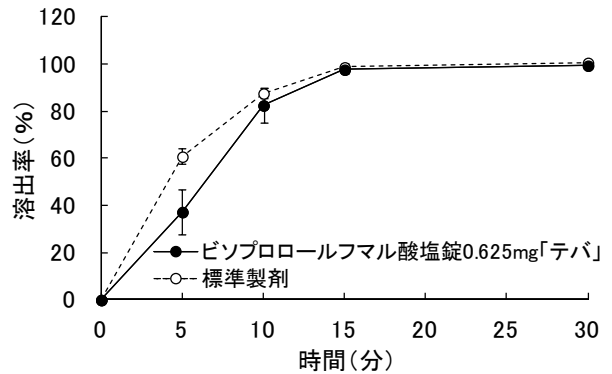
溶出挙動は同等であり、両製剤は生物学的に同等であった。

回転数	試験液	溶出挙動	判定
50 回転/分	pH1.2	<ul style="list-style-type: none"> 標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 最終比較時点(15 分)における試験製剤の個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものはなかった。 	適合
	pH3.0		適合
	pH6.8		適合
	水		適合
100 回転/分	pH1.2		適合

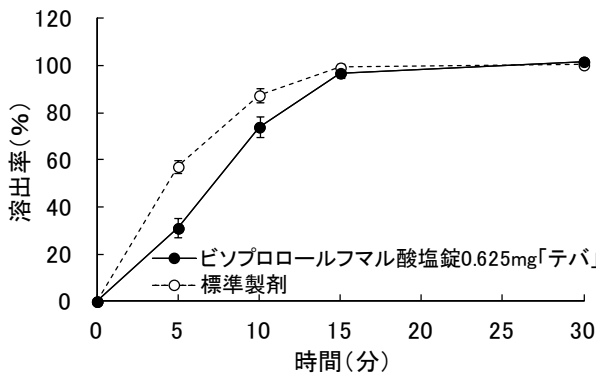
<pH1.2、50rpm>



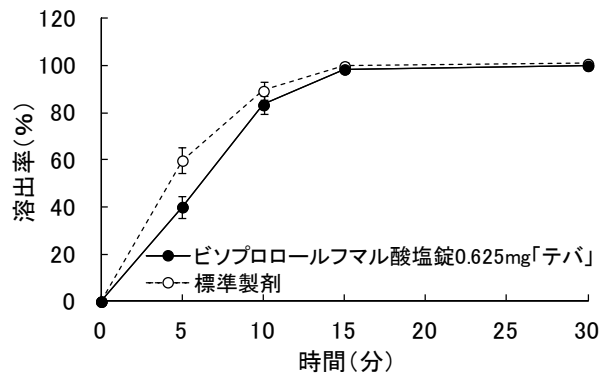
<pH3.0、50rpm>



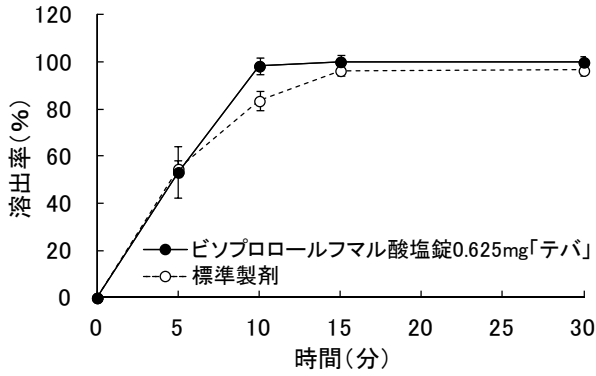
<pH6.8、50rpm>



<水、50rpm>



<pH1.2、100rpm>



○ビソプロロール fumarate 2.5mg 「テバ」¹⁰⁾

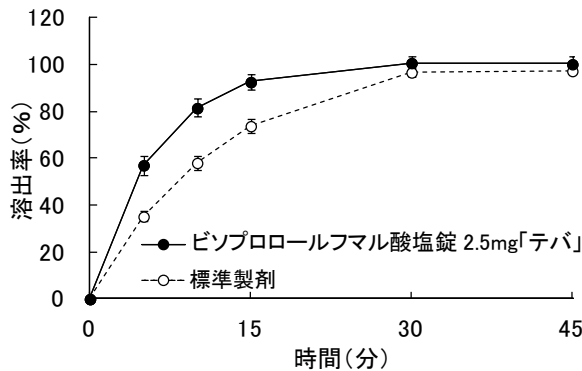
通知	「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (平成 18 年 11 月 24 日、薬食審査発第 1124004 号)				
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験の第 1 液				
	pH3.0 : 薄めた McIlvaine の緩衝液				
	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方精製水				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	12 ベッセル

<試験結果>

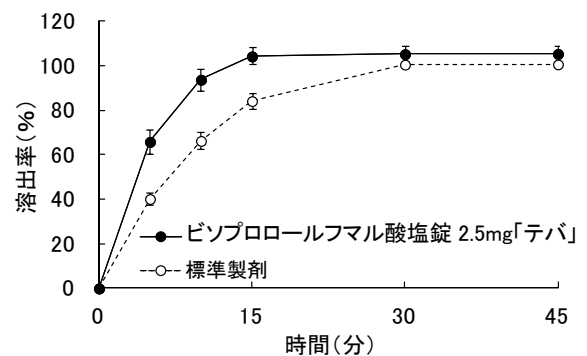
全ての試験条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

回転数	試験液	溶出挙動	判定
50 回転/分	pH1.2	f2 関数の値が 42 以上であった。	適合
	pH3.0	f2 関数の値が 42 以上であった。	適合
	pH6.8	標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適合
	水	標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適合
100 回転/分	pH1.2	標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適合

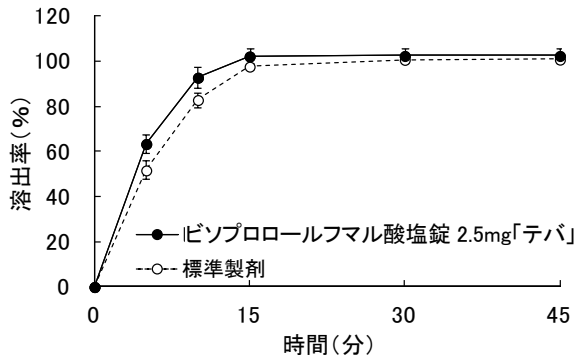
<pH1.2、50rpm>



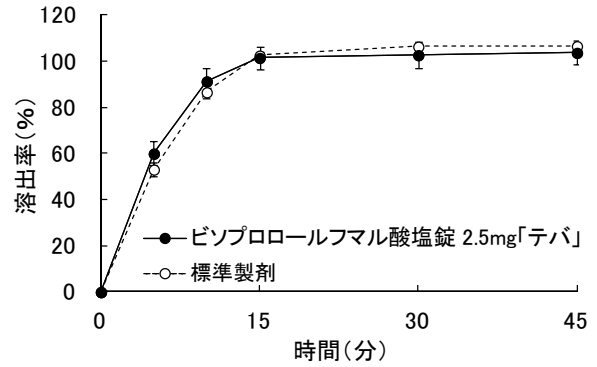
<pH3.0、50rpm>



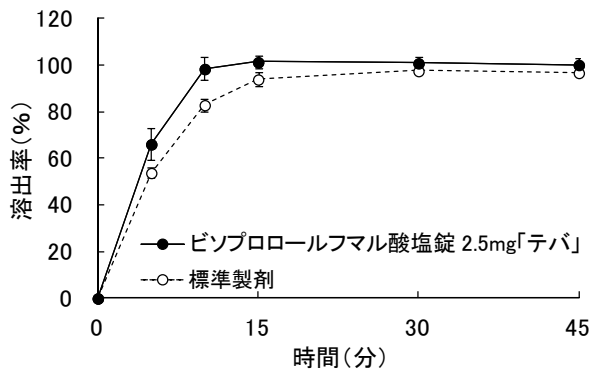
<pH6.8、50rpm>



<水、50rpm>



<pH1.2、100rpm>



○ビソプロロール fumarate 5mg 「テバ」¹¹⁾

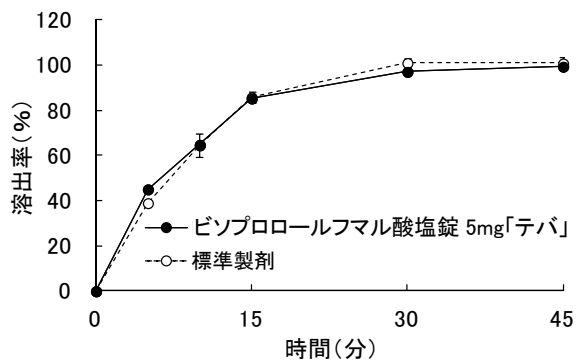
通知	「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施等について」 (平成 10 年 7 月 15 日医薬発第 634 号) (その 38)				
試験方法	日本薬局方一般試験法 溶出試験法 パドル法				
試験液	pH1.2 : 日本薬局方溶出試験の第 1 液				
	pH4.0 : 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液 (0.05mol/L)				
	pH6.8 : 日本薬局方溶出試験の第 2 液				
	水 : 日本薬局方精製水				
試験液温	37±0.5℃	試験液量	900mL	試験回数	6 ベッセル

<試験結果>

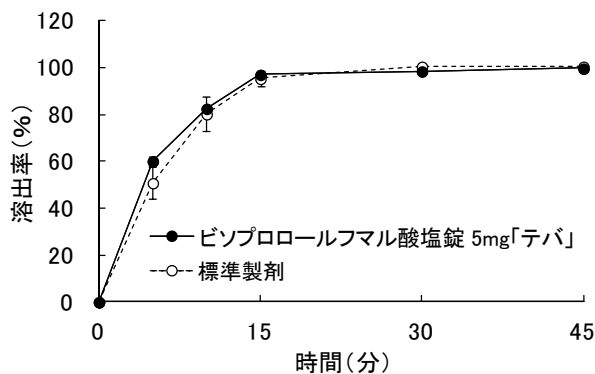
全ての試験条件において基準に適合したため、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。

回転数	試験液	溶出挙動	判定
50 回転/分	pH1.2	標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適合
	pH4.0	標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適合
	pH6.8	標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適合
	水	標準製剤、試験製剤ともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。	適合

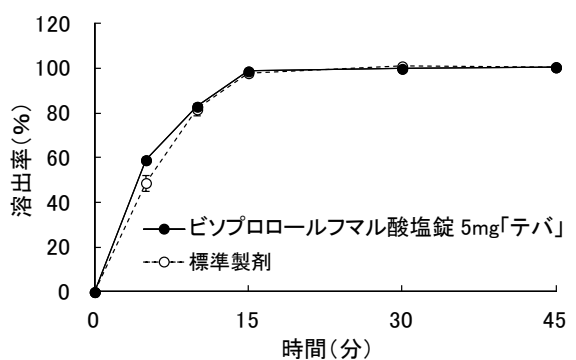
<pH1.2、50rpm>



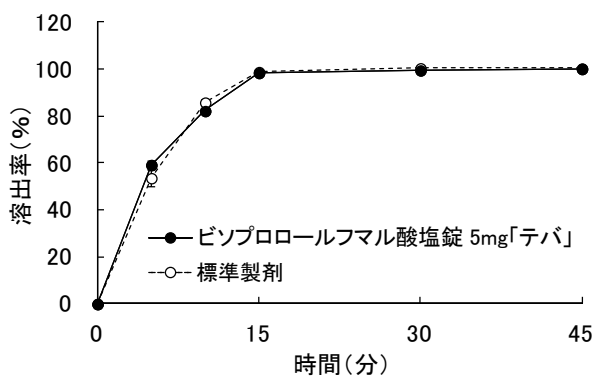
<pH4.0、50rpm>



<pH6.8、50rpm>



<水、50rpm>



(2) 公的溶出規格への適合

本剤の溶出性は、日本薬局方に定められた規格に適合している事が確認されている。

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

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ビスプロロールフマル酸塩錠」の確認試験法による
紫外可視吸光度測定法 (吸収スペクトル)

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ビスプロロールフマル酸塩錠」の定量法による
液体クロマトグラフィー

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
該当資料なし

14. その他
特になし

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	0.625mg	2.5mg	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、「用法及び用量」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

該当資料なし

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

アテノロール、ベタキソロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩等のアドレナリン β_1 受容体選択性遮断薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

ビソプロロールフマル酸塩はアドレナリン 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⁺チャンネル抑制作用）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

「VII-1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

○ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」⁹⁾

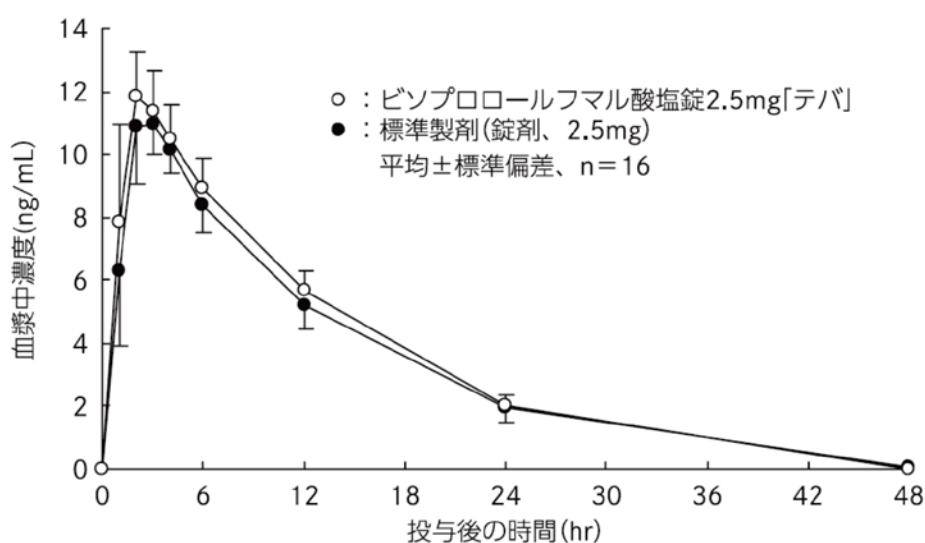
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に基づき、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

(「IV-7. 溶出性」の項参照)

○ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」¹²⁾

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」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 2.5mg）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。

通知	「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」 (平成18年11月24日、薬食審査発第1124004号)		
被験者数	16名		
投与方法	2剤2期のクロスオーバー法	水150mLと共に絶食単回経口投与	
投与量	製剤1錠（ビソプロロールフマル酸塩として2.5mg）		
採血時間	9時点（投与前、投与後1、2、3、4、6、12、24、48時間）		
休薬期間	5日間以上	分析法	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法



<薬物動態パラメータ>

(平均±標準偏差、n=16)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」	2.5	169.6±14.9	12.01±1.40	2.3±0.6	8.40±1.15
標準製剤（錠剤、2.5mg）	2.5	158.7±14.4	11.54±1.18	2.4±0.5	8.49±1.42

<判定結果>

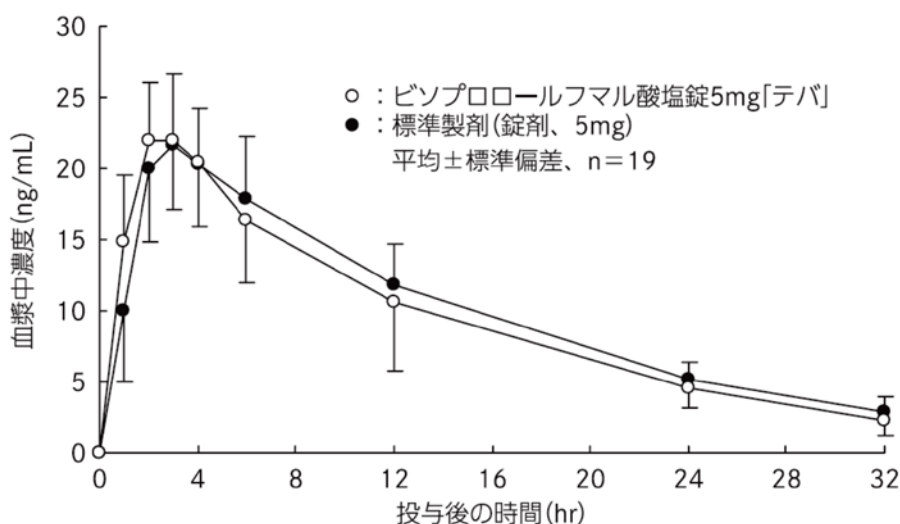
	AUC ₀₋₄₈	C _{max}
母平均の比	1.07	1.04
90%信頼区間	log(1.03)～log(1.11)	log(1.00)～log(1.08)

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

○ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」¹³⁾

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」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、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

通知	「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」 (平成9年12月22日、医薬審第487号)		
被験者数	19名（脱落者1名を除く）		
投与方法	2剤2期のクロスオーバー法	水150mLと共に絶食単回経口投与	
投与量	製剤1錠（ビソプロロールフマル酸塩として5mg）		
採血時間	9時点（投与前、投与後1、2、3、4、6、12、24、32時間）		
休薬期間	6日間以上	分析法	液体クロマトグラフィー



<薬物動態パラメータ>

(平均±標準偏差、n=19)

	投与量 (mg)	AUC ₀₋₃₂ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」	5	305.7 ± 78.6	22.9 ± 4.3	2.6 ± 0.6	10.3 ± 3.3
標準製剤（錠剤、5mg）	5	322.7 ± 68.3	21.8 ± 4.7	2.9 ± 0.5	10.5 ± 2.7

<判定結果>

	AUC ₀₋₃₂	Cmax
母平均の比	0.94	1.06
90%信頼区間	$\log(0.87) \sim \log(1.01)$	$\log(1.00) \sim \log(1.13)$

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¹⁴⁾

経口投与でよく吸収され、生物学的利用率は約 90%である。

(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¹⁴⁾

タンパク質結合率：～30%

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¹⁴⁾

腎排泄（50%）および肝臓での代謝による不活性な代謝物への変換（50%）で除去される。

(2) 排泄率¹⁾

20mg 単回経口投与したとき、72 時間までに 90%が尿中排泄される。

(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〉、「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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-2. 用法及び用量」の項参照

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〕（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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）

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
 - 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。

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

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動>

	頻度不明
循環器	徐脈、心胸比増大、房室ブロック、低血圧、動悸、心房細動、心室性期外収縮、胸痛
精神神経系	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、立ちくらみ、眠気、不眠、悪夢
消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢
肝臓	AST (GOT)、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、気管支痙れん
過敏症	発疹、皮膚そう痒感
眼	霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感、浮腫、脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、血清脂質の上昇、CK (CPK)の上昇、糖尿病増悪

<慢性心不全>

	頻度不明
循環器	徐脈、心胸比増大、房室ブロック、低血圧、動悸、胸痛、心房細動、心室性期外収縮
精神神経系	めまい、立ちくらみ、頭痛・頭重感、ふらつき、眠気、不眠、悪夢
消化器	悪心、腹部不快感、食欲不振、嘔吐、胃部不快感、下痢
肝臓	AST (GOT)、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、気管支痙れん
過敏症	発疹、皮膚そう痒感
眼	霧視、涙液分泌減少
その他	倦怠感、浮腫、血清脂質の上昇、脱力感、気分不快感、疲労感、四肢冷感、しびれ感、CK (CPK)の上昇、糖尿病増悪、悪寒

(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

下記の項目参照

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）(10)

VIII-8. (3) その他の副作用：過敏症

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。（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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

該当資料なし

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。

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）

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

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

該当資料なし

- (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：処方箋医薬品（注意一医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果（加速）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) 薬局での取り扱い上の留意点について

特になし

(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」の項参照

- ・患者向医薬品ガイド：有り
- ・くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

特になし

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

7. 容器の材質

- ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg・2.5mg「テバ」
PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルムピロー
- ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「テバ」
PTP包装：ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メインテート錠 0.625mg・2.5mg・5mg
同 効 薬：アテノロール、ベタキソロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	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 「テバ」	2013年8月15日	22500AMX01634000
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」	2013年2月15日	22500AMX00686000
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」	2014年7月28日	22600AMX00880000

<旧販売名>

製品名	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 「タイヨー」	2010年7月15日	22200AMX00454000
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「タイヨー」	2009年4月7日	22100AMX00569000

(2.5mg・5mg) 製造販売一部変更承認年月日:2011年9月14日 (効能効果、用法用量追加による)
 (5mg) 製造販売一部変更承認年月日:2014年1月10日 (効能効果、用法用量追加による)
 (2.5mg) 製造販売一部変更承認年月日:2014年2月13日 (効能効果、用法用量追加による)

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
メイタット錠 5	2001年3月15日	21300AMZ00247000

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」	2013年12月13日
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」	2015年12月11日
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」	

<旧販売名>

製品名	薬価基準収載年月日
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「タイヨー」	2011年6月24日
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「タイヨー」	

製品名	薬価基準収載年月日
メイタット錠 5	2001年7月6日

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

<2011年9月14日> (2.5mg・5mg)

効能・効果	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
用法・用量	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。

<2014年2月13日(2.5mg)、2014年1月10日(5mg)>

効能・効果	頻脈性心房細動
用法・用量	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。

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

製品名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	レセプト 電算コード
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「テバ」	122846502	2123016F3010 (2123016F3070)	622284601
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「テバ」	120604302	2123016F1018 (2123016F1166)	622060402
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「テバ」	114003303	2123016F2014 (2123016F2243)	621400302

<旧販売名>

製品名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	レセプト 電算コード
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「タイヨー」	120604301	2123016F1018 (2123016F1093)	622060401
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「タイヨー」	114003301	2123016F2014 (2123016F2170)	621400301

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) 第十六改正日本薬局方解説書 (2011)
- 2) 医療用医薬品 品質情報集 No. 9, 日本公定書協会 (2001)
- 3) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験 : 0.625mg)
- 4) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験 : 2.5mg)
- 5) 武田テバファーマ(株)社内資料 (無包装状態での安定性試験 : 5mg)
- 6) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験 : 0.625mg)
- 7) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験 : 2.5mg)
- 8) 武田テバファーマ(株)社内資料 (加速試験 : 5mg)
- 9) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験 : 0.625mg)
- 10) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験 : 2.5mg)
- 11) 武田テバファーマ(株)社内資料 (溶出試験 : 5mg)
- 12) 武田テバファーマ(株)社内資料 (生物学的同等性試験 : 2.5mg)
- 13) 武田テバファーマ(株)社内資料 (生物学的同等性試験 : 5mg)
- 14) グッドマン・ギルマン薬理書 -薬物治療の基礎と臨床- 第12版, 廣川書店 (2013)

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない

2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

○ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」

試験条件

試験製剤	保存条件			保存容器
	湿度	25±1℃・75±5%RH	4週間	
ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「テバ」 粉砕品	光	60万lx・hr(25±1℃)		気密
				遮光・開放

試験結果

保存条件	外観	含量残存率*1(%)
開始時(粉砕直後)	淡黄色の粉末	100
25℃・75%RH、4週間	淡黄色の粉末 (凝集傾向があった)	99
60万lx・hr	淡黄色の粉末	98

*1 試験開始時を100とした

[n=3]

○ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」

試験条件

試験製剤	保存条件			保存容器
	湿度	25±1℃・75±5%RH	4週間	
ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「テバ」 粉砕品	光	60万lx・hr(25±1℃)		気密
				遮光・開放

試験結果

保存条件	外観	含量残存率*1(%)
開始時(粉砕直後)	白色の粉末	100
25℃・75%RH、4週間	白色の粉末 (凝集傾向があった)	100
60万lx・hr	白色の粉末 (凝集傾向があった)	100

*1 試験開始時を100とした

[n=3]

○ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」

試験条件

試験製剤	保存条件			保存容器
	ビソプロロールフマル酸塩錠5mg 「テバ」 粉碎品	湿度	25℃・75%RH	
光		60万 lx・hr (25±1℃)		

試験結果

保存条件	外観	含量残存率*1 (%)
開始時 (粉碎直後)	白色の粉末	100
25℃・75%RH、4週間	白色の粉末 (凝集傾向があった)	99
60万 lx・hr	白色の粉末	100

*1 試験開始時を100とした

[n=3]

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法

〔崩壊・懸濁性〕

ディスペンサー内に錠剤1錠を入れ、55℃の温湯（精製水）20mLを吸い取り5分間自然放置した。放置後ディスペンサーを90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認した。

（5分で崩壊しない場合）さらに5分間放置し、同様の操作を行った。

（10分で崩壊しない場合）別途錠剤を破壊してから同様に操作を行った。

〔通過性〕

崩壊・懸濁性試験で得られた懸濁液を、経管栄養チューブ（8～18フレンチ（Fr.））の注入端より2～3mL/秒の速度で注入し、通過する最小経管栄養チューブのサイズを確認した。

〔pH〕

錠剤1錠を55℃の温湯20mLに懸濁させて測定した。

試験結果

試験製剤	崩壊・懸濁性			通過性	pH
	錠剤破壊	放置時間 (分)	崩壊・懸濁状況	最小通過 サイズ (Fr.)	
0.625mg	あり	10	崩壊・懸濁した	8	7.1
2.5mg	あり	5	崩壊・懸濁した	8	7.0
5mg	あり	5	崩壊・懸濁した	8	7.0

[n=3]

2. その他の関連資料

特になし