

## 「効能・効果」、「用法・用量」変更に伴う 「使用上の注意」改訂のお知らせ

2011年9月

東和薬品株式会社

選択的 $\beta_1$ 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

メントーワ錠2.5

メントーワ錠5

このたび、平成23年5月に承認事項一部変更承認申請をしていました弊社製品のメントーワ錠2.5/5の、「効能・効果」、「用法・用量」変更が平成23年9月5日付にて、下記の内容で承認されました。

また「使用上の注意」の項も改訂致しましたので、併せてお知らせ申し上げます。

### 1. 改訂内容

#### 「効能・効果」「用法・用量」の項

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>【効能・効果】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・本態性高血圧症（軽症～中等症）</li><li>・狭心症</li><li>・心室性期外収縮</li><li>・次の状態で、<u>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</u> <u>虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全</u></li></ul>	<p>【効能・効果】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・本態性高血圧症（軽症～中等症）</li><li>・狭心症</li><li>・心室性期外収縮</li></ul>
<p>【用法・用量】</p> <p>1. <u>本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮</u> 通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>2. <u>虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全</u> 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、<u>忍容性がある場合には、1日1回1.25mgに増量する。</u> <u>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</u></p>	<p>【用法・用量】</p> <p>通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p><u>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。</u>  <u>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。</u></p>	

「使用上の注意」の項

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）
<p style="text-align: center;"><b>【警告】</b></p> <p>1) <u>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。</u>  2) <u>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）</u></p>	<p>（記載なし）</p>
<p style="text-align: center;"><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>1)～4)（省略：現行のとおり）  5) <u>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。〕</u>  6) <u>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。〕</u>  7)～10)（省略：現行の 6)～9) のとおり）</p>	<p style="text-align: center;"><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>1)～4)（省略）  5) <u>うっ血性心不全のある患者〔心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。〕</u>  （記載なし）  6)～9)（省略）</p>
<p style="text-align: center;"><b>【用法・用量に関連する使用上の注意】</b></p> <p>1)（省略：現行のとおり）  2) <u>慢性心不全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では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。</u>  3) <b>慢性心不全の場合</b>  (1) <u>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）</u>  (2) <u>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。</u></p>	<p style="text-align: center;"><b>【用法・用量に関連する使用上の注意】</b></p> <p>（省略）  （記載なし）  （記載なし）</p>

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）												
<p>(3) <u>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。</u></p> <p>(4) <u>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。</u></p> <p>(5) <u>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。</u></p>													
<p>1. 慎重投与</p> <p>1) (省略：現行のとおり)</p> <p>2)～10) (省略：現行の 3)～11) のとおり)</p>	<p>1. 慎重投与</p> <p>1) (省略)</p> <p>2) <u>うつ血性心不全のおそれのある患者[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがあるので、観察を十分に行い、ジギタリス剤を併用するなど慎重に投与すること。]</u></p> <p>3)～11) (省略)</p>												
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1)～5) (省略：現行のとおり)</p> <p>6) <u>慢性心不全の場合</u></p> <p>(1) <u>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。</u></p> <p>(2) <u>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。</u></p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1)～5) (省略)</p> <p>(記載なし)</p>												
<p>4. 副作用</p> <p>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。</p> <p>1) 重大な副作用 (省略：現行のとおり)</p> <p>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。 ＜本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮＞</p>	<p>4. 副作用</p> <p>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。</p> <p>1) 重大な副作用 (省略)</p> <p>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。</p>												
<table border="1" data-bbox="177 1848 790 1989"> <tr> <td></td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(省略：現行のとおり)</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>悪心、嘔吐、胃部不快感、食欲不振、下痢</td> </tr> </table>		頻度不明		(省略：現行のとおり)	消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、食欲不振、下痢	<table border="1" data-bbox="802 1848 1428 1989"> <tr> <td></td> <td>頻度不明</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(省略)</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔気・嘔吐、胃部不快感、食欲不振、下痢</td> </tr> </table>		頻度不明		(省略)	消化器	嘔気・嘔吐、胃部不快感、食欲不振、下痢
	頻度不明												
	(省略：現行のとおり)												
消化器	悪心、嘔吐、胃部不快感、食欲不振、下痢												
	頻度不明												
	(省略)												
消化器	嘔気・嘔吐、胃部不快感、食欲不振、下痢												

改訂後（下線部改訂）		改訂前	
	頻度不明		頻度不明
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、A1-P上昇、 <u>肝腫大</u>	肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇
腎臓・泌尿器	尿酸上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、 <u>尿糖</u>	(記載なし)	
(省略：現行のとおり)		(省略)	
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、 <u>糖尿病増悪</u>	その他	けん怠感、むくみ、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、尿酸上昇、CK(CPK)上昇
<u>&lt;慢性心不全&gt;</u>			
	頻度不明		
循環器	徐脈、心胸比増大、 <u>房室ブロック</u> 、低血圧、 <u>動悸</u> 、胸痛、 <u>心房細動</u>		
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、食欲不振、嘔吐、胃部不快感、下痢		
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、肝腫大、 <u>ビリルビン上昇</u> 、LDH上昇、A1-P上昇		
腎臓・泌尿器	尿酸上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、 <u>尿糖</u>		
呼吸器	<u>呼吸困難</u> 、 <u>気管支痙れん</u>		
過敏症	<u>発疹</u> 、 <u>皮膚そう痒感</u>		
眼	<u>霧視</u> 、 <u>涙液分泌減少</u>		
その他	けん怠感、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)上昇、 <u>糖尿病増悪</u> 、 <u>悪寒</u>		
10. その他の注意 1) (省略：現行のとおり) 2) <u>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。</u>		10. その他の注意 (省略)	

6 ページ以降に改訂後の「使用上の注意」を記載しておりますので、併せてご参照ください。

## 2. 改訂理由

### 「効能・効果」「用法・用量」の項

メインワーク錠における慢性心不全に関する【効能・効果】、【用法・用量】の承認事項の一部変更申請が承認されましたので、追記いたしました。

### 「使用上の注意」の項

今回の慢性心不全に対する適応追加に伴い、関連する「使用上の注意」を新たに追記し、また記載整備いたしました。

**【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女性（「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

**【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

**【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、成人にはピ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、成人にはピ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。

**【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、狭心症の患者又は心室性期外収縮のある患者では、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。

■使用上の注意等（改訂項目のみ記載）

(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。

【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、気管支痙れんのおそれのある患者[気管支を収縮させ、症状を発現させるおそれがある。]
- 2) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者[低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。]
- 3) 甲状腺中毒症の患者 [頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）
- 4) 重篤な肝、腎機能障害のある患者[薬物の代謝・排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。]
- 5) 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）[末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- 6) 徐脈、房室ブロック（I度）のある患者[心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- 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、必要に応じて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) 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

現行のとおり

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。

<本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮>

	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、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、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、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
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	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

<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
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、食欲不振、嘔吐、胃部不快感、下痢

■使用上の注意等（改訂項目のみ記載）

	頻度不明
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、肝腫大、ビリルビン上昇、LDH上昇、Al-P上昇
腎臓・泌尿器	尿酸上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、尿糖
呼吸器	呼吸困難、気管支癒れん
過敏症	発疹、皮膚そう痒感
眼	霧視、涙液分泌減少
その他	けん怠感、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)上昇、糖尿病増悪、悪寒

5. 高齢者への投与

現行のとおり

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

現行のとおり

7. 小児等への投与

現行のとおり

8. 過量投与

現行のとおり

9. 適用上の注意

現行のとおり

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。