

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 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

選択的 β_1 アンタゴニスト

処方箋医薬品

日本薬局方 ビソプロロール fumarate 錠

ビソプロロール fumarate 錠 0.625mg 「DSEP」

ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg 「DSEP」

ビソプロロール fumarate 錠 5mg 「DSEP」

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 「DSEP」

剤形	錠剤（割線入り素錠）
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 「DSEP」 : 1錠中 ビソプロロール fumarate（日局） 0.625mg 錠 2.5mg 「DSEP」 : 1錠中 ビソプロロール fumarate（日局） 2.5mg 錠 5mg 「DSEP」 : 1錠中 ビソプロロール fumarate（日局） 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：2023年2月15日 薬価基準収載年月日：2023年7月12日 発売年月日：2023年7月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2024年4月改訂（第2版）の電子添文の記載に基づき改訂した。

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。

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

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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	4. 分 布	25
1. 開発の経緯	1	5. 代 謝	26
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	6. 排 泄	27
II. 名称に関する項目	3	7. トランスポーターに関する情報	28
1. 販売名	3	8. 透析等による除去率	28
2. 一般名	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	31
3. 構造式又は示性式	3	1. 警告内容とその理由	31
4. 分子式及び分子量	3	2. 禁忌内容とその理由	31
5. 化学名（命名法）	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
7. CAS登録番号	4	5. 重要な基本的注意とその理由	32
III. 有効成分に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	32
1. 物理化学的性質	5	7. 相互作用	33
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	8. 副作用	36
3. 有効成分の確認試験法	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
4. 有効成分の定量法	6	10. 過量投与	44
IV. 製剤に関する項目	7	11. 適用上の注意	45
1. 剤 形	7	12. その他の注意	45
2. 製剤の組成	7	IX. 非臨床試験に関する項目	46
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	1. 薬理試験	46
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	2. 毒性試験	46
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	X. 管理的事項に関する項目	48
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	1. 規制区分	48
7. 溶出性	9	2. 有効期間又は使用期限	48
8. 生物学的試験法	9	3. 貯法・保存条件	48
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	4. 薬剤取扱い上の注意点	48
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	5. 承認条件等	48
11. 力 価	9	6. 包 装	48
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	7. 容器の材質	49
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9	8. 同一成分・同効薬	49
14. その他	9	9. 国際誕生年月日	49
V. 治療に関する項目	10	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	49
1. 効能又は効果	10	11. 薬価基準収載年月日	49
2. 効能又は効果に関連する注意	10	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	49
3. 用法及び用量	10	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	49
4. 用法及び用量に関連する注意	11	14. 再審査期間	50
5. 臨床成績	11	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
VI. 薬効薬理に関する項目	19	16. 各種コード	50
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19	17. 保険給付上の注意	50
2. 薬理作用	19	XI. 文 献	51
VII. 薬物動態に関する項目	21	1. 引用文献	51
1. 血中濃度の推移・測定法	21	2. その他の参考文献	52
2. 薬物速度論的パラメータ	22		
3. 吸 収	24		

XII. 参考資料.....	53
1. 主な外国での発売状況.....	53
2. 海外における臨床支援情報.....	53
XIII. 備 考.....	54
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ つての参考情報.....	54
2. その他の関連資料.....	54

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、ドイツにおいて開発された、 β_1 受容体への選択性が高く、ISA（内因性交感神経刺激作用）のない β_1 アンタゴニストで、ドイツの他、世界100カ国以上で発売されている。

本邦においては、田辺製薬株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）が、1990年11月に本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮の治療薬としてメインテート®錠2.5mg、錠5mgの承認を取得し、販売を開始している。その後、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）、頻脈性心房細動の効能追加、及び錠0.625mgの剤形追加を行っている。

ビソプロロールフマル酸塩錠0.625mg「DSEP」、錠2.5mg「DSEP」、錠5mg「DSEP」は、田辺三菱製薬株式会社が製造販売しているメインテート®錠0.625mg、錠2.5mg、錠5mgと原薬、添加物及び製造方法・製造場所がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックとして、第一三共エスファ株式会社が平成26年11月21日付薬食発1121第2号に基づき承認申請を行い、2023年2月に承認を取得し、2023年7月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 低用量（1日1回0.625mg）から投与を開始し、継続投与することで慢性心不全に対する有用性が認められた。
- (2) 心房細動患者に対し、用量依存的な心拍数低下効果が確認された¹⁾。
- (3) 本態性高血圧症に対して70%以上の改善率を示した。
- (4) 1日1回投与で24時間効果が持続する^{2、3)}。
- (5) β_1 選択性が高い（*in vitro*、*ex vivo*）。
- (6) 肝・腎の2ルートで、バランスよくクリアランスされた（健康成人）。（参考：海外データ⁴⁾）
- (7) 副作用

1) 本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮での副作用

臨床試験〔承認時まで；先発品（メインテート錠）の試験〕：総症例数969例中、副作用が報告されたのは99例（10.22%）であり、その主なものは、徐脈15例（1.55%）、心胸比増大14例（1.44%）、倦怠感12例（1.24%）、ふらつき9例（0.93%）、めまい7例（0.72%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動は、AST(GOT)上昇15例（1.55%）、ALT(GPT)上昇13例（1.34%）等であった。

使用成績調査〔再審査期間終了時；先発品（メインテート錠）の調査〕：総症例数8,818例中、副作用が報告されたのは215例（2.44%）であり、その主なものは、徐脈84例（0.95%）、めまい13例（0.15%）、浮腫11例（0.12%）、房室ブロック10例（0.11%）等であった。

2) 慢性心不全での副作用

臨床試験〔承認時まで；先発品（メインテート錠）の試験〕：

<国内臨床試験>（プラセボ対照二重盲検比較試験）国内の臨床試験では、総症例数100例中、副作用が報告されたのは57例（57.0%）であった（平均投与期間約543日（ブラインド期間））。その主なものは、倦怠感10例（10.0%）、浮動性めまい9例（9.0%）、AST(GOT)上昇9例（9.0%）、ALT(GPT)上昇8例（8.0%）、心不全7例（7.0%）、体位性めまい7例（7.0%）等であった。

<海外臨床試験>（プラセボ対照二重盲検比較試験）欧州で実施された中等症～重症の慢性心不全患者を対象とした第Ⅲ相試験（CIBISⅡ）において、本剤1.25～10mgを投与された1,328例中に報告され

た主な副作用は、心不全 207 例（15.6%）、徐脈 200 例（15.1%）、浮動性めまい 171 例（12.9%）、呼吸困難 162 例（12.2%）、低血圧 146 例（11.0%）、疲労 116 例（8.7%）等であった。

3) 頻脈性心房細動での副作用

臨床試験〔承認時まで；先発品（メインテート錠）の試験〕：総症例数 78 例中、副作用が報告されたのは 9 例（11.5%）であり、その内訳は、 γ -GTP 上昇 2 例（2.6%）、肝機能検査値異常 2 例（2.6%）、心室性期外収縮 1 例（1.3%）、頭痛 1 例（1.3%）、腹部不快感 1 例（1.3%）、尿中ブドウ糖陽性 1 例（1.3%）、頻尿 1 例（1.3%）であった。

4) 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。

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 「DSEP」

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「DSEP」

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「DSEP」

(2)洋名

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 0.625mg 「DSEP」

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 2.5mg 「DSEP」

BISOPROLOL FUMARATE TABLETS 5mg 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ビソプロロールフマル酸塩 (JAN)

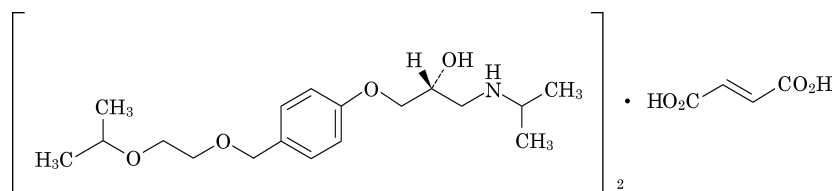
(2)洋名(命名法)

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：(C₁₈H₃₁NO₄)₂ · C₄H₄O₄

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

該当資料なし

II. 名称に関する項目

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。

(2) 溶解性

ビソプロロールフマル酸塩の各種溶媒に対する溶解性（温度：20±2℃）

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する量 (mL)	日局の溶解性の表現
水	0.8	極めて溶けやすい
メタノール	0.9	
エタノール(95)	1.6	
酢酸(100)	1.5	溶けやすい
クロロホルム	1.4	
エタノール(99.5)	2.2	
アセトニトリル	775	
酢酸エチル	966	溶けにくい
ジエチルエーテル	10000<	
ヘキサン	10000<	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

ビソプロロールフマル酸塩を温度 25℃、相対湿度 23%、52%、75%、90%の条件下で 1～6 ヶ月間放置し、吸湿性を調べた。

その結果、相対湿度が高い場合（90%RH）、吸湿性を示した。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：101～105℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=9.31

(6) 分配係数

1.09（オクタノール/Davies ユニバーサル緩衝液 pH7.0）⁵⁾

2.6（オクタノール/Davies ユニバーサル緩衝液 pH7.4）⁵⁾

(7) その他の主な示性値

旋光度：ビソプロロールは、不斉炭素を有し光学異性体が存在するが、本剤はラセミ体であるため旋光性は示さない。

pH：6.6～6.7（5%水溶液）

吸光度：水溶液では 272nm で極大吸収を認める。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	0～3℃ (冷凍庫)		褐色瓶 (密栓)	3年	変化なし	
	室温		褐色瓶 (密栓)	3年	変化なし	
			褐色瓶 (開栓)	3年	変化なし	
			無色瓶 (開栓)	3年	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	褐色瓶 (密栓)	1年	変化なし	
	湿度	40℃、51%RH	褐色瓶 (開栓)	1年	変化なし	
		40℃、75%RH	褐色瓶 (開栓)	1年	吸湿による乾燥減量の増加、分解はなし	
	光	室温、太陽光		褐色瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし
				無色瓶 (密栓)	3ヵ月	溶状 (純度試験) が微黄色澄明に変化 その他の試験項目は変化なし
		25℃、 10,000Lux (キセノンランプ)		褐色瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし
				無色瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし

試験項目：性状、確認試験、pH、融点、純度、乾燥減量、強熱残分、薄層クロマトグラフィー (TLC)、含量

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「ビソプロロールフマル酸塩」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (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

日本薬局方「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法 (指示薬：クリスタルバイオレット試液 2滴)

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	有効成分	剤形	色	外形		
				大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ビソプロロールフマル酸塩 錠 0.625mg 「DSEP」	1錠中 ビソプロロールフマル酸塩 (日局) 0.625mg	素錠 (割線入)	白色			
				7.0 (長径) 4.0 (短径)	2.35	60
ビソプロロールフマル酸塩 錠 2.5mg 「DSEP」	1錠中 ビソプロロールフマル酸塩 (日局) 2.5mg	素錠 (割線入)	白色			
				7.0	2.7	120
ビソプロロールフマル酸塩 錠 5mg 「DSEP」	1錠中 ビソプロロールフマル酸塩 (日局) 5mg	素錠 (割線入)	白色			
				7.5	2.5	140

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「DSEP」 : ep bf

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「DSEP」 : EP 2.5

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「DSEP」 : EP 5

(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

錠 0.625mg 「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg

錠 2.5mg 「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg

錠 5mg 「DSEP」 : 1錠中に日本薬局方ビソプロロールフマル酸塩 5mg

(2) 添加物

ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 6000、D-マンニトール

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性⁶⁾

<錠 0.625mg>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、 60%RH	PTP+アルミニウム袋	4年	類縁物質の生成（規格内）が認められたが、他の試験項目は変化なし。
		ポリエチレン瓶 （乾燥剤入り）	4年	類縁物質の生成（規格内）が認められたが、他の試験項目は変化なし。
加速試験	40℃、 75%RH	PTP+アルミニウム袋	6ヵ月	類縁物質の生成（規格内）及び溶出の遅延（溶出率の低下）傾向がわずかに認められたが、他の試験項目は変化なし。
		ポリエチレン瓶 （乾燥剤入り）	6ヵ月	類縁物質の生成（規格内）及び溶出の遅延（溶出率の低下）傾向がわずかに認められたが、他の試験項目は変化なし。

試験項目：性状、確認試験、純度試験、硬度、溶出試験、含量

<錠 2.5mg>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、 75%RH	PTP+アルミニウム袋	6ヵ月	類縁物質のわずかな生成（規格内）が認められたが、他の試験項目は変化なし。
		ガラス瓶	6ヵ月	類縁物質のわずかな生成（規格内）が認められたが、他の試験項目は変化なし。
苛酷試験 （湿度）	25℃、 75%RH	PTP	6ヵ月	水分のわずかな増加及び硬度のわずかな低下が認められた。
		無包装	6ヵ月	水分のわずかな増加が認められた。
苛酷試験 （光）	D65 ランプ	PTP	120万 Lux・hr	変化なし
		ガラス瓶（密栓）	120万 Lux・hr	変化なし
		無包装	120万 Lux・hr	溶出率のわずかな低下が認められた。

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、硬度、溶出試験、含量

<錠 5mg>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、 75%RH	PTP+アルミニウム袋	6ヵ月	類縁物質のわずかな生成（規格内）が認められたが、他の試験項目は変化なし。
		ガラス瓶	6ヵ月	変化なし
苛酷試験 （湿度）	25℃、 75%RH	PTP	6ヵ月	水分のわずかな増加及び硬度のわずかな低下が認められた。
		無包装	6ヵ月	水分のわずかな増加が認められた。
苛酷試験 （光）	D65 ランプ	PTP	120万 Lux・hr	変化なし
		ガラス瓶（密栓）	120万 Lux・hr	変化なし
		無包装	120万 Lux・hr	変化なし

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、硬度、溶出試験、含量

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）

該当資料なし

7. 溶出性⁷⁾

公的溶出試験

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「DSEP」、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「DSEP」及びビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「DSEP」は、それぞれ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。

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
0.625mg	溶出試験第2液	50rpm	30分	85%以上
2.5mg	溶出試験第2液	50rpm	30分	85%以上
5mg	溶出試験第2液	50rpm	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

日本薬局方「ビソプロロールフマル酸塩錠」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方ビソ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

内部標準溶液：パラオキシ安息香酸イソプロピルの水/アセトニトリル混液（3:1）溶液（1→250）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：225nm）

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

該当資料なし

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>

効能又は効果	錠 0.625mg	錠 2.5mg	錠 5mg
本態性高血圧（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. 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

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。

(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

1) 慢性心不全の効能追加 (2011年5月の効能追加)

社団法人日本循環器学会及び日本心不全学会からの、本薬の慢性心不全効能追加要望に基づき、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下検討会議）において「公知申請への該当性に係る報告書」が作成され、2010年10月の薬事食品衛生審議会医薬品第一部会において、公知申請が妥当であるとの評価を受けた。これを受け先発品では申請を行い、2011年5月に慢性心不全に対する効能・効果及び用法・用量が追加承認された。なお、検討会議では欧州で実施された無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（CIBIS II）並びに本邦で実施された無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験（有効性の主要評価項目では有意な差は認められなかった）、及び国内外の公表文献、ガイドライン、各種成書等を根拠に本要望内容が医学薬学上の公知であると判断された。

2) 頻脈性心房細動の効能追加 (2013年6月の効能追加)

Phase	試験デザイン	対象	評価項目
第Ⅲ相	第1期（非盲検・非対照）：本剤2.5mgを2週間投与したときの有効性と安全性を評価 第2期（ランダム化・二重盲検・並行群間比較）：本剤2.5mg又は5mgを2週間投与したときの有効性と安全性を評価	第1期：日本人慢性心房細動患者78例 第2期：第1期終了時点で増量が必要と判断された患者48例（2.5mg投与群24例、5mg投与群24例）	主要評価項目：24時間ホルター心電図による平均心拍数の変化量 副次評価項目：12誘導心電図における安静時心拍数及び目標心拍数（80拍/分未満）到達率

(2) 臨床効果

1) 本態性高血圧症、狭心症、心室性期外収縮

二重盲検比較試験を含む臨床試験で、本剤の有用性が認められた。

疾患名	有効率（有効以上症例数/症例数）
本態性高血圧症	72.6% (316/435)
狭心症（労作性・作兼安静）	70.9% (139/196)
心室性期外収縮	53.3% (73/137)

2) 慢性心不全

公知申請への該当性に係る報告書では、下記の臨床試験報告が検討された。

① 国内臨床試験 (MAIN-CHF : プラセボ対照二重盲検比較試験) ⁸⁾

項目	内容
目的	慢性心不全に対する本薬のプラセボに対する優越性について、有効性の主要評価項目を「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」とし、二重盲検比較法を用いて検証する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化二重盲検群間比較試験
項目	内容
試験方法	0.625mg 1日1回経口投与から開始し、2週間後に1.25mg/日に増量し、2週間投与する(スクリーニング期間)。忍容性がみられた患者に対し、本薬又はプラセボを無作為割付けし、用量調節期間(22週間)において、1.25、2.5及び5mg/日の各用量を少なくとも4週間投与し、患者の忍容性が認められる限り増量して、維持用量の探索を行った後、固定用量を32週以上(最終症例が用量調節期間開始後1年経過するまで)維持する(ブラインド期間)。
試験対象	<p><u>主な選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 対象疾患：左室機能不全に基づく症状が安定した慢性心不全で外来評価が可能な患者 NYHA心機能分類：Ⅱ_M又はⅢ 左室駆出率(LVEF)：40%以下 文書同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満 心不全に対する基礎治療：投与開始2ヵ月以上前より、ACE阻害薬及び利尿薬による心不全に対する治療が行われており、投与開始前2週間は薬剤の用法・用量の変更がないこととする。 <p><u>主な除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> コントロール困難な高血圧症を有する患者 進行性の心筋炎を有する患者 投与開始前3ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者 安静時の収縮期血圧100mmHg未満が継続している患者 重篤な不整脈、又は徐脈(60拍/分未満が継続する)あるいはⅡ度以上の房室ブロックを有する患者
試験結果	<p><u>有効性</u></p> <p>スクリーニング期間に登録された慢性心不全患者216例のうち、200例(本薬群、プラセボ群、各100例)がブラインド期間に割付けられた。有効性の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」のイベント発現例数は、本薬群13例、プラセボ群14例であり、プラセボ群に対する本薬群のハザード比(95%信頼区間)は0.93(0.44-1.97)であり、群間に有意差は認められなかった(p=0.841:Log-rank検定)。このうち「心不全悪化による入院」は本薬群12例、プラセボ群9例、「心血管系の原因による死亡」は本薬群1例、プラセボ群5例であった。副次評価項目である最終測定時点のLVEFの変化量は、プラセボ群では5.71%増加したのに対して本薬群では9.96%と有意に増加した(p=0.007:分散分析)。</p>

項目	内容
試験結果	<p><u>安全性</u></p> <p>ブラインド期間に割り付けられた 200 例のうち、維持用量に到達した症例（用量調節期間 22 週終了時の症例）の割合は、本薬群、プラセボ群ともに 90.0%（90/100 例）であり、最高用量（5mg/日）到達率はそれぞれ 71.0%（71/100 例）、81.0%（81/100 例）であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象発現率は本薬群 57.0%（57/100 例）、プラセボ群 45.0%（45/100 例）であり、群間に有意差はなかった。本薬群で発現率が高かった事象は、倦怠感 [本薬群 10.0%（10/100 例）、プラセボ群 1.0%（1/100 例）、以下同順]、浮動性めまい [9.0%（9/100 例）、6.0%（6/100 例）]、心不全増悪 [7.0%（7/100 例）、4.0%（4/100 例）]、体位性めまい [7.0%（7/100 例）、3.0%（3/100 例）] であった。治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象発現率は、本薬群 10.0%（10/100 例）、プラセボ群 8.0%（8/100 例）であり、群間に有意差はなかった。本薬群で最も発現率が高かった事象は、心不全増悪 [7.0%（7/100 例）、4.0%（4/100 例）] であった。投与期間中の死亡は本薬群 1 例（脳内出血）、プラセボ群 5 例（全て突然死、うち 1 例は一旦心肺停止し、蘇生）であった。治験薬投与終了後の死亡は、本薬群 5 例（ポンプ不全 2 例、突然死 1 例、その他の心血管系 1 例及び原因不明 1 例）、プラセボ群 4 例（ポンプ不全 1 例、突然死 2 例及びその他の心血管系 1 例）であった。中止率は本薬群 15.0%（15/100 例）、プラセボ群 16.0%（16/100 例）であった。</p> <p>有害事象による中止率は両薬剤群ともに 11.0%（11/100 例）であった。用量調節期間中の「心不全悪化による入院」は、本薬群（9 例）でプラセボ群（2 例）より多くみられた。本薬群の「心不全悪化による入院」は、増量幅が最も大きい 2.5mg/日から 5mg/日への増量後（6 例）や増量 4 週後の診察までの間（6 例）に多くみられた。利尿薬を中心とする処置で速やかに回復した。</p> <p><u>追加解析</u></p> <p>維持用量到達症例（維持用量で 8 週間以上投与できた症例：本薬群 91 例、プラセボ群 92 例）を対象とした事後的な追加解析では、「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比は 0.46（95%信頼区間：0.16-1.31、以下同様）であり（本薬群 5 例、プラセボ群 11 例、$p=0.134$：Log-rank 検定、以下同様）、目標最高維持用量 5mg/日到達症例（本薬群 72 例、プラセボ群 83 例）を対象とした事後的な追加解析では、「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比は 0.22（0.05-1.02）であった（本薬群 2 例、プラセボ群 10 例、$p=0.033$）。また、副次評価項目とされた LVEF については有意な改善効果が認められていた。</p>

注）本剤の承認されている用法・用量（慢性心不全）は下記の通りである。

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 0.625 mg 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。

※：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 海外臨床試験（CIBIS II：プラセボ対照二重盲検比較試験）^{8, 9)}

項目	内容
目的	<p>（主要）NYHA III又はIV、左室駆出率（以下、「LVEF」）35%以下の慢性心不全患者の総死亡について、長期間（最低 2.5 年）、標準療法下で、1.25～10mg/日投与時の本薬の効果をプラセボと比較して評価する。</p> <p>（副次的）以下の評価項目における本薬の効果をプラセボと比較して評価する。 心血管系死亡、入院、複合エンドポイント、治験の永続的中止（permanent treatment withdrawal）</p>
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多国間第Ⅲ相試験
試験方法	1.25mg 1日1回経口投与で開始し、忍容性に応じて、2.5及び3.75mg/日を各1週間、5、7.5及び10mg/日を各4週間、段階的に増量して投与する。漸増期間中（6ヵ月以内）に忍容性の確認された最大用量で維持する。
試験対象	<p>主な選択基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 対象疾患：試験開始3ヵ月以上に診断されたNYHAⅢ又はⅣの慢性心不全患者 年齢18歳から80歳 LVEF：35%以下 最低2ヵ月間ACE阻害薬及び利尿薬による標準療法を受けた患者 最低6ヵ月間状態安定 <p>主な除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> コントロール困難な高血圧症を有する患者 進行性の心筋炎を有する患者 投与開始前3ヵ月以内に心筋梗塞を発症した患者 安静時の収縮期血圧100mmHg未満の患者 重篤な不整脈、又は徐脈（60拍/分未満が継続する）あるいはⅡ度以上の房室ブロックを有する患者
試験結果	<p>Intention-to-treat (ITT) 集団とされた2,647例（本薬群1,327例、プラセボ群1,320例）において、本薬群の最高維持用量10mg/日まで到達した症例の割合は46.0%（611/1,327例）であり、試験終了時の投与量が5～10mg/日であった症例の割合は67.2%（892/1,327例）であった。</p> <p><u>有効性</u> 主要有効性評価項目である「総死亡」について、プラセボ群に対する本薬群のハザード比（95%信頼区間）は0.66（0.54-0.81）[本薬群11.8%（156/1,327例）、プラセボ群17.3%（228/1,320例）、$p<0.0001$：Log-rank検定]であり、死亡リスクの減少が認められた。</p> <p><u>安全性</u> 治験薬との関連性が否定できない有害事象のうち、本薬群で発現率の高かった事象は、心不全悪化[本薬群15.6%（207/1,328例）、プラセボ群18.0%（238/1,321例）、以下同順]、徐脈[15.1%（200/1,328例）、4.0%（53/1,321例）]、浮動性めまい[12.9%（171/1,328例）、8.9%（118/1,321例）]、呼吸困難[12.2%（162/1,328例）、14.5%（191/1,321例）]であった。β遮断作用に関連した副作用である浮動性めまい、徐脈、低血圧[11.0%（146/1,328例）、7.0%（92/1,321例）]及び疲労[8.7%（116/1,328例）、6.7%（88/1,321例）]は本薬群でプラセボ群よりも発現率が高かった。治験の永続的中止の発現率は、本薬群14.6%（194/1,327例）、プラセボ群14.5%（192/1,320例）であり、同程度であった。3分類した中止理由における各発現率は、患者又は治験医師による決定によるもの[本薬群11.4%（151/1,327例）、プラセボ群12.3%（163/1,320例）、以下同順]、β遮断薬に対して禁忌となる事項が発現したことによるもの[2.5%（33/1,327例）、0.6%（8/1,320例）]、試験中にβ遮断薬の投与が必要となったことによるもの[0.8%（10/1,327例）、1.6%（21/1,320例）]であった。</p>

注) 本剤の承認されている用法・用量（慢性心不全）は下記の通りである。

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。

3) 頻脈性心房細動¹⁾

国内第Ⅲ相臨床試験 (MAIN-AF)

慢性（持続性・永続性）心房細動患者を対象に、本剤 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本剤 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）。

本剤 2.5mg/日において、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）における本剤 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。

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)

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)

(3)臨床薬理試験¹⁰⁾

健康成人8例に対して本剤を2.5～20mgを単回投与した結果、血圧に一定の傾向は認められなかったが、脈拍数は用量依存的に減少した。また、健康成人6例に対して5～10mgを1日1回7日間投与した結果、血圧及び脈拍数は用量依存的に減少した。

単回投与、連続投与のいずれにおいても、自他覚所見、血液及び生化学的検査では本剤に起因すると考えられる異常は認めなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

(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。
- (3) 頻脈性心房細動
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。

(4) 探索的試験

<本態性高血圧症>¹¹⁾

本態性高血圧症患者165例に初期投与量を2.5mg1日1回とし、10mgまで増量可能とし、治療期を12週とした結果、本剤の本態性高血圧症における用量は、2.5mgから5mgの増量で有用性があると判断された。

注) 本剤の承認されている用法・用量(本態性高血圧症)は5mg、1日1回投与である。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<狭心症>¹²⁾

狭心症患者33例を対象に初期投与量を5mg1日1回とし、20mgまで増量可能とし、治療期を2週間以上とした結果、本剤の狭心症における用量は5mg1日1回で有用性があると判断された。

注) 本剤の承認されている用法・用量(狭心症)は5mg、1日1回投与である。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<心室性期外収縮>¹³⁾

心室性期外収縮患者66例に初期投与量を2.5mgまたは5mg1日1回とし、10mgまで増量可能とし、治療期を6週間とした結果、本剤の心室性期外収縮における用量は2.5mgから5mg1日1回で有用性があると判断された。

注) 本剤の承認されている用法・用量(心室性期外収縮)は5mg、1日1回投与である。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

<狭心症>¹⁴⁾

狭心症患者90例に、治療期を2週間とし、2.5mg、5mg、10mgを1日1回の3用量における二重盲検群間比較試験を実施した結果、本剤の狭心症における用量は2.5mgから5mg1日1回が妥当であると判断された。

注) 本剤の承認されている用法・用量(狭心症)は5mg、1日1回投与である。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<頻脈性心房細動>¹⁾

慢性(持続性・永続性)心房細動患者を対象に、本剤2.5mg/日を2週間投与、その後、増量が必要と判断された被験者に対し本剤2.5mg/日、5mg/日のいずれかに割付け、更に2週間投与した試験において、5mg/日投与群(第1期2.5mg/日、第2期5mg/日)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認められた。詳細は「V.5.(2).3)頻脈性心房細動」の項を参照のこと。

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

長期投与試験

<本態性高血圧症>¹⁵⁾

本態性高血圧症患者 59 例に、本剤 2.5～10mg を 1 日 1 回を 1 年間以上投与した結果、長期においても降圧効果が持続し、本態性高血圧症における本剤の長期投与の有用性が認められた。

注) 本剤の承認されている用法・用量（本態性高血圧症）は 5mg、1 日 1 回投与である。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<狭心症>¹⁶⁾

狭心症患者 24 例に、本剤 2.5mg または 5mg を 1 日 1 回を半年以上投与した結果、長期においても抗狭心症作用が持続し、狭心症における本剤の長期投与の有用性が認められた。

注) 本剤の承認されている用法・用量（狭心症）は 5mg、1 日 1 回投与である。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

4) 患者・病態別試験**<糖尿病または高脂血症合併例>¹⁷⁾**

糖尿病または高脂血症を合併する本態性高血圧症患者 23 例に、本剤を 2.5～20mg を 1 日 1 回を 6 週間以上投与した結果、血糖値、血清脂質に有意な変動を及ぼさなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量（本態性高血圧症）は 5mg、1 日 1 回投与である。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<慢性閉塞性肺疾患（COPD）合併例>¹⁸⁾

COPD 患者 7 例に、本剤 5mg を単回経口投与した結果、努力肺活量、1 秒量などの呼吸機能に有意な変動は認めなかった。また、COPD 合併本態性高血圧症患者 5 例に、本剤 5mg を 1 日 1 回を 2 週間経口投与した結果、呼吸機能に悪影響を及ぼさなかった。

<腎機能低下例、肝機能低下例>¹⁹⁾

腎機能障害患者（外国人）14 例、肝機能障害患者（外国人）18 例に、ビソプロロールフマル酸塩 10mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与した結果、本剤は肝と腎とで 50% ずつクリアランスされるので、中等度までの腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス $\geq 20\text{mL}/\text{min}$ ）、肝機能障害患者においては、通常用法用量で投与できることが示された。重症の腎機能障害患者、肝機能障害患者においては半減期が約 2 倍に延長した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

(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。

(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）

使用成績調査における有効性、安全性は次のとおりである。なお、有効性集計対象例は 8,610 例（本態性高血圧症 7,190 例、狭心症 895 例、心室性期外収縮 525 例）、また、安全性集計対象例は 8,818 例であった。

<有効性>

診断名		全般改善度の分布					計
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	
本態性 高血圧症	症例数	2,621	3,041	942	525	61	7,190
	分布率	36.5%	42.3%	13.1%	7.3%	0.8%	—
狭心症	症例数	207	432	193	58	5	895
	分布率	23.1%	48.3%	21.6%	6.5%	0.6%	—
心室性 期外収縮	症例数	187	232	61	36	9	525
	分布率	35.6%	44.2%	11.6%	6.9%	1.7%	—

<安全性>

8,818 例中、副作用が報告されたのは 215 例（2.44%）であった。主な副作用は、徐脈、めまい等であった。使用成績調査において、本剤の有効性が確認された。

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、メトプロロールなど選択的 β_1 受容体遮断薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は β_1 受容体選択性が高く、心臓等の β_1 受容体でカテコールアミンと競合拮抗することで作用を発揮する。

β_1 受容体選択性を示唆するデータ

1) 動物のデータ²⁰⁾

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）に比べ23倍高く、アテノロールは4.4倍、メトプロロールは5.1倍であり、ビソプロロールが最も β_1 選択性が高かった。

2) ヒトのデータ¹⁸⁾

慢性閉塞性肺疾患7例に、本剤5mgを単回経口投与した結果、血圧、心拍数は有意に低下したが、努力肺活量、1秒量、1秒率などの呼吸機能は変化しなかった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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、抗心不全作用を示す。

1) 降圧作用^{21、22)}

① 動物のデータ

- 自然発症高血圧ラット（SHR）に対して経口連続投与で用量依存的に血圧上昇を抑制し、投与終了2週間後には、対照群レベルまで上昇した。
- 腎性高血圧ラットに経口投与すると有意な降圧効果が認められた。
- SHRに対し、皮下に連続投与すると、食塩負荷の有無に関わらず血漿レニン濃度、血漿アルドステロン濃度減少とともに血圧降下が認められた。

② ヒトのデータ²⁾

- 本態性高血圧症患者に1日1回5mgを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。
- 本態性高血圧症患者に1日1回5mgを7日間連続経口投与し、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。

2) 抗狭心症作用^{22~24)}

① 動物のデータ

- 麻酔下のブタで用量依存的に心拍数減少、心収縮力低下、心筋酸素消費量の減少作用が認められた。
- 麻酔下のブタで冠動脈左前下行枝を狭窄した時、虚血部内層の血流量は有意に、かつ用量依存的に増加し、内層と外層の血流量の比は非虚血部と同程度まで回復した。
- 麻酔開胸イヌの冠動脈左前下行枝の結紮による心表面心電図のST上昇に対し、用量依存的な抑制作用を示した。

② ヒトのデータ

- a. 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¹⁴⁾。
- b. 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²⁵⁾。

3) 抗不整脈作用^{26, 27)}

① 動物のデータ

- a. 麻酔イヌに対し、心拍数減少作用、PQ 間隔延長が心電図上で見られた。
- b. 麻酔モルモットのアドレナリン不整脈に対して、抑制作用を示した。
- c. 麻酔モルモットのウアバイン不整脈に対して、用量依存的な抑制作用を示した。

② ヒトのデータ²⁸⁾

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。

4) 抗心不全作用

① 動物のデータ

- a. 心不全ラットにおいて、ビソプロロール投与群では非投与群に比して有意な生存率改善効果が認められた²⁹⁾。
- b. 拡張型心筋症ハムスターにおいて、ビソプロロール投与群ではプラセボ投与群に比して、心室性中隔壁厚、左室拡張末期径及び左室内径短縮率は有意に改善した³⁰⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

ビソプロロールフマル酸塩錠を、本態性高血圧症患者に 1 日 1 回経口投与したとき、24 時間にわたり、十分な降圧効果が持続した^{2, 3)}。

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

本態性高血圧症に対しては、5mg 1日1回投与にて有用性が認められている¹¹⁾。

本態性高血圧症患者5例に、本剤5mg 1日1回朝食後、5～8日間連続投与時したとき、定常状態後の平均最低血漿中濃度は、約10ng/mLであった³¹⁾。

<参考>外国人のデータ（疾患名不明）

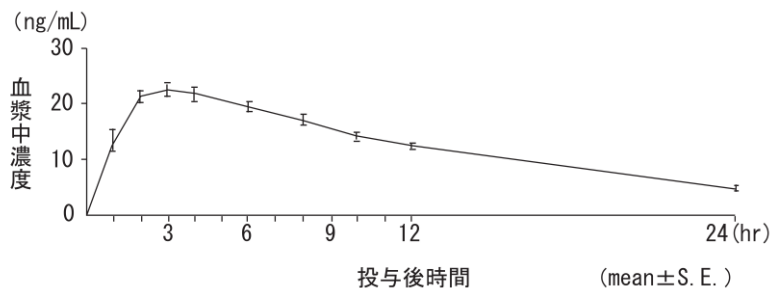
10～100ng/mL^{b)}

(2)最高血中濃度到達時間³²⁾

健康成人10例にビソプロロールフマル酸塩5mgを単回経口投与した時の血中濃度は、下図のように変化し、約3時間で最高血中濃度に達した。

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人での血中濃度



投与量 (mg)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
5mg	3.10±0.41	23.7±1.0	8.59±0.32	365.2±14.7

(mean±S.E.)

2) 肝あるいは腎疾患患者での血中濃度（外国データ）¹⁹⁾

肝疾患（18例）あるいは腎疾患（14例）患者にビソプロロールフマル酸塩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。

肝あるいは腎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 ^{※1} (n=11)	重症の腎障害 ^{※2} (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)

※1：平均クレアチニンクリアランスは28±5ml/min

※2：クレアチニンクリアランスは<5ml/min

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

(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 0.625 mg 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁴⁾

健康成人 6 例にビソプロロールフマル酸塩 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。

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

(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 0.625 mg 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。

(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

コンパートメントモデル¹⁰⁾

健康成人 6 例にビソプロロールフマル酸塩 5mg 又は 10mg を反復経口投与した時、血漿中濃度は 1-コンパ

ートメントモデルに従う線形の体内動態であった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

(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 0.625 mg 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。

(2) 吸収速度定数

<単回投与時>³²⁾

0.99±0.14hr⁻¹ (Mean±SE)

(ビソプロロールフマル酸塩 5mg 単回経口投与、健康成人男子 10 例、平均年齢 34 歳)

<連続投与時>³¹⁾

0.839±0.689hr⁻¹ (Mean±SD)

(ビソプロロールフマル酸塩 5mg 連続経口投与、本態性高血圧症患者 5 例、平均年齢 55 歳)

(3) バイオアベイラビリティ⁴⁾

<単回投与時>

該当資料なし

<参考：外国人データ>

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。健康成人男子 12 例、平均年齢 37 歳)

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

(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 0.625 mg 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

VII. 薬物動態に関する項目

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。

<連続投与時>

該当資料なし

(4)消失速度定数

<単回投与時>³²⁾

$0.084 \pm 0.004 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm SE)

(ビソプロロールフマル酸塩 5mg 単回経口投与、健康成人男子 10 例、平均年齢 34 歳)

<連続投与時>³¹⁾

$0.0850 \pm 0.0236 \text{hr}^{-1}$ (Mean \pm SD)

(ビソプロロールフマル酸塩 5mg 連続経口投与、本態性高血圧症患者 5 例、平均年齢 55 歳)

(5)クリアランス

<単回投与時>³²⁾

$12.8 \pm 0.5 \text{L/hr}$ (Mean \pm SE)

(ビソプロロールフマル酸塩 5mg 単回経口投与、健康成人男子 10 例、平均年齢 34 歳)

<連続投与時>¹⁰⁾

$7.89 \pm 0.7 \text{L/hr}$ (Mean \pm SE)

(ビソプロロールフマル酸塩 5mg 連続経口投与、健康成人男子 6 例、平均年齢 37 歳)

(6)分布容積

<単回投与時>³²⁾

$2.5 \pm 0.1 \text{L/kg}$ (Mean \pm SE)

<連続投与時>

該当資料なし

<参考：外国人データ>¹⁹⁾

2.93 ± 0.21 (Mean \pm SEM)

(ビソプロロールフマル酸塩 10mg、7 日間連続経口投与、健康成人男子 6 例、平均年齢 23 ± 1 歳)

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：外国人データ>³³⁾

26～33% (限外ろ過法) (ヒト血清、*in vitro*)

3. 吸 収

該当資料なし

<参考：外国人データ>

¹⁴C-ビソプロロールを健康成人 5 例に経口投与 (20mg) した場合の尿中 ¹⁴C 排泄率の比較より、消化管よりほぼ完全に吸収することが示された (>90%)。

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

(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 0.625 mg 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。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物（ラット）>³⁴⁾

¹⁴C-ビソプロロール（1mg/kg）を経口投与したラットにおいて、中枢神経系における放射能濃度は血漿中濃度の 1/10 以下と低かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物（ラット）>³⁵⁾

妊娠 19～20 日のラットに ¹⁴C-ビソプロロール 1mg/kg を単回経口投与した。胎児中の放射能濃度は、投与 1 時間後には母体血漿中濃度の約 1/2.5 であり、投与 3、6 時間後では母体血漿の 1/2 であったが、24 時間後では母体の血漿中より高い値を示し、母体の血漿中より若干消失が遅かった。胎盤中の濃度は、1 時間後では、血漿中濃度よりやや高かったが、以後ほぼ同じレベルで推移した。羊水中の放射能は、1 時間後においては、母体血漿中濃度の約 1/6 と低く、以後、徐々に減少したが、24 時間後では、他の組織より若干高い値を示した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物（ラット）>³⁵⁾

分娩後 12～13 日目の授乳ラットに ¹⁴C-ビソプロロール 1mg/kg を単回経口投与した。乳汁中放射能濃度は、母体血漿中濃度よりやや高かった。乳児の各組織の放射能濃度は、母獣に薬物投与後 3～6 時間後にピークに達した。乳汁を介して、乳児に移行した放射能は、乳児 1 匹あたり多くても母獣投与量の約 0.2%であった。

(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

<参考：動物（ラット）>³⁴⁾

ラットに ¹⁴C-ビソプロロールを経口投与した場合、ほとんどの組織において 1 時間で放射能濃度はピークに達した。肝臓に最も高濃度に分布し、腎臓、副腎、肺、唾液腺、脾臓、膵臓にも認められ、いずれも血漿中濃度よりも高かった。一方、脳、精巣における放射能濃度は低かった。投与 24 時間後ではほとんど消失した。

VII. 薬物動態に関する項目

雄性ラットに ^{14}C -ビソプロロール (1mg/kg) を単回経口投与時の臓器・組織内放射能濃度
(3例の平均値 \pm S.E.)

臓器・組織	濃度 ($\mu\text{g equiv./g or mL}$)				
	0.5hr	1hr	3hr	6hr	24hr
血液	0.103 \pm 0.015	0.217 \pm 0.030	0.142 \pm 0.013	0.038 \pm 0.005	N.D.
血漿	0.126 \pm 0.028	0.287 \pm 0.025	0.191 \pm 0.018	0.054 \pm 0.009	N.D.
大脳	0.011 \pm 0.003	0.018 \pm 0.004	0.010 \pm 0.002	N.D.	N.D.
小脳	0.008 \pm 0.007	0.015 \pm 0.003	0.007 \pm 0.006	N.D.	N.D.
脳下垂体	0.106 \pm 0.092	0.198 \pm 0.032	N.D.	N.D.	N.D.
眼球	0.027 \pm 0.010	0.061 \pm 0.019	0.054 \pm 0.011	0.015 \pm 0.001	N.D.
ハーダー腺	0.137 \pm 0.038	0.211 \pm 0.048	0.142 \pm 0.037	0.032 \pm 0.003	N.D.
唾液腺	0.267 \pm 0.088	0.499 \pm 0.066	0.360 \pm 0.056	0.086 \pm 0.013	N.D.
甲状腺	0.137 \pm 0.009	0.183 \pm 0.049	0.084 \pm 0.022	N.D.	N.D.
心筋層	0.118 \pm 0.015	0.161 \pm 0.026	0.119 \pm 0.013	0.036 \pm 0.005	N.D.
肺	0.464 \pm 0.067	0.594 \pm 0.091	0.338 \pm 0.042	0.088 \pm 0.013	N.D.
肝臓	6.340 \pm 0.600	5.818 \pm 1.682	3.476 \pm 0.379	1.374 \pm 0.211	0.027 \pm 0.004
脾臓	0.303 \pm 0.103	0.347 \pm 0.055	0.176 \pm 0.028	0.043 \pm 0.005	N.D.
膵臓	0.233 \pm 0.043	0.305 \pm 0.027	0.159 \pm 0.019	0.042 \pm 0.004	N.D.
腎臓	0.732 \pm 0.067	1.104 \pm 0.376	0.543 \pm 0.063	0.157 \pm 0.013	0.004 \pm 0.001
副腎	0.388 \pm 0.076	0.597 \pm 0.071	0.294 \pm 0.029	0.071 \pm 0.022	N.D.
精巣	0.020 \pm 0.007	0.058 \pm 0.013	0.090 \pm 0.010	0.044 \pm 0.003	0.010 \pm 0.001
辜上体	0.055 \pm 0.009	0.123 \pm 0.018	0.152 \pm 0.017	0.049 \pm 0.002	N.D.
貯精囊	0.108 \pm 0.027	0.223 \pm 0.070	0.146 \pm 0.013	0.053 \pm 0.026	N.D.
骨格筋	0.070 \pm 0.027	0.096 \pm 0.013	0.083 \pm 0.006	0.030 \pm 0.001	N.D.
皮膚	0.065 \pm 0.018	0.131 \pm 0.010	0.100 \pm 0.010	0.026 \pm 0.003	N.D.
脂肪組織	0.013 \pm 0.004	0.023 \pm 0.003	0.014 \pm 0.004	N.D.	N.D.

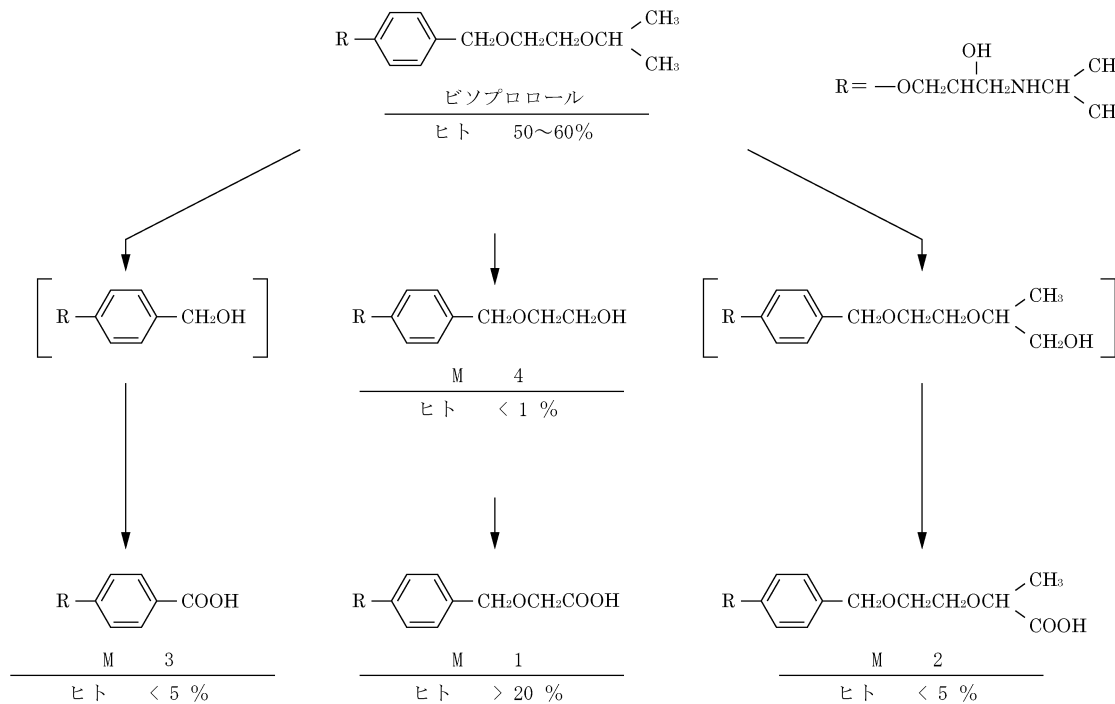
放射能濃度： ^{14}C -ビソプロロール当量で示し、1mg は 47,508dpm に相当。

N.D.：検出限界以下

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路⁴⁾

ヒトにおいてビソプロロール代謝は、アルキル側鎖の開裂とその酸化的代謝産物のみである。以下に、ビソプロロールの尿中代謝物の構造と推定代謝経路を示す。

(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種³⁶⁾

ビソプロロールは、CYP2D6 と CYP3A4 に代謝される。

(3)初回通過効果の有無及びその割合⁴⁾

ほとんど初回通過効果を受けない (<10%)。

(4)代謝物の活性の有無及び比率^{37、38)}

M4 のみ β 遮断作用あり (β 遮断作用は未変化体の 1/10、血漿中濃度は未変化体の 1/100 である。)

(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⁴⁾

主として尿中排泄

(2)排泄率

該当資料なし

<参考：外国人データ>⁴⁾

健康成人 5 例に、¹⁴C-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 時間までに尿中への投与量の 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。

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

(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。

VII. 薬物動態に関する項目

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。

(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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞³⁹⁾

腹膜透析患者にビソプロロール 10mg を単回経口投与した時、血漿中濃度、腹膜灌流液中濃度は、下図のような推移を示した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

(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。

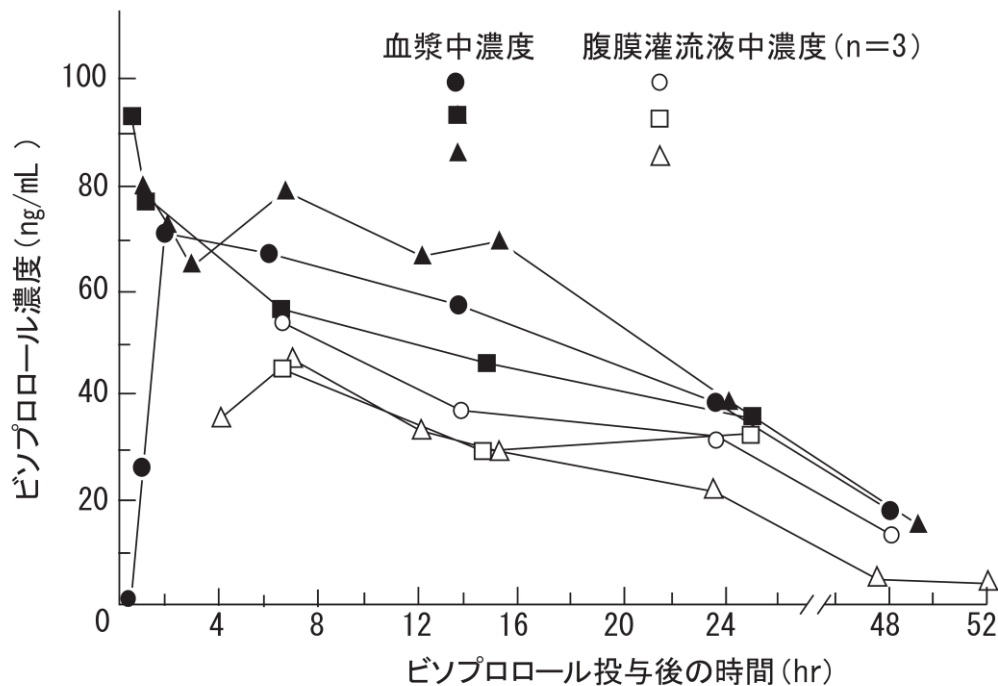
(2) 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

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。



(2) 血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>³⁹⁾

血液透析患者にビソプロロール 10mg を単回経口投与したとき、透析中、及び非透析中の血漿中濃度は、下図のような推移を示した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

(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

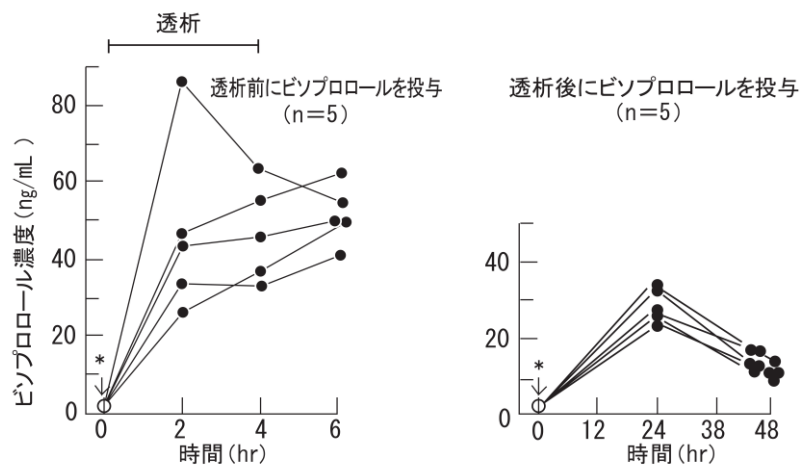
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1 日 1 回 0.625mg 経口投与から開始する。1 日 1 回 0.625mg の用量で 2 週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1 日 1 回 1.25mg に増量する。その後忍容性がある場合には、4 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は 1 回投与量を 0.625、1.25、2.5、3.75 又は 5mg として必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1 日 1 回経口投与とする。通常、維持量として 1 日 1 回 1.25～5mg を経口投与する。

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。

*ビソプロロール投与



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」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

<p>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。</p>

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

<p>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。 9.1.2 特異性低血糖症、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（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。 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グ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〕</p>

〈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]

(2)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。

(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

該当しない

(2)併用注意とその理由

10.相互作用		
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。

解説：

- ・交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤（レセルピン等）
交感神経抑制作用の相加的増強により、過度の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）があらわれると考えられる。
- ・血糖降下剤（インスリン製剤等）
肝臓でのグリコーゲン分解は、 β_2 受容体遮断により抑制される。このため、 β 遮断剤を投与していると低血糖状態になりやすくなる。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（頻脈、振戦や発汗等）をマスクし、より重篤な低血糖症状に移行させたり、血糖上昇作用を抑制し低血糖からの回復を遅らせるおそれがある^{d)}。
- ・Ca拮抗剤(ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩等)
機序は相加的な陰性変力作用の増強、房室伝導遅延作用の増強、血圧低下作用の増強が考えられる。高血圧、狭心症の治療に相加・相乗効果をねらって併用されることがある。ただし、併用により過剰な心筋収縮力低下や重篤な低血圧を起こすことがあるので、心機能、血圧の低下に注意する必要がある。もし過剰な作用が起こったら、いずれかの薬剤の投与を中止する必要がある^{d)}。
- ・ジギタリス製剤（ジゴキシン、メチルジゴキシン）
ジギタリス製剤は、心収縮力を増大し、心拍出量を増加する強心作用とともに、刺激伝導速度を抑制することによる徐脈作用を有する。このため、 β 遮断剤を併用することにより、過度の房室伝導時間の延長を来し、房室ブロック等が起こる可能性が考えられる。
- ・クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩
明らかにされていないが、次のように考えられている。クロニジンは α_2 -受容体に選択的に作用してノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中ノルアドレナリンの上昇が起こる。 β -遮断剤併用時は、さらに上昇したノルアドレナリンの作用のうち β -作用が遮断されて α -作用だけが残る、これによる急激な血圧の上昇が発現する。クロニジンの急激な中止は行わない。中止する場合は7日以上かけてクロニジンを徐々に減量する。両薬剤を中止するときはまず β -遮断剤を中止し、2～3日後からクロニジンを徐々に中止していく^{e)}。
- ・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）及びクラスⅢ抗不整脈剤（アミオダロン塩酸塩）
それぞれの作用の増強を期待して併用されるが、過度の心抑制が出現しうるため慎重におこなうべきである^{f)}。
- ・非ステロイド性抗炎症剤（インドメタシン等）
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・遊離を阻害するため、降圧薬の効果を減弱させる可能性がある^{f)}。
- ・降圧作用を有する薬剤（降圧剤、硝酸剤）
相加的な血圧降下作用が考えられる。
- ・フィンゴリモド塩酸塩
両剤とも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]

解説：

・心不全

β 遮断剤は、陰性変力作用・陰性変時作用があり、うっ血性心不全を誘発する、又は増悪させる危険性がある。急性心不全および慢性心不全の急性増悪時には禁忌である。また、肺高血圧を伴う右心不全に対しても禁忌である^{a)}。

・完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群

β 遮断剤は、陰性変時作用をもち、心拍数を減少させる。このため、徐脈を呈することがある。重篤な場合は 30 拍/分以下の高度徐脈やⅡ～Ⅲ度房室ブロックとなることもあるので十分に注意する。また、高度徐脈、洞不全症候群、洞房ブロック、Ⅱ～Ⅲ度房室ブロックに対しては禁忌である。

(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	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	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。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

先発品承認時及び使用成績調査終了時の副作用発現頻度一覧

〈本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮〉

	先発品承認時まで	先発品の使用成績調査	合計
調査施設数	510	1047	1557
調査症例数	969	8818	9787
副作用発現症例数	99	215	314
副作用発現件数	157	253	410
副作用発現症例率	10.22%	2.44%	3.21%
副作用の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	3(0.31%)	6(0.07%)	9(0.09%)
発疹	3(0.31%)	4(0.05%)	7(0.07%)
そう痒	1(0.10%)	3(0.03%)	4(0.04%)
筋・骨格系障害	1(0.10%)	0	1(0.01%)
筋肉痛	1(0.10%)	0	1(0.01%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
中枢・末梢神経系障害	18(1.86%)	27(0.31%)	45(0.46%)
ふらつき	9(0.93%)	5(0.06%)	14(0.14%)
めまい	7(0.72%)	13(0.15%)	20(0.20%)
しびれ	3(0.31%)	2(0.02%)	5(0.05%)
立ちくらみ	1(0.10%)	4(0.05%)	5(0.05%)
舌のしびれ	0	1(0.01%)	1(0.01%)
痙攣発作	0	1(0.01%)	1(0.01%)
肩こり	0	1(0.01%)	1(0.01%)
視覚障害	0	2(0.02%)	2(0.02%)
眼のちらつき	0	1(0.01%)	1(0.01%)
眼不快感	0	1(0.01%)	1(0.01%)
精神障害	3(0.31%)	4(0.05%)	7(0.07%)
眠気	2(0.21%)	2(0.02%)	4(0.04%)
不眠	1(0.10%)	2(0.02%)	3(0.03%)
悪夢	0	1(0.01%)	1(0.01%)
消化管障害	9(0.93%)	18(0.20%)	27(0.28%)
嘔気	2(0.21%)	6(0.07%)	8(0.08%)
嘔吐	2(0.21%)	0	2(0.02%)
食欲不振	1(0.10%)	0	1(0.01%)
胃不快感	1(0.10%)	1(0.01%)	2(0.02%)
消化管障害（むかつき）	1(0.10%)	1(0.01%)	2(0.02%)
心窩部痛	1(0.10%)	0	1(0.01%)
下痢	0	5(0.06%)	5(0.05%)
胃のもたれ	1(0.10%)	0	1(0.01%)
口内炎	1(0.10%)	2(0.02%)	3(0.03%)
口腔疼痛	0	1(0.01%)	1(0.01%)
歯肉腫脹	0	1(0.01%)	1(0.01%)
胸やけ	0	1(0.01%)	1(0.01%)
肝臓・胆道系障害	17(1.75%)	8(0.09%)	25(0.26%)
AST(GOT)上昇	15(1.55%)	3(0.03%)	18(0.18%)
ALT(GPT)上昇	13(1.34%)	6(0.06%)	19(0.19%)
肝障害	0	2(0.02%)	2(0.02%)
ビリルビン上昇	2(0.21%)	0	2(0.02%)
代謝・栄養障害	14(1.44%)	8(0.09%)	22(0.22%)
尿酸上昇	3(0.31%)	3(0.03%)	6(0.06%)
CPK 上昇	3(0.31%)	0	3(0.03%)
総コレステロール上昇	2(0.21%)	0	2(0.02%)
中性脂肪上昇	0	4(0.05%)	4(0.04%)
高脂血症	0	1(0.01%)	1(0.01%)
副作用の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
Al-P 上昇	3(0.31%)	0	3(0.03%)
LDH 上昇	2(0.21%)	0	2(0.02%)
血清 K 値低下	2(0.21%)	0	2(0.02%)
体重増加	1(0.10%)	0	1(0.01%)
血糖上昇	0	1(0.01%)	1(0.01%)
心・血管障害（一般）	16(1.65%)	13(0.15%)	29(0.30%)
心胸比増大	14(1.44%)	1(0.01%)	15(0.15%)
血圧低下	2(0.21%)	8(0.09%)	10(0.10%)
心不全	0	3(0.03%)	3(0.03%)
下肢血行障害	0	1(0.01%)	1(0.01%)

副作用の種類	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	2(0.02%)	2(0.02%)
狭心症発作	0	1(0.01%)	1(0.01%)
冠動脈攣縮	0	1(0.01%)	1(0.01%)
心拍数・心リズム障害	17(1.75%)	96(1.09%)	113(1.15%)
徐脈	15(1.55%)	84(0.95%)	99(1.01%)
第Ⅰ度房室ブロック	1(0.10%)	6(0.07%)	7(0.07%)
第Ⅱ度房室ブロック	0	1(0.01%)	1(0.01%)
完全房室ブロック	0	2(0.02%)	2(0.02%)
房室ブロック	0	1(0.01%)	1(0.01%)
心房細動	0	2(0.02%)	2(0.02%)
動悸	1(0.10%)	3(0.03%)	4(0.04%)
期外収縮	0	1(0.01%)	1(0.01%)
アダムス・ストークス症候群	0	1(0.01%)	1(0.01%)
房室解離	0	1(0.01%)	1(0.01%)
洞停止	0	1(0.01%)	1(0.01%)
血管（心臓外）障害	3(0.31%)	3(0.03%)	6(0.06%)
下肢冷感	0	1(0.01%)	1(0.01%)
四肢冷感	2(0.21%)	2(0.02%)	4(0.04%)
脳出血	1(0.10%)	0	1(0.01%)
呼吸器系障害	3(0.31%)	10(0.11%)	13(0.13%)
呼吸困難	2(0.21%)	3(0.03%)	5(0.05%)
気管支痙攣	0	4(0.05%)	4(0.04%)
鼻閉感	1(0.10%)	0	1(0.01%)
咳	0	2(0.02%)	2(0.02%)
喘鳴	0	1(0.01%)	1(0.01%)
赤血球障害	1(0.10%)	0	1(0.01%)
赤血球減少	1(0.10%)	0	1(0.01%)
ヘモグロビン減少	1(0.10%)	0	1(0.01%)
ヘマトクリット減少	1(0.10%)	0	1(0.01%)
白血球・網内系障害	2(0.21%)	1(0.01%)	3(0.03%)
白血球減少	1(0.10%)	1(0.01%)	2(0.02%)
白血球増加	1(0.10%)	0	1(0.01%)
血小板・出血凝固障害	4(0.41%)	0	4(0.04%)
血小板増加	2(0.21%)	0	2(0.02%)
鼻出血	1(0.10%)	0	1(0.01%)
右眼静脈分岐閉塞症	1(0.10%)	0	1(0.01%)
泌尿器系障害	1(0.10%)	0	1(0.01%)
BUN 上昇	1(0.10%)	0	1(0.01%)
クレアチニン上昇	1(0.10%)	0	1(0.01%)
男性生殖（器）障害	1(0.10%)	1(0.01%)	2(0.02%)
インポテンス	1(0.10%)	1(0.01%)	2(0.02%)
一般的全身障害	20(2.06%)	37(0.42%)	57(0.58%)
倦怠感	12(1.24%)	7(0.08%)	19(0.19%)
気分不快	3(0.31%)	4(0.05%)	7(0.07%)
脱力感	1(0.10%)	1(0.01%)	2(0.02%)
頭痛	3(0.31%)	7(0.08%)	10(0.10%)
疲労感	1(0.10%)	4(0.05%)	5(0.05%)
悪寒	1(0.10%)	0	1(0.01%)
むくみ	1(0.10%)	11(0.12%)	12(0.12%)
胸痛	0	4(0.05%)	4(0.04%)
心不全悪化	0	1(0.01%)	1(0.01%)
ほてり	0	2(0.02%)	2(0.02%)

＜慢性心不全：先発品の国内臨床試験＞

総症例数	100
発現件数（%）	57(57.0)
発現件数	200
心血管系検査（酵素検査を除く）	
ギャロップ・リズム陽性	1(1.0)
血圧上昇	1(1.0)
血圧低下	3(3.0)
心拍数減少	2(2.0)
心拍数増加	2(2.0)
心臓障害	
脚ブロック	1(1.0)
徐脈	5(5.0)
心拡大	1(1.0)
心不全	7(7.0)
第一度房室ブロック	1(1.0)
動悸	3(3.0)
洞性徐脈	1(1.0)
酵素検査 NEC	
血中アルカリホスファターゼ増加	2(2.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(3.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	4(4.0)
眼障害	
眼の異常感	1(1.0)
眼瞼浮腫	1(1.0)
調節障害	1(1.0)
複視	1(1.0)
胃腸障害	
悪心	2(2.0)
腹部不快感	1(1.0)
全身障害および投与局所様態	
異常感	1(1.0)
胸部不快感	2(2.0)
倦怠感	10(10.0)
疲労	4(4.0)
浮腫	7(7.0)
末梢性浮腫	3(3.0)
無力症	2(2.0)
血液学的検査（血液型検査を含む）	
プロトロンビン時間延長	1(1.0)
ヘマトクリット減少	1(1.0)
ヘモグロビン減少	2(2.0)
血小板数減少	2(2.0)
赤血球数減少	2(2.0)
肝胆道系障害	
肝腫大	3(3.0)
肝障害	1(1.0)
脂肪肝	1(1.0)

肝胆道系検査	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9(9.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8(8.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.0)
血中ビリルビン増加	2(2.0)
感染症および寄生虫症	
肺炎	1(1.0)
脂質検査	
血中コレステロール増加	1(1.0)
血中トリグリセリド減少	1(1.0)
血中トリグリセリド増加	5(5.0)
代謝、栄養学のおよび血液ガス検査	
グリコヘモグロビン増加	1(1.0)
血中ブドウ糖増加	1(1.0)
血中尿酸増加	6(6.0)
代謝および栄養障害	
食欲不振	3(3.0)
痛風	1(1.0)
糖尿病	3(3.0)
筋骨格および結合組織障害	
筋痛	1(1.0)
神経系障害	
意識消失	1(1.0)
感覚減退	1(1.0)
傾眠	1(1.0)
失神	1(1.0)
体位性めまい	7(7.0)
頭痛	2(2.0)
脳梗塞	1(1.0)
浮動性めまい	9(9.0)
精神障害	
不快気分	1(1.0)
不眠症	1(1.0)
無感情	1(1.0)
抑うつ気分	1(1.0)
腎および尿路障害	
夜間頻尿	1(1.0)
腎尿路系検査および尿検査	
血中クレアチニン増加	6(6.0)
血中尿素増加	4(4.0)
尿中ブドウ糖陽性	4(4.0)
尿中蛋白陽性	2(2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
ラ音	1(1.0)
安静時呼吸困難	1(1.0)
咳嗽	1(1.0)
胸水	2(2.0)
呼吸困難	5(5.0)
湿性咳嗽	1(1.0)
肺うっ血	1(1.0)
発作性夜間呼吸困難	2(2.0)
労作性呼吸困難	3(3.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

皮膚および皮下組織障害	
湿疹	1(1.0)
冷汗	1(1.0)
血管障害	
蒼白	1(1.0)
閉塞性動脈硬化症	1(1.0)
末梢冷感	1(1.0)
水分、電解質および無機質検査	
血中カリウム減少	1(1.0)
血中カリウム増加	2(2.0)
理学的検査事項	
体重増加	1(1.0)

<慢性心不全：先発品の海外臨床試験 CIBIS II >

ビソプロロールフマル酸塩群とプラセボ群を合わせて 40 例以上発現した副作用

	ビソプロロール フマル酸塩群 n=1328	プラセボ群 n=1321	合計 n=2649
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
心不全	207(15.6)	238(18.0)	445
呼吸困難	162(12.2)	191(14.5)	353
浮動性めまい	171(12.9)	118(8.9)	289
徐脈	200(15.1)	53(4.0)	253
低血圧	146(11.0)	92(7.0)	238
疲労	116(8.7)	88(6.7)	204
心筋症	99(7.5)	92(7.0)	192
頻脈	62(4.7)	99(7.5)	161
不整脈	39(2.9)	63(4.8)	102
高血圧	42(3.2)	57(4.3)	99
ウイルス感染	58(4.4)	40(3.0)	98
末梢性浮腫	46(3.5)	47(3.6)	93
消化不良	48(3.8)	37(2.8)	85
頭痛	41(3.1)	43(3.3)	84
気管支炎	33(2.5)	50(3.8)	83
伝導障害	40(3.0)	39(3.0)	79
労作性呼吸困難	32(2.4)	47(3.6)	79
末梢性虚血	52(3.9)	26(2.0)	78
肺炎	37(2.8)	39(3.0)	76
咳嗽	35(2.6)	41(3.1)	76
胸痛	39(2.9)	33(2.5)	72
無力症	40(3.0)	31(2.3)	71
プリン代謝異常	40(3.0)	29(2.2)	69
悪心	34(2.6)	29(2.2)	63
浮腫	27(2.0)	33(2.5)	60
左室不全	27(2.0)	32(2.4)	59
炭水化物代謝異常	32(2.4)	26(2.0)	58
体重変動	25(1.9)	25(1.9)	50
失神	25(1.9)	23(1.7)	48
脳血管障害	22(1.7)	21(1.6)	43
関節痛	20(1.5)	21(1.6)	41
上気道感染	13(1.0)	27(2.0)	40

＜頻脈性心房細動：先発品の国内臨床試験 MAIN-AF＞

総症例数	78
発現例数 (%)	9(11.5)
副作用の種類	例数(%)
神経系障害	
頭痛	1(1.3)
心臓障害	
心室性期外収縮	1(1.3)
胃腸障害	
腹部不快感	1(1.3)
胃および尿路障害	
頻尿	1(1.3)
臨床検査	
γ-GTP 上昇	2(2.6)
肝機能検査値異常	2(2.6)
尿中ブドウ糖陽性	1(1.3)

◆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

患者背景因子		症例数	副作用発現	
			症例数	(症例率%)
総計		8,818	215	(2.44)
性	男	4,496	104	(2.31)
	女	4,316	111	(2.57)
	未記載	6	0	(0.00)
年齢	10歳以上～20歳未満	18	0	(0.00)
	20歳以上～30歳未満	70	1	(1.43)
	30歳以上～40歳未満	379	6	(1.58)
	40歳以上～50歳未満	1,461	27	(1.85)
	50歳以上～60歳未満	2,471	56	(2.27)
	60歳以上～70歳未満	2,658	69	(2.60)
	70歳以上～80歳未満	1,418	42	(2.96)
	80歳以上～90歳未満	307	13	(4.23)
	90歳以上～	19	1	(5.26)
	不明	12	0	(0.00)
重症度 与 前	軽症	3,905	84	(2.15)
	中程度	4,448	114	(2.56)
	重症	420	15	(3.57)
	不明	6	1	(16.67)
	未記載	39	1	(2.56)
使用理由	本態性高血圧症	7,272	166	(2.28)
	狭心症	909	28	(3.08)
	心室性期外収縮	531	15	(2.82)
	その他の疾患（効能外）	104	6	(5.77)
	不明	1	0	(0.00)
	未記載	1	0	(0.00)
一日投与量	～2.5mg 未満	6	0	(0.00)
	2.5mg	454	21	(4.63)
	2.5mg 超～5mg 未満	135	8	(5.93)
	5mg	7,843	182	(2.32)
	5mg 超～	356	4	(1.12)
	不明	24	0	(0.00)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

合併症	合併症あり		4,431	129 (2.91)
	合併症の内訳	糖尿病	485	6 (1.24)
		肝・胆道系疾患	321	8 (2.49)
		腎・泌尿器系疾患	129	3 (2.33)
		本態性高血圧症	374	8 (2.14)
		狭心症	150	8 (5.33)
		不整脈	126	6 (4.76)
		脳動脈の狭窄	134	6 (4.48)
		その他の循環器疾患	364	12 (3.30)
		複数循環器疾患	90	4 (4.44)
		消化器系疾患	105	0 (0.00)
		脂質代謝障害	433	8 (1.85)
		甲状腺中毒	109	4 (3.67)
		その他の疾患	556	16 (2.88)
		複数疾患	1,055	40 (3.79)
合併症なし		4,369	86 (1.97)	
未記載		18	0 (0.00)	
併用薬	併用薬あり		6,182	165 (2.67)
	併用薬内訳	Ca拮抗薬	3,090	81 (2.62)
		β-ブロッカー	22	0 (0.00)
		ACE阻害剤	679	22 (3.24)
		ニトログリセリン	195	5 (2.56)
		複数併用	428	12 (2.80)
		その他の併用薬	1,768	45 (2.55)
	併用薬なし		2,625	50 (1.90)
未記載		11	0 (0.00)	

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

<p>13. 過量投与</p> <p>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]</p> <p>13.1 処置 下記等の適切な処置を行うこと。 <ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・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、β2 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。 </p>

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>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。</p>

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床試験に基づく情報

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⁸⁾。
[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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用²²⁾

中枢神経系に対する作用は非常に弱く、マウスでは 3 及び 10 mg/kg を経口投与で、オキソトレモリンによる低体温のわずかな増強作用を、ラットでは 30 及び 100mg/kg を経口投与で、わずかな鎮静作用が認められた。

2) 呼吸器系に対する作用⁴⁰⁾

ヒスタミンによる気管内上昇作用を高用量で増強するものの、単独投与での直接作用は弱く、モルモットでは静注で 10 mg/kg 投与しても呼吸数、気管内圧には影響を与えなかった。

3) 消化器系に対する作用^{21、22)}

消化管輸送能には影響せず、胃液の酸濃度を有意に上昇させたものの、胃液分泌量及び総酸度に影響を認めなかった。

(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⁴¹⁾

LD50(mg/kg)

動物	経口		静脈内	
	♂	♀	♂	♀
End:NMRI 系 マウス	795	678	111	約 140
End:AF/Han 系 ラット	1,322	940	39	73

(2)反復投与毒性試験^{41~43)}

亜急性毒性試験における無影響量は、ラットでは 60mg/kg/日（3 ヶ月間経口投与）、イヌでは 10mg/kg/日（3 ヶ月間経口投与）であった。

慢性毒性試験における無影響量は、ラットでは 15mg/kg/日（6~12 ヶ月間経口投与）、イヌでは 10mg/kg/日（12 ヶ月間経口投与）であった。

ラットでは、高用量（225mg/kg 以上）の投与で肺の泡沫細胞の増加がみられた。

また大量投与に対する適応として、イヌでは心拍数の減少が、ラットでは心臓重量の増加及び血中トリグリセリド値の上昇が認められた。

(3)生殖発生毒性試験⁴⁴⁾

妊娠前及び妊娠初期投与試験において、親動物の生殖に対する無影響量は、ラットで 30mg/kg/日（経口投与）であった。

胎児の器官形成期投与試験において、ラット 100mg/kg/日（経口投与）及びウサギ 50mg/kg/日（経口投与）で催奇形性は認められなかった。次世代に対する無影響量は、ラットでは 30mg/kg/日（経口投与）、ウ

サギでは 10mg/kg/日（経口投与）であった。

周産期及び授乳期投与試験において、次世代に対する無影響量は、ラットで 10mg/kg/日（経口投与）であった。

高用量（無影響量の 3 倍以上）投与で、妊娠率の低下、胎児死亡の増加、胎児と新生児の低体重、出産児の交尾率の低下が認められた。

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性試験^{45、46)}

モルモットに腹腔内あるいは皮下・皮内感作し、ビソプロロールに対する体液性抗体産生能を全身性アナフィラキシー反応、Schultz-Dale 反応、同種受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応及びゲル内沈降反応により検査したが、すべての試験で陰性を示し、ビソプロロールに対する体液性抗体の産生は認められなかった。

マウスに腹腔内感作し、ラットを用いた異種 PCA 反応により検査したが、IgE 抗体産生は認められなかった。

2) 遺伝毒性試験⁴⁷⁾

細菌を用いた復帰変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、並びにマウスを用いた小核試験のいずれの試験においても変異原性は認められなかった。

3) がん原性試験⁴¹⁾

マウス、ラットを用いた経口投与によるがん原性試験を実施したが、腫瘍発生率は対照群と差異がなかった。

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—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

有効期間：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(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）

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.11.適用上の注意」の項を参照

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

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 「DSEP」	：	(PTP)	100錠
		(バラ)	500錠
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「DSEP」	：	(PTP)	100錠
			500錠
		(バラ)	500錠
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「DSEP」	：	(PTP)	100錠
		(バラ)	500錠

7. 容器の材質

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「DSEP」

PTP 包装:

P T P :ポリプロピレンとポリ塩化ビニリデンの多層フィルム、アルミニウム箔

アルミピロー :アルミニウムラミネートフィルム

個装箱 :紙

バラ包装:

ボトル :ポリエチレン

キャップ :ポリプロピレン

乾燥剤 :シリカゲル

個装箱 :紙

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「DSEP」、5mg 「DSEP」

PTP 包装:

P T P :ポリプロピレン、アルミニウム箔

アルミピロー :アルミニウムラミネートフィルム

個装箱 :紙

バラ包装:

ボトル :ガラス

キャップ :ブリキ

個装箱 :紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 :メインテート錠 (田辺三菱製薬株式会社) 等

同効薬 :アテノロール、メトプロロール酒石酸塩等

9. 国際誕生年月日

1986年1月28日 (ドイツ)

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 「DSEP」	2023年2月15日	30500AMX00064000
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「DSEP」	2023年2月15日	30500AMX00065000
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「DSEP」	2023年2月15日	30500AMX00066000

11. 薬価基準収載年月日

2023年7月12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

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

X. 管理的事項に関する項目

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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16.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 (13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「DSEP」	2123016F3010	2123016F3142	1294217010101 (PTP)100錠(10錠×10) 1294217010201 (プラスチックボトル：バラ)500錠	622942101
ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「DSEP」	2123016F1018	2123016F1204	1294224010101 (PTP)100錠(10錠×10) 1294224010102 (PTP)500錠(10錠×50) 1294224010201 (瓶：バラ)500錠	622942201
ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「DSEP」	2123016F2014	2123016F2286	1294231010101 (PTP)100錠(10錠×10) 1294231010201 (瓶：バラ)500錠	622942301

販売名	包装	GS1コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
ビソプロロール フマル酸塩錠 0.625mg「DSEP」	(PTP)100錠 (バラ)500錠	04987081783045	14987081187918	24987081187915
		04987081783076	14987081187925	24987081187922
ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg「DSEP」	(PTP)100錠 (PTP)500錠 (バラ)500錠	04987081783106	14987081187932	24987081187939
		04987081783106	14987081187949	24987081187946
		04987081783137	14987081187963	24987081187960
ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg「DSEP」	(PTP)100錠 (バラ)500錠	04987081783168	14987081187970	24987081187977
		04987081783199	14987081187987	24987081187984

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。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Yamashita, T. et al. : J. Cardiol. 2013 ; 62 (1) : 50-57
- 2) 池田正男 他 : 基礎と臨床 1989 ; 23 (3) : 981-989
- 3) 鈴木 伸 他 : 基礎と臨床 1992 ; 26 (4) : 1479-1487
- 4) Leopold, G. et al. : J. Clinical. Pharmacol. 1986 ; 26 : 616-621
- 5) Prichard, B.N.C. : Eur. Heart J. 1987 ; 8 (Suppl. M) : 143-146
- 6) 社内資料 (安定性)
- 7) 社内資料 (溶出性)
- 8) 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
- 9) CIBIS II investigators and Committees : Lancet 1999 ; 353 : 9-13
- 10) 竹内一秀 他 : 薬理と治療 1985 ; 13 (10) : 5761-5793
- 11) 蔵本 築 他 : 基礎と臨床 1989 ; 23 (3) : 991-1012
- 12) 加藤和三 他 : 基礎と臨床 1989 ; 23 (6) : 2383-2394
- 13) 杉本恒明 他 : 新薬と臨床 1989 ; 38 (3) : 383-394
- 14) 加藤和三 他 : 臨床と研究 1989 ; 66 (7) : 2285-2294
- 15) 蔵本 築 他 : 基礎と臨床 1989 ; 23 (10) : 3916-3935
- 16) 加藤和三 他 : 基礎と臨床 1989 ; 23 (7) : 2705-2716
- 17) 河北成一 他 : 新薬と臨床 1988 ; 37 (7) : 1188-1202
- 18) 田口 治 他 : 循環器科 1989 ; 25 (3) : 296-304
- 19) Kirch, W. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1987 ; 13 (2) : 110-117
- 20) Manalan, A. S. et al. : Circ.Res. 1981 ; 49 : 326-336
- 21) Haeusler, G. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986 ; 8 (Suppl. 11) : 2-15
- 22) Harting, J. et al. : Arzneim-Forsch. Drug Res. 1986 ; 36 (1) : 200-208
- 23) Verdouw, P. D. et al. : Eur. Heart J. 1987 ; 8 (Suppl. M) : 71-79
- 24) Sassen, L. M. A. et al. : Br. J. Pharmacol. 1988 ; 95 (2) : 361-370
- 25) 加藤和三 他 : 基礎と臨床 1989 ; 23 (6) : 2395-2407
- 26) 池尾富弘 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (10) : 3797-3802
- 27) 星山正夫 他 : 薬理と治療 1990 ; 18 (10) : 3783-3796
- 28) 杉本恒明 他 : 新薬と臨床 1988 ; 37 (11) : 2033-2045
- 29) Nishio, M. et al. : Eur. J. Heart Fail. 2008 ; 10 : 446-453
- 30) Ichihara S et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006 ; 350 (1) : 105-113
- 31) 鈴木 伸 他 : 基礎と臨床 1988 ; 22 (16) : 5790-5798
- 32) 野田和夫 他 : 田辺製薬研究報告 1990 ; 27-33
- 33) Bühring, K. U. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986 ; 8 (Suppl. 11) : 21-28
- 34) 山田泰弘 他 : 薬物動態 1989 ; 4 (2) : 149-164
- 35) 山田泰弘 他 : 薬物動態 1989 ; 4 (2) : 173-185
- 36) Horikiri, Y. 他 : J. Pharm. Sci. 1998 ; 87 (3) : 289-294

- 37) 成田 寛 他：薬理と治療 1990 ; 18 (10) : 3803-3814
- 38) 鈴木健彦 他：田辺製薬研究報告 1990 ; 20-26
- 39) Payton, C. D. et al. : Eur. Heart J. 1987 ; 8 (Suppl M) : 15-22
- 40) 渡邊啓文 他：薬理と治療 1990 ; 18 (10) : 3773-3782
- 41) 湯浅啓史 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (6) : 2313-2319
- 42) 湯浅啓史 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (8) : 3042-3073
- 43) 湯浅啓史 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (6) : 2321-2325
- 44) 有行史男 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (3) : 768-778
- 45) 渡辺 潔 他：田辺製薬研究報告 1990 ; 1-5
- 46) 渡辺 潔 他：田辺製薬研究報告 1990 ; 6-8
- 47) 檜垣 鴻 他：田辺製薬研究報告 1990 ; 9-19

2. その他の参考文献

- a) 荻原俊男 他編： β 遮断薬のすべて第3版, 先端医学社 2009 ; 370-373
- b) Schulz, M. et al. : Anaesthesist 1994 ; 43 : 835-844
- c) 堀 美智子 監：医薬品相互作用ハンドブック改訂2版, じほう 2002;48-48
- d) 堀 美智子 監：医薬品相互作用ハンドブック改訂2版, じほう 2002;335-335
- e) 堀 美智子 監：医薬品相互作用ハンドブック改訂2版, じほう 2002;108-108
- f) 荻原俊男 他編： β 遮断薬のすべて第3版, 先端医学社 2009 ; 374-377

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。

(1) 粉碎後の安定性試験

該当資料なし

(2) 経管通過性試験

個別に照会すること（問い合わせ先は、弊社医薬情報担当者又は下記参照）

問い合わせ窓口

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室

TEL:0120-100-601

2. その他の関連資料

- ・ オーツライズド・ジェネリック医薬品（AG）をご存じですか？
- ・ 読めばわかる！「オーソライズド・ジェネリック（AG）」
- ・ ビソプロロールフマル酸塩錠を服用される患者さんとご家族の方へ（高血圧症、狭心症、心室性期外収縮）
- ・ ビソプロロールフマル酸塩錠を服用される患者さんとご家族の方へ（虚血性心疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全）
- ・ ビソプロロールフマル酸塩錠を服用される患者さんとご家族の方へ（頻脈性心房細動）

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601