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 2018(2019 年更新版)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「トーワ」
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 0.625mg “TOWA”/TABLETS 2.5mg “TOWA”/TABLETS 5mg “TOWA”

販売名	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「トーワ」	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」
剤形	素錠		
製剤の規制区分	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		
規格・含量	1 錠中 日局 ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有	1 錠中 日局 ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 含有	1 錠中 日局 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（JAN） 洋名：Bisoprolol Fumarate（JAN）		
製造販売承認年月日	2014 年 2 月 14 日	2013 年 2 月 15 日	
薬価基準収載年月日	2014 年 6 月 20 日	2013 年 12 月 13 日	
販売開始年月日	2014 年 6 月 20 日	2001 年 7 月 6 日	
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元： 東和薬品株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部 DI センター TEL 0120-108-932　FAX 06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/		

本 IF は 2025 年 1 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 ……1
1．開発の経緯 ……1
2．製品の治療学的特性 ……1
3．製品の製剤学的特性 ……1
4．適正使用に関して周知すべき特性 ……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……1
6．RMP の概要 ……1

Ⅱ. 名称に関する項目 ……2
1．販売名 ……2
2．一般名 ……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）又は本質 ……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ……2

Ⅲ. 有効成分に関する項目 ……3
1．物理化学的性質 ……3
2．有効成分の各種条件下における安定性 ……3
3．有効成分の確認試験法、定量法 ……3

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……4
1．剤形 ……4
2．製剤の組成 ……5
3．添付溶解液の組成及び容量 ……5
4．力価 ……5
5．混入する可能性のある夾雑物 ……5
6．製剤の各種条件下における安定性 ……5
7．調製法及び溶解後の安定性 ……9
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……9
9．溶出性 ……9
10．容器・包装 ……14
11．別途提供される資材類 ……14
12．その他 ……14

Ⅴ. 治療に関する項目 ……15
1．効能又は効果 ……15
2．効能又は効果に関連する注意 ……15
3．用法及び用量 ……15
4．用法及び用量に関連する注意 ……16
5．臨床成績 ……16

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……18
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……18
2．薬理作用 ……18

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……19
1．血中濃度の推移 ……19
2．薬物速度論的パラメータ ……21
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……21
4．吸収 ……21
5．分布 ……21
6．代謝 ……22
7．排泄 ……22
8．トランスポーターに関する情報 ……22
9．透析等による除去率 ……22
10．特定の背景を有する患者 ……23
11．その他 ……23

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……24
1．警告内容とその理由 ……24
2．禁忌内容とその理由 ……24
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……24
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……24
5．重要な基本的注意とその理由 ……24
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……25
7．相互作用 ……27
8．副作用 ……28
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……29
10．過量投与 ……29
11．適用上の注意 ……29
12．その他の注意 ……29

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……30
1．薬理試験 ……30
2．毒性試験 ……30

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……31
1．規制区分 ……31
2．有効期間 ……31
3．包装状態での貯法 ……31
4．取扱い上の注意 ……31
5．患者向け資材 ……31
6．同一成分・同効薬 ……31
7．国際誕生年月日 ……31
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ……31
9．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 ……32
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……33
11．再審査期間 ……33
12．投薬期間制限に関する情報 ……33
13．各種コード ……33
14．保険給付上の注意 ……34

ⅩⅠ. 文献 ……35
1．引用文献 ……35
2．その他の参考文献 ……35

ⅩⅡ. 参考資料 ……36
1．主な外国での発売状況 ……36
2．海外における臨床支援情報 ……36

ⅩⅢ. 備考 ……37
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 ……37
2．その他の関連資料 ……38

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は選択的β_1アンタゴニストであり、本邦では 1990 年（2.5mg、5mg）、2011 年（0.625mg）から製造販売されている。

東和薬品株式会社が後発医薬品として、メイントーワ錠 2.5 及びメイントーワ錠 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 月に発売した。

その後、医療事故防止のため、2013 年 12 月にビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」及びビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」と販売名の変更を行い、現在に至る。

また、ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」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、2014 年 2 月に承認を取得、2014 年 6 月に発売した。

２．製品の治療学的特性

(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アンタゴニストであり「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」の効能又は効果を有する。(「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照)

(2) 重大な副作用として心不全、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群が報告されている。(「Ⅷ．8．(1)重大な副作 用と初期症状」の項参照)

３．製品の製剤学的特性

・全規格に割線を付与

(Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状の項参照)

・PTP シートに GS 1 コードを表示(裏面)。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和　　名

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」

(2) 洋　　名

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 0.625mg“TOWA”
BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 2.5mg“TOWA”
BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 5mg“TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「トーワ」
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

２．一般名

(1) 和　　名（命名法）

ビソプロロールフマル酸塩（JAN）

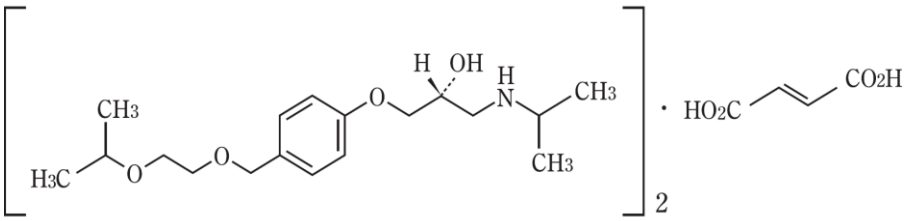
(2) 洋　　名（命名法）

Bisoprolol Fumarate（JAN）

(3) ステム

βアドレナリン受容体拮抗剤：-olol

３．構造式又は示性式



及び鏡像異性体

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）又は本質

(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

該当資料なし

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

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

旋光度：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、定量法

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

定量法

日局「ビソプロロールフマル酸塩」の定量法による

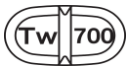
Ⅳ. 製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」	ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」	ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「トーワ」
性状・剤形		白色の楕円形の 割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入り素錠
外形	表			
	裏			
	側面			
直径(mm)		7.1／4.0 (長径／短径)	6.0	7.0
厚さ(mm)		2.4	3.1	2.6
質量(mg)		60	90	100

(3) 識別コード

	ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」	ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」	ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「トーワ」
識別コード	Tw700	Tw128	Tw129
記載場所	錠剤、PTP シート、個装箱		

(4) 製剤の物性

販売名	ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」	ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」	ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「トーワ」
硬度	72N	38N	32N

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」	ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」	ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「トーワ」
1錠中の 有効成分	日局 ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg	日局 ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg	日局 ビソプロロールフマル酸塩 5mg
添加剤	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム		D-マンニトール、アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．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「トーワ」

(1) 加速試験 [19]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品(乾燥機能付き脱酸素剤入り)

試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の楕円形の 割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	91.6～101.3	92.3～100.8
含量(%)	97.6～99.0	95.9～97.1

包装形態：ガラス瓶に入れた製品(乾燥剤機能付き脱酸素剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の楕円形の 割線入りの素錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	94.5～101.9	92.1～101.1
含量(%)	97.5～99.1	96.2～97.5

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」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。

(2) 無包装状態における安定性 [20)]

温度：40℃、遮光、気密容器
湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）
光　：25℃、60%RH、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

注)「(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」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 類縁物質
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重（20N）以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重（20N）未満の場合	規格値外の場合

＊：硬度 2.0kg 重（20N）を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」

(1) 加速試験 [21]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(分)	5.2～11.2	5.4～10.2
含量(%)	99.4～102.0	99.3～101.3

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 箇月)の結果、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」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。

(2) 無包装状態における安定性 [22]

温度：40℃、遮光、気密容器
湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）
光　：25℃、60%RH、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化あり＊ (規格内)	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

＊：白色（開始時）→光沢消失（規格内、1 箇月、3 箇月）
注)「(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」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度＊	崩壊性 溶出性 類縁物質
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重（20N）以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重（20N）未満の場合	規格値外の場合

＊：硬度 2.0kg 重（20N）を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」

(1) **加速試験** [23]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
崩壊時間(分)	5.7～7.4	5.2～7.3
含量(%)	98.9～101.9	98.1～103.1

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品（乾燥剤入り）
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	95.6～102.4	95.6～103.3
含量(%)	97.1～99.6	96.9～98.7

(2) **長期保存試験** [24]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品
試験条件：室温保存、3 ロット(n=1)

試験項目	開始時	3 年
性状	白色の割線入り素錠	同左
純度試験	規格内	同左
溶出率(%)	97.3～105.5	97.1～103.5
含量(%)	100.3～102.0	99.0～99.6

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温保存、3 年)の結果、ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」は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。

(3) **無包装状態における安定性** [25]

温度：40℃、遮光、気密容器
湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（開放）
光　：25℃、60%RH、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	外観	含量	硬度	溶出性
温度 (40℃、3 箇月)	変化なし	変化なし	変化あり *2	変化なし
湿度 (25℃、75%RH、3 箇月)	変化あり *1 (規格内)	変化なし	変化なし	変化なし
光 (60 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

＊1：白色（開始時）→光沢消失（規格内、1 箇月、3 箇月）
＊2：32N（開始時）→45N（規格内、1 箇月）→42N（規格内、3 箇月）
注)「(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」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度*	崩壊性 溶出性 類縁物質
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり (規格内)	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重（20N）以上の場合	
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kg 重（20N）未満の場合	規格値外の場合

＊：硬度 2.0kg 重（20N）を下回ると、割れ・欠けが起こりやすくなり、取扱いに注意が必要になると考えられる。

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

(1) 規格及び試験方法 [26)~28)]

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg/2.5mg/5mg「トーワ」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。

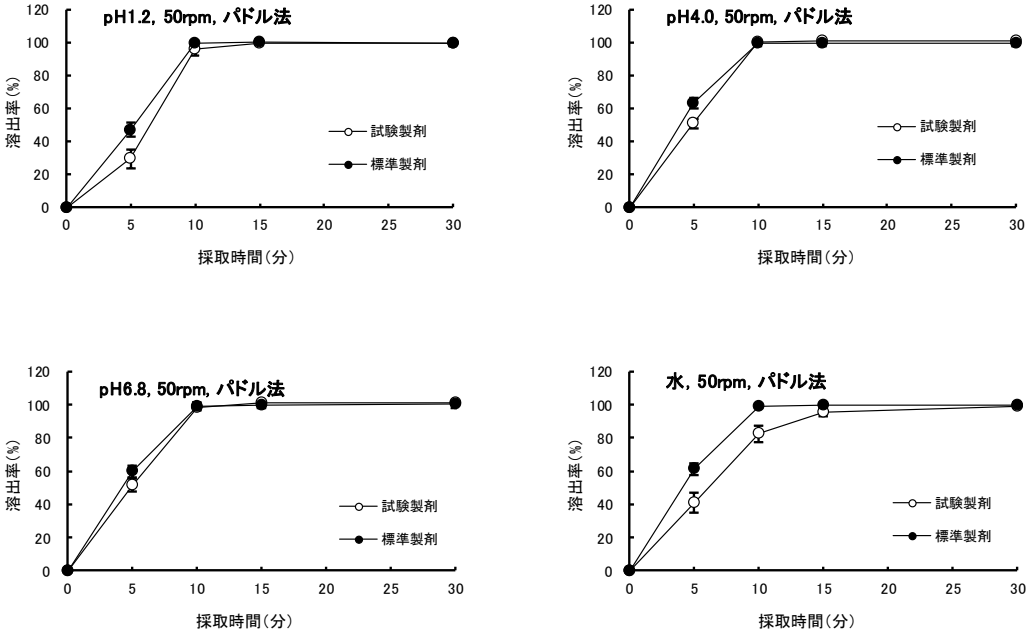
方　法：日局溶出試験法（パドル法）
試験液：溶出試験第 2 液　900mL
回転数：50rpm
測定法：液体クロマトグラフィー
規　格：30 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。
〔出典：日本薬局方医薬品各条〕

(2) 生物学的同等性試験

16.4 その他
〈ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」〉
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」は、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。[11)]

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」[11)]
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」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」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)(以下、ガイドライン) に従い、ヒトでの生物学的同等性が確認されたビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」を標準製剤として溶出試験を行い、生物学的同等性試験とした。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインにより C 水準に該当した。

＜測定条件＞
試 験 液 :pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
回 転 数 :50rpm
試験製剤 :ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「トーワ」
検 体 数 :n=12
試 験 法 :パドル法
標準製剤 :ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「トーワ」



平均溶出率(%)±S.D.

① 同等性の判定基準及び判定結果（平均溶出率）

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%) 試験製剤	平均溶出率(%) 標準製剤	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	99.7	100.1	15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH4.0	15	101.3	99.6		適
	pH6.8	15	100.9	100.0		適
	水	15	95.4	99.7		適

②同等性の判定基準及び判定結果（試験製剤の個々の溶出率）

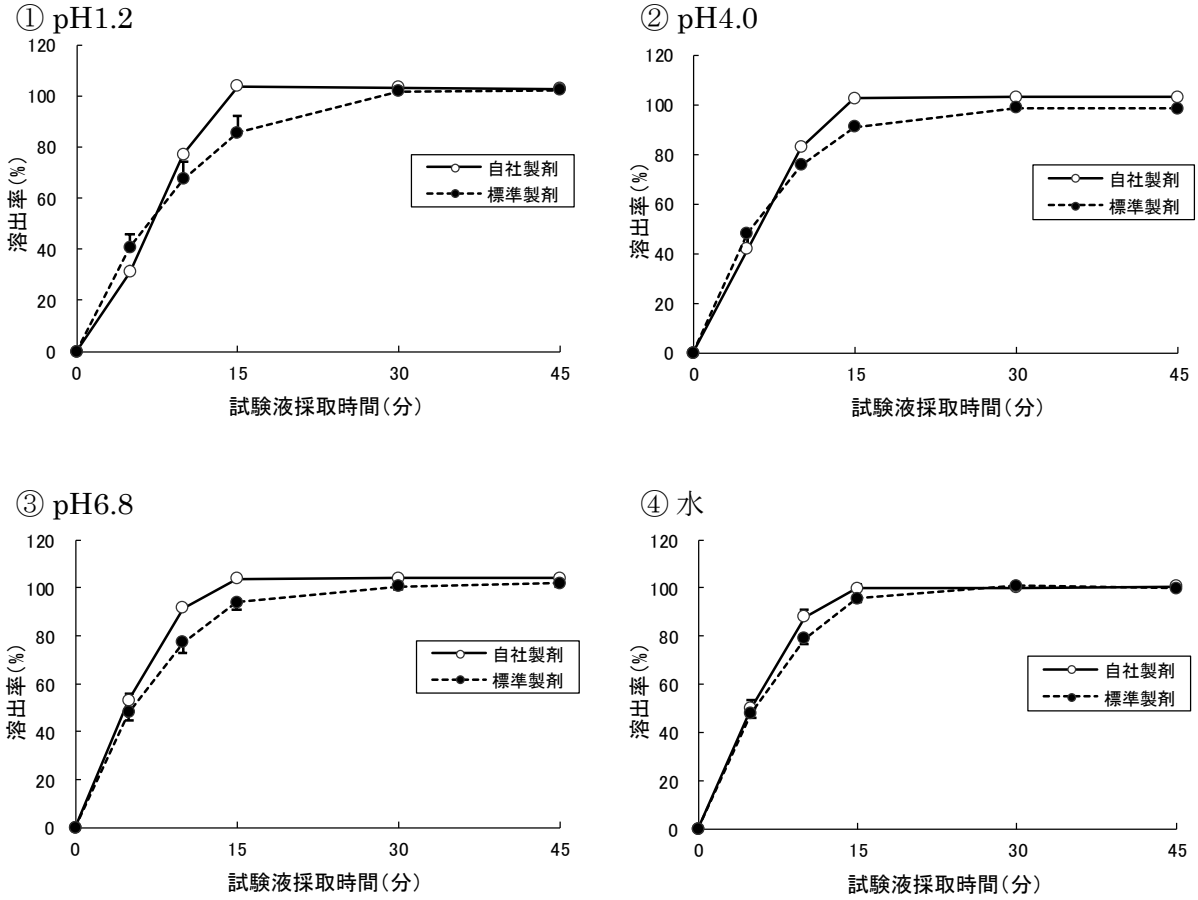
試験条件		判定時間(分)	(a) 最小値～最大値(%)	(b) 平均溶出率±15%の範囲(%)	(a)が(b)を超えた数	同等性の判定基準	判定
パドル法 50rpm	pH1.2	15	98.3～100.9	84.7～114.7	0	最終比較時点における個々の溶出率について、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない	適
	pH4.0	15	99.5～102.9	86.3～116.3	0		適
	pH6.8	15	99.4～102.6	85.9～115.9	0		適
	水	15	92.0～99.7	80.4～110.4	0		適

①②の結果より、すべての試験条件で判定基準を満たし、溶出挙動が同等と判定された。
従って、ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」と、標準製剤（ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」）は、生物学的に同等とみなされた。

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」[29)]

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」について、「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施について」(平成 10 年 7 月 15 日、医薬発第 634 号）に基づき、品質再評価で指定された下記の条件を用いて溶出試験を行った。

自　社　製　剤			ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg「トーワ」
標　準　製　剤			メインテート錠2.5
溶出試験条件	回　転　数	パドル法　50rpm	
	界面活性剤	なし	
	試　験　液	①　pH1.2	：日本薬局方崩壊試験第1液
		②　pH4.0	：酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
		③　pH6.8	：日本薬局方試薬・試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
		④　水	：日本薬局方精製水



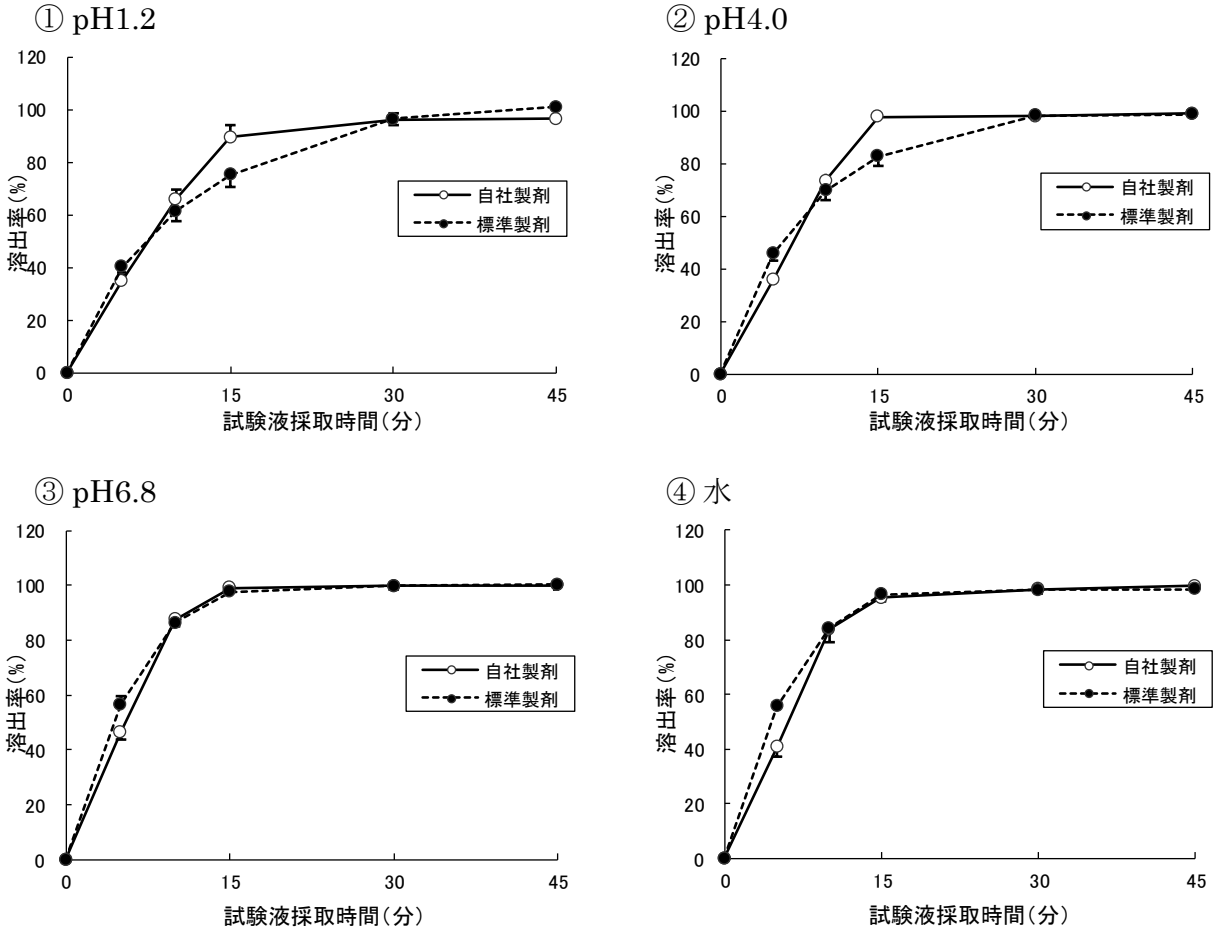
平均溶出率（%）±S.D.

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の 4 種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」[30)]

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」について、「医療用医薬品の品質に係る再評価の実施について」(平成 10 年 7 月 15 日、医薬発第 634 号）に基づき、品質再評価で指定された下記の条件を用いて溶出試験を行った。

自　社　製　剤			ビソプロロールフマル酸塩錠5mg「トーワ」
標　準　製　剤			メインテート錠5
溶出試験条件	回　転　数	パドル法　50rpm	
	界面活性剤	なし	
	試　験　液	①　pH1.2	：日本薬局方崩壊試験第1液
		②　pH4.0	：酢酸･酢酸ナトリウム緩衝液(0.05mol/L)
		③　pH6.8	：日本薬局方試薬･試液のリン酸塩緩衝液(1→2)
		④　水	：日本薬局方精製水



平均溶出率（%）±S.D.

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い、自社製剤と標準製剤の 4 種の試験液における溶出挙動の同等性を判定した結果、自社製剤と標準製剤は同等であると判定された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」〉

100 錠［10 錠×10：PTP、乾燥機能付き脱酸素剤入り］
300 錠［バラ、乾燥機能付き脱酸素剤入り］

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」〉

100 錠［10 錠×10：PTP、乾燥剤入り］
500 錠［10 錠×50：PTP、乾燥剤入り］

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」〉

100 錠［10 錠×10：PTP、乾燥剤入り］
500 錠［10 錠×50：PTP、乾燥剤入り］
300 錠［バラ、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

製品名	包装形態	材質	
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」	PTP 包装	PTP	：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー	：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶	：ガラス
		蓋	：ブリキ
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」	PTP 包装	PTP	：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー	：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」	PTP 包装	PTP	：ポリ塩化ビニル、アルミ箔
		ピロー	：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
	バラ包装	瓶	：ポリエチレン
		蓋	：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

4. 効能又は効果
〇本態性高血圧症（軽症～中等症）
〇狭心症
〇心室性期外収縮
〇次の状態で、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
〇頻脈性心房細動
（参考）

効能又は効果	錠 0.625mg	錠 2.5mg	錠 5mg
本態性高血圧症（軽症～中等症）	－	〇	〇
狭心症	－	〇	〇
心室性期外収縮	－	〇	〇
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	〇	〇	〇
頻脈性心房細動	－	〇	〇

〇：効能あり　－：効能なし

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
〈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。
〈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。
〈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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、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。［2.8、9.1.9 参照］

〈本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動〉

7.2 慢性心不全を合併する患者では、慢性心不全の用法及び用量に従うこと。

〈本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮〉

7.3 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及び用量は 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。

〈慢性心不全〉

7.4 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。［1.2、15.1.2 参照］

7.5 2 週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、用法及び用量に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈頻脈性心房細動〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

慢性（持続性・永続性）心房細動患者を対象に、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg/日を 2 週間投与（第 1 期：非盲検・非対照）、その後、増量が必要と判断された被験者に対しビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg/日、5mg/日のいずれかに割付け、更に 2 週間投与した（第 2 期：ランダム化・二重盲検・並行群間比較）。

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg/日投与群において、第 1 期終了時の 24 時間ホルター心電図の平均心拍数（Mean±SD）は、投与開始前と比較して有意な低下が見られた。

増量が必要と判断された被験者の治療期間（第 1 期及び第 2 期）におけるビソプロロールフマル酸塩錠 5mg/日投与群の 24 時間ホルター心電図の平均心拍数は、第 1 期投与開始前と比較して第 2 期終了時では有意な低下が見られた。[12)]

(1) 24 時間ホルター心電図の平均心拍数と変化量：第 1 期 2.5mg/日投与

	n	平均心拍数(Mean±SD)
登録時	74	94.6±14.0 拍/分
第 1 期終了時	74	82.4±12.4 拍/分
変化量	74	-12.2±9.1 拍/分(p＜0.001 paired t 検定)

(2) 増量が必要と判断された被験者における 24 時間ホルター心電図の平均心拍数と変化量:2.5mg/日継続投与（第 1 期、第 2 期ともに 2.5mg/日投与）、5mg/日投与（第 1 期 2.5mg/日、第 2 期 5mg/日投与）

	平均心拍数(Mean±SD)	
	2.5mg/日継続投与 (n＝24)	5mg/日投与 (n＝24)
登録時	97.9±12.9 拍/分	99.8±16.8 拍/分
第 1 期終了(割付)時	87.3±13.3 拍/分	85.1±12.1 拍/分
第 2 期終了時	86.5±11.2 拍/分	82.5±10.7 拍/分
登録時から第 2 期終了時までの変化量	-11.4±7.4 拍/分 (p＜0.001 paired t 検定)	-17.3±12.9 拍/分 (p＜0.001 paired t 検定)
	LSmean に基づく投与群間差の推定値(95%CI)： -5.0(-9.5～-0.4)拍/分	
第 1 期終了(割付)時から第 2 期終了時までの変化量	-0.8±6.6 拍/分 (p＝0.565 paired t 検定)	-2.6±6.0 拍/分 (p＝0.045 paired t 検定)

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アテノロール、メトプロロールなど選択的β_1受容体遮断薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

選択性が高いβ_1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。[13)~17)]

18.2 β_1受容体選択性

18.2.1 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β_1受容体（イヌ心室筋）に対する親和性はβ_2受容体（イヌ肺）に比し 23 倍強く、アテノロールは 4.4 倍、メトプロロールは 5.2 倍であり、ビソプロロールが最もβ_1選択性が高かった。[13)]

18.2.2 慢性閉塞性肺疾患患者に 5mg 単回経口投与したとき、血圧、心拍数は有意に低下したが努力肺活量、1 秒量、1 秒率など呼吸機能は変化しなかった。[18)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.3 降圧作用

18.3.1 本態性高血圧症患者に 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。[14)]

18.3.2 本態性高血圧症患者に 1 日 1 回 5mg、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、血圧日内変動リズムには差が認められなかった。[14)]

18.4 抗狭心症作用

18.4.1 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、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。[15)]

18.4.2 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。[16)]

18.5 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。[17)]

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にビソプロロールフマル酸塩錠 5mg を単回経口投与した場合、3 時間で最高血漿中濃度に達し、半減期は 9 時間であった。[2)]

16.1.2 反復投与

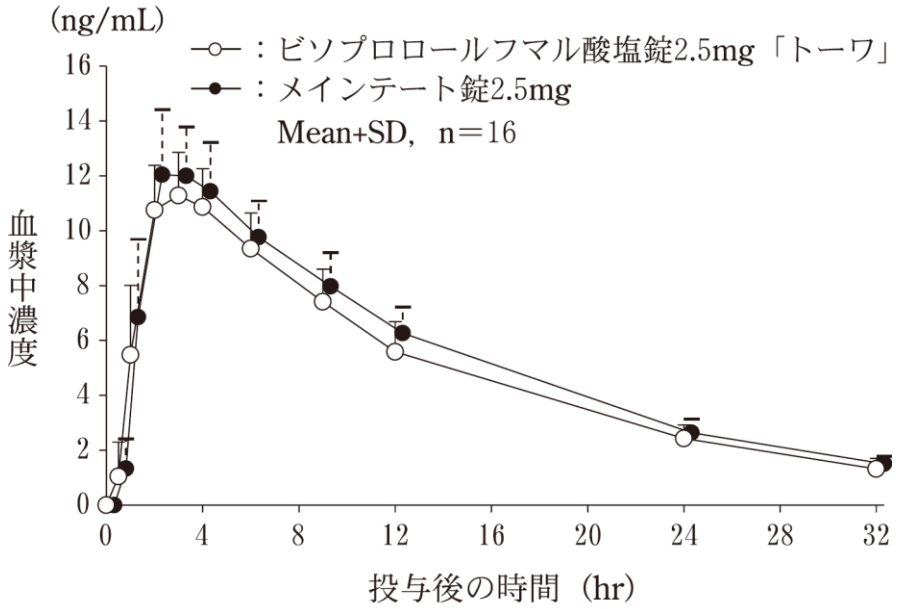
(1) 健康成人 6 例にビソプロロールフマル酸塩錠 10mg/回/日を 7 日間経口投与した場合の血漿中濃度は 3～4 日で定常状態に達した。[3)]

(2) 本態性高血圧症患者 5 例に、ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg1 日 1 回朝食後、5～8 日間連続投与したとき、健康成人と比べて大差なかった。[4)]

16.1.3 生物学的同等性試験

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」〉

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」とメインテート錠 2.5mg 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、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)～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。[5)]



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}32}$ (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 2.5mg「トーワ」	160.0±19.9	11.61±1.52	2.75±0.78	9.31±1.39
メインテート錠 2.5mg	174.8±23.0	12.64±2.00	2.56±0.73	9.72±1.18

（Mean±SD，n＝16）

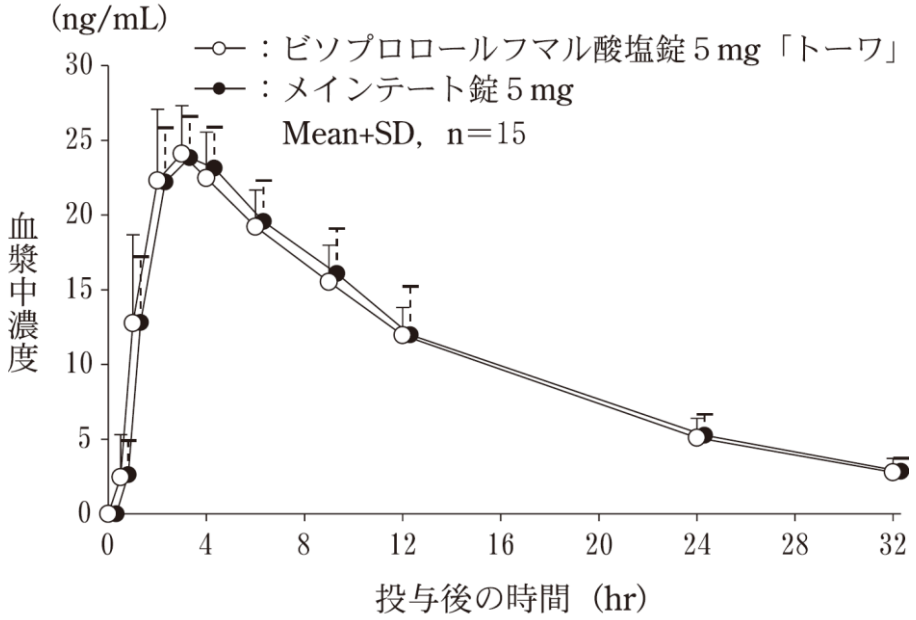
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}32}$	Cmax
平均値の差	log(0.9158)	log(0.9222)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.8779)～log(0.9554)	log(0.8738)～log(0.9734)

〈ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」〉

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」とメインテート錠 5mg 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)～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。[6)]



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}32}$ (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「トーワ」	337.2±52.8	24.68±3.35	2.87±0.64	9.28±1.19
メインテート錠 5mg	342.7±60.7	24.48±2.77	3.33±0.98	9.30±1.09

（Mean±SD, n＝15）

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}32}$	Cmax
平均値の差	log(0.9840)	log(1.0022)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9418)～log(1.0281)	log(0.9593)～log(1.0470)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.2 食事の影響
健康成人6例にビソプロロールフマル酸塩錠10mgを絶食あるいは食後に経口投与した場合の薬物動態パラメータを比較した時、食事の影響はなかった（外国人のデータ)。[7)]

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) 消失速度定数

販売名	kel
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」	0.076±0.011hr^{-1} （健康成人男子、絶食単回経口投与）
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」	0.076±0.009hr^{-1} （健康成人男子、絶食単回経口投与）

(4) クリアランス

「Ⅶ．10．特定の背景を有する患者」の項参照

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ
88%（ビソプロロールフマル酸塩 10mg 静脈内投与と単回経口投与の AUC で比較。外国人のデータ)。[7)]

5．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

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ．6．(6) 授乳婦」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

(6) 血漿蛋白結合率

16.3 分布

ヒト血清蛋白に対する結合率は 26～33%であった(限外ろ過法、in vitro)。[8)]

６．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（CYP 等）の分子種、寄与率

16.4 代謝

ヒトにおいてビソプロロールフマル酸塩の代謝は、アルキル側鎖の開裂とその酸化的代謝産物のみである。ビソプロロールは、CYP2D6 と CYP3A4 に代謝される。[7),9)]

(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活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

16.5 排泄

外国人のデータでは健康成人 5 例に ^{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±6.0%が排泄された。未変化体は 47.8±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。[7)]

８．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎あるいは肝疾患患者での血中濃度

腎疾患 14 例あるいは肝疾患 18 例の患者にビソプロロールフマル酸塩錠 10mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時の血漿中濃度及び尿中への排泄率を調べ、健康成人 8 例のそれと比較検討した。定常状態での最高血中濃度及び最低血中濃度は、健康成人に比べて高くなり、全身クリアランスの低下、半減期の延長が認められた（外国人のデータ）。[10)]

腎あるいは肝疾患患者での体内動態パラメータ

	健康成人 (n＝8)	中等度腎障害 [a] (n＝11)	重症の腎障害 [b] (n＝3)	急性肝炎 (n＝5)	肝硬変 (n＝13)
定常状態での最高血中濃度(μg/L)	52±5	74±5	－	54±5	62±5
定常状態での最低血中濃度(μg/L)	11±1	32±4	－	19±3	22±3
全身クリアランス (L/hr)	14.2±1.4	7.8±0.6	5.0±1.2	11.9±1.1	10.8±1.2
半減期(hr)	10.0±0.9	18.5±1.7	24.2±2.4	12.5±1	13.5±1.1

Mean±SEM

a：平均クレアチニンクリアランスは 28±5ml/min

b：クレアチニンクリアランスは＜5ml/min

注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.625～5mg である。

11. その他

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

1. 警告
〈慢性心不全〉
1.1 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。
1.2 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。[7.4、8.5-8.8、15.1.2 参照]

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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。］［11.1.1 参照］
2.2 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。］
2.3 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。］
2.4 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。]
2.5 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。]
2.6 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。］
2.7 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。]
2.8 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者［7.1、9.1.9 参照］
2.9 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注意とその理由

設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 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。
8.2 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。[9.8 参照]
8.3 手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。
8.4 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。
〈慢性心不全〉
8.5 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。[1.2 参照]

8.6 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。［1.2 参照］
8.7 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。［1.2 参照］
8.8 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。［1.2、11.1.1 参照］
8.9 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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

⑴ 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者
〈効能共通〉
9.1.1 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。
9.1.2 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
血糖値に注意すること。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。
9.1.3 甲状腺中毒症の患者
（1）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。急に投与を中止すると、症状を悪化させることがある。
（2）頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。
9.1.4 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。
9.1.5 徐脈、房室ブロック（Ⅱ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。
9.1.6 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。
9.1.7 異型狭心症の患者
症状を悪化させるおそれがある。
9.1.8 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。
9.1.9 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者
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。［2.8、7.1 参照］
〈頻脈性心房細動〉
9.1.10 心不全を合併する患者
心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。心不全の症状を悪化させる可能性がある。［11.1.1 参照］

⑵ 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者
薬物の排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
薬物の代謝が遅延し、作用が増強するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与に際しては、母体及び胎児の状態を十分に観察すること。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
妊婦にβ遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、動物実験（ラット、ウサギ）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（安全域注）：ラット胎児で 58 倍、ウサギ胎児で 39 倍、ラット新生児で 19 倍）。
注）本剤の最大臨床用量の 5mg と動物試験における体表面積換算した無毒性量（体表面積換算に基づくヒト等価用量）との比較による。

（解説）
9.5 厚生労働省 「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」により設置されたワーキンググループ（以下、WG）により、β 遮断薬（αβ 遮断薬含む）のうち、虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全の適応を有し、収縮不全を伴う心不全や頻脈性心房細動への使用が推奨されているカルベジロール及びビソプロロールについて、禁忌「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」の適正性の WG 報告書が取りまとめられた。
WG 報告書を受けて、PMDA で妊産婦等に係る「使用上の注意」の改訂に関する調査結果報告書が取りまとめられ、令和 6 年 3 月 26 日、厚生労働省医薬品等安全対策部会安全対策調査会においてこの内容が審議された結果、禁忌「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を削除し、妊婦の項の改訂を行うこととなった。
（令和 6 年 4 月 9 日付 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知に基づく改訂）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
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。
・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。
・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。
・休薬を要する場合は、徐々に減量する。［8.2 参照］

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **心不全**（高血圧症等の場合：頻度不明、慢性心不全の場合：7.0%）**、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群**（高血圧症等の場合：いずれも頻度不明、慢性心不全の場合：いずれも頻度不明）

［2.1、8.8、9.1.10、13.1 参照］

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮、頻脈性心房細動〉

	0.1～5%未満	頻度不明
循環器	徐脈、心胸比増大、低血圧、動悸、心室性期外収縮	房室ブロック、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、腹部不快感、食欲不振	下痢
肝臓	AST、ALT、ビリルビン、LDH、ALP、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、CK の上昇	糖尿病増悪、血清脂質の上昇

注 1）発現頻度は本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮及び頻脈性心房細動の国内臨床試験の結果をあわせて算出した。

〈慢性心不全〉

	5%以上	0.1～5%未満	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（16.0%）、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、ALT の上昇	肝腫大、ビリルビン、LDH、ALP、γ-GTP の上昇	

腎臓・泌尿器	尿酸、クレアチニンの上昇	BUN の上昇、尿糖、頻尿	
呼吸器	呼吸困難（11.0%）		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（10.0%）、浮腫（11.0%）、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 の上昇、糖尿病増悪	悪寒

注 2）発現頻度は慢性心不全の国内臨床試験より算出した。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10．過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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。[11.1.1 参照]

13.2 処置

下記等の適切な処置を行うこと。

・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。

・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。

・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。

・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。

11．適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12．その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 日本人慢性心不全患者を対象に、承認用法及び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」において本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：本剤群 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」は本剤群 12 例、プラセボ群 9 例、「心血管系の原因による死亡」は本剤群 1 例、プラセボ群 5 例であった[1)]。[1.2、7.4 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) 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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ．6．(5) 妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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)]

注）注意－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

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：無

６．同一成分・同効薬

同一成分：メインテート錠 0.625mg/2.5mg/5mg

７．国際誕生年月日

1986 年 1 月 28 日(ドイツ)

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認 年　月　日	承認番号	薬価基準収載 年　月　日	販売開始 年 月 日
ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」	2014 年 2 月 14 日	22600AMX00325000	2014 年 6 月 20 日	2014 年 6 月 20 日
旧販売名 メイントーワ錠2.5	2001 年 3 月 15 日	21300AMZ00310000	2001 年 7 月 6 日	2001年 7 月 6 日
販売名変更 ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」	2013 年 2 月 15 日 （代替新規承認）	22500AMX00727000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日
旧販売名 メイントーワ錠 5	2001 年 3 月 15 日	21300AMZ00311000	2001 年 7 月 6 日	2001年 7 月 6 日
販売名変更 ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg 「トーワ」	2013 年 2 月 15 日 （代替新規承認）	22500AMX00729000	2013 年 12 月 13 日	2013 年 12 月 13 日

９．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

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg/5mg「トーワ」

効能又は効果、用法及び用量変更年月日：2011 年 9 月 5 日

内容：以下の下線部分を追加又は変更した。

	旧	新
効能又は効果	（略） （該当する記載なし）	（略） ・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
用法及び用量	通常、成人にはフマル酸ビソプロロールとして、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。 （該当する記載なし）	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。

効能又は効果、用法及び用量変更年月日：2013 年 9 月 26 日
内容：以下の下線部分を追加した。

	旧	新
効能又は効果	（略） （該当する記載なし）	（略） ・頻脈性心房細動
用法及び用量	（略） （該当する記載なし）	（略） 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。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg/5mg「トーワ」

品質再評価結果公表年月日：2005 年 7 月 15 日
品質再評価結果：薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの結果を得た。

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT（9 桁） 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」	2123016F3010	2123016F3100	123393301	622719300 （統一名） 622339301 （個別）
ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」	2123016F1018	2123016F1123	113994501	622719200 （統一名） 621399401 （個別）
ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「トーワ」	2123016F2014	2123016F2200	114000201	620001875 （統一名） 621400001 （個別）

14. 保険給付上の注意

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「トーワ」

本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

ビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg/5mg「トーワ」

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

電子添文の主要文献

1)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) 第十八改正日本薬局方解説書．2021；C-4277-4281
3) 竹内一秀,他：薬理と治療．1985；13(10)：5761-5793
4) 鈴木　伸,他：基礎と臨床．1988；22(16)：5790-5798
5) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 2.5mg）
6) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 5mg）
7) Leopold G.：J Cardiovasc Pharmacol．1986；8 Suppl.11：S16-S20
8) Bühring KU,et al.：J Cardiovasc Pharmacol．1986；8 Suppl.11：S21-S28
9) Horikiri Y,et al.：J Pharm Sci．1998；87(3)：289-294）
10) Kirch W,et al.：Clin Pharmacokinet．1987；13(2)：110-117
11) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 0.625mg）
12) Yamashita T,et al.：J Cardiol．2013；62(1)：50-57
13) Manalan AS,et al.：Circ Res．1981；49(2)：326-336
14) 池田正男,他：基礎と臨床．1989；23(3)：981-989
15) 加藤和三,他：臨牀と研究．1989；66(7)：2285-2294
16) 加藤和三,他：基礎と臨床．1989；23(6)：2395-2407
17) 杉本恒明,他：新薬と臨牀．1988；37(11)：2033-2045
18) 田口　治,他：循環器科．1989；25(3)：296-304

その他の引用文献

19) 社内資料：加速試験（錠 0.625mg）
20) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 0.625mg）
21) 社内資料：加速試験（錠 2.5mg）
22) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 2.5mg）
23) 社内資料：加速試験（錠 5mg）
24) 社内資料：長期保存試験（錠 5mg）
25) 社内資料：無包装状態における安定性試験（錠 5mg）
26) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 0.625mg)
27) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 2.5mg)
28) 社内資料：製品試験；溶出試験(錠 5mg)
29) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 2.5mg)
30) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験(錠 5mg)
31) 社内資料：粉砕後の安定性試験(錠 0.625mg)
32) 社内資料：粉砕後の安定性試験(錠 2.5mg/5mg)
33) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験(錠 0.625mg)
34) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験(錠 2.5mg)
35) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験(錠 5mg)

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況
該当資料なし

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。

掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3)」
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕 [31),32)]

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・室内散光
条件：成り行き温湿度、照度は 600lx 付近に調整
（累積照度は 3 箇月時点で累計約 120 万 lx・hr 以上）
保存形態：シャーレ(ラップで覆う)

■ 結果

販売名	保存条件	試験項目	粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」	散光	外観	白色の粉末	同左	同左
		含量(%)	100.6	99.1	98.1
		残存率(%)	100.0	98.5	97.5
ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」		外観	白色の粉末	同左	同左
		含量(%)	100.8	99.2	98.4
		残存率(%)	100.0	98.4	97.6
ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「トーワ」		外観	白色の粉末	同左	同左
		含量(%)	100.7	98.0	97.6
		残存率(%)	100.0	97.3	96.9

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」
保存期間：2013 年 12 月 27 日～2014 年 3 月 27 日
温度：18.8～26.7℃
湿度：12～46%RH

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg/5 ㎎「トーワ」
保存期間：2011 年 6 月 10 日～2011 年 9 月 12 日
温度：16.0～27.6℃
湿度：39～82%RH

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [33)~35)]

■ 方法

①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃）を 10mL（錠 5mg）または 20mL（錠 0.625mg/2.5mg）吸い取る。
②5 分間放置後、シリンジを手で 90℃15 往復横転、または 30 秒間上下に反転させ、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。
③崩壊しない場合は、錠剤に亀裂を入れたものについて①～②の作業を行う。
④チューブに取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 10 mL または 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

■ 試験器具・機器

チューブ：ニューエンテラルフィーディングチューブ（長さ：120cm）
シリンジ：Exacta-Med オーラルディスペンサー60mL サイズ

■ 結果

販売名	試験項目	結果
		水(55℃)
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」	崩壊性	10 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	懸濁液 pH	pH7.6
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」	崩壊性	5 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	懸濁液 pH	pH7.4
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「トーワ」	崩壊性	10 分で崩壊した
	通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過する（全量を押し出せる）
	残存	ほとんどなし
	懸濁液 pH	－

2．その他の関連資料

東和薬品株式会社　製品情報ホームページ
https://med.towayakuhin.co.jp/medical/product/index.php

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号

24版－1