

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「JG」

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「JG」

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「JG」

Bisoprolol Fumarate Tablets

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠 0.625mg：1錠中 日局 ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有 錠 2.5mg：1錠中 日局 ビソプロロールフマル酸塩 2.50mg 含有 錠 5mg：1錠中 日局 ビソプロロールフマル酸塩 5.00mg 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 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年8月15日 薬価基準収載年月日：2017年12月8日 販売開始年月日：2017年12月8日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ジェネリック株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： https://medical.nihon-generic.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 4 月改訂の添付文書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。

(2020年4月改訂)

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（<https://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て、「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

I F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。I F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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性
及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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I F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、I Fを利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。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	15
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	15
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	27
3. 製品の製剤学的特性	1	(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	27
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	(2)包装	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	(3)予備容量	27
(1)承認条件	1	(4)容器の材質	27
(2)流通・使用上の制限事項	1	11. 別途提供される資材類	28
6. RMPの概要	1	12. その他	28
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	29
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	29
(1)和名	2	2. 効能又は効果に関連する注意	29
(2)洋名	2	3. 用法及び用量	29
(3)名称の由来	2	(1)用法及び用量の解説	29
2. 一般名	2	(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	30
(1)和名（命名法）	2	4. 用法及び用量に関連する注意	30
(2)洋名（命名法）	2	5. 臨床成績	30
(3)ステム（stem）	2	(1)臨床データパッケージ	30
3. 構造式又は示性式	2	(2)臨床薬理試験	30
4. 分子式及び分子量	2	(3)用量反応探索試験	30
5. 化学名（命名法）又は本質	2	(4)検証的試験	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1)有効性検証試験	30
III. 有効成分に関する項目	4	2)安全性試験	31
1. 物理化学的性質	4	(5)患者・病態別試験	31
(1)外観・性状	4	(6)治療的使用	31
(2)溶解性	4	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	31
(3)吸湿性	4	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	31
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(7)その他	31
(5)酸塩基解離定数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	32
(6)分配係数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	32
(7)その他の主な示性値	4	2. 薬理作用	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1)作用部位・作用機序	32
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	32
IV. 製剤に関する項目	5	(3)作用発現時間・持続時間	32
1. 剤形	5	VII. 薬物動態に関する項目	33
(1)剤形の区別	5	1. 血中濃度の推移	33
(2)製剤の外観及び性状	5	(1)治療上有効な血中濃度	33
(3)識別コード	5	(2)臨床試験で確認された血中濃度	33
(4)製剤の物性	5	(3)中毒域	34
(5)その他	5	(4)食事・併用薬の影響	34
2. 製剤の組成	5	2. 薬物速度論的パラメータ	34
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(1)解析方法	34
(2)電解質等の濃度	6	(2)吸収速度定数	34
(3)熱量	6	(3)消失速度定数	34
3. 添付溶解液の組成及び容量	6		
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	15		

(4)クリアランス.....	34	(1)臨床使用に基づく情報.....	43
(5)分布容積.....	34	(2)非臨床試験に基づく情報.....	44
(6)その他.....	34		
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	35	IX. 非臨床試験に関する項目	45
(1)解析方法.....	35	1. 薬理試験.....	45
(2)パラメータ変動要因.....	35	(1)薬効薬理試験.....	45
4. 吸収.....	35	(2)安全性薬理試験.....	45
5. 分布.....	35	(3)その他の薬理試験.....	45
(1)血液－脳関門通過性.....	35	2. 毒性試験.....	45
(2)血液－胎盤関門通過性.....	35	(1)単回投与毒性試験.....	45
(3)乳汁への移行性.....	35	(2)反復投与毒性試験.....	45
(4)髄液への移行性.....	35	(3)遺伝毒性試験.....	45
(5)その他の組織への移行性.....	35	(4)がん原性試験.....	45
(6)血漿蛋白結合率.....	35	(5)生殖発生毒性試験.....	45
6. 代謝.....	35	(6)局所刺激性試験.....	45
(1)代謝部位及び代謝経路.....	35	(7)その他の特殊毒性.....	45
(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率.....	35	X. 管理的事項に関する項目	46
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....	35	1. 規制区分.....	46
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....	35	2. 有効期間.....	46
7. 排泄.....	36	3. 包装状態での貯法.....	46
8. トランスポーターに関する情報.....	36	4. 取扱い上の注意.....	46
9. 透析等による除去率.....	36	5. 患者向け資材.....	46
10. 特定の背景を有する患者.....	36	6. 同一成分・同効薬.....	46
11. その他.....	36	7. 国際誕生年月日.....	46
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37	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.....	47
1. 警告内容とその理由.....	37	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.....	47
2. 禁忌内容とその理由.....	37	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	37	11. 再審査期間.....	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	37	12. 投薬期間制限に関する情報.....	47
5. 重要な基本的注意とその理由.....	37	13. 各種コード.....	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	38	14. 保険給付上の注意.....	47
(1)合併症・既往歴等のある患者.....	38	X I. 文献	48
(2)腎機能障害患者.....	39	1. 引用文献.....	48
(3)肝機能障害患者.....	39	2. その他の参考文献.....	48
(4)生殖能を有する者.....	39	X II. 参考資料	49
(5)妊婦.....	39	1. 主な外国での発売状況.....	49
(6)授乳婦.....	39	2. 海外における臨床支援情報.....	49
(7)小児等.....	40	X III. 備考	50
(8)高齢者.....	40	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.....	50
7. 相互作用.....	40	(1)粉碎.....	50
(1)併用禁忌とその理由.....	40	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....	52
(2)併用注意とその理由.....	40	2. その他の関連資料.....	53
8. 副作用.....	41		
(1)重大な副作用と初期症状.....	41		
(2)その他の副作用.....	42		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	43		
10. 過量投与.....	43		
11. 適用上の注意.....	43		
12. その他の注意.....	43		

略語表

略語	略語内容
ALP	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC ₀₋₃₆	投与 36 時間後までの AUC (AUC from zero to 36 hours)
BUN	血中尿素窒素 (Blood urea nitrogen)
CK	クレアチンキナーゼ (Creatine kinase)
Cmax	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
CYP	チトクローム P450 (Cytochrome P450)
γ -GTP	γ -グルタミルトランスぺプチターゼ (γ -Glutamyl transpeptidase)
kel	消失速度定数 (Elimination rate constant)
LDH	乳酸脱水素酵素 (Lactate dehydrogenase)
LSmean	最小二乗平均 (Least square mean)
RH	相対湿度 (Relative humidity)
SD、S.D.	標準偏差 (Standard deviation)
SEM	標準誤差 (standard error of the mean)
T _{1/2}	消失半減期 (Elimination half-life)
Tmax	最高血漿中濃度到達時間 (Time to maximum plasma concentration)

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錠 0.625mg「JG」、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「JG」及びビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「JG」はビソプロロールフマル酸塩を含有する選択的 β_1 アンタゴニストである。

本邦でビソプロロールフマル酸塩錠は 1990 年に発売されている。

本剤は日本ジェネリック株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について（平成 26 年 11 月 21 日 薬食発 1121 第 2 号）」に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2017 年 8 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

重大な副作用として、心不全、完全房室ブロック、高度除脈、洞不全症候群が報告されている。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 8. 副作用（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

特になし

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 fumarate 錠 0.625mg 「JG」
- ・ ビソプロロール fumarate 錠 2.5mg 「JG」
- ・ ビソプロロール fumarate 錠 5mg 「JG」

(2) 洋名

- ・ Bisoprolol Fumarate Tablets 0.625mg “JG”
- ・ Bisoprolol Fumarate Tablets 2.5mg “JG”
- ・ Bisoprolol Fumarate Tablets 5mg “JG”

(3) 名称の由来

「一般的名称」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名

〔「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 fumarate (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

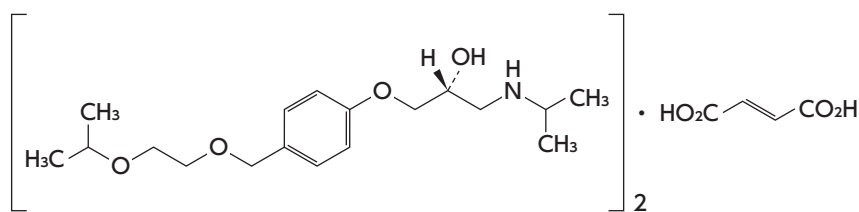
Bisoprolol Fumarate (JAN、USP、EP)

Bisoprolol (INN)

(3) ステム (s t e m)

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) 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

特になし

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

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

有効成分の確認試験法

日局「ピ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）

有効成分の定量法

日局「ピソプロロールフマル酸塩」の定量法による。

滴定法（指示薬：クリスタルバイオレット試液 2 滴）

0.1mol/L 過塩素酸 $1\text{mL} = 38.35\text{mg}(\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4)_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$










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	ビスプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」	ビスプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」	ビスプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」
色・剤形	白色の片面割線入りの素錠		
外形	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 	表面  裏面  側面 
大きさ (mm)	直径：6.0 厚さ：2.7	直径：7.0 厚さ：3.0	直径：7.5 厚さ：2.5
重量 (mg)	80	120	140

(3) 識別コード

- ・ビスプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG N56
- ・ビスプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG N57
- ・ビスプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」
錠剤本体ならびに PTP シート上に記載：JG N58

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分（活性成分）の含量

- ・ビスプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」
1 錠中 日局 ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有
- ・ビスプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」
1 錠中 日局 ビソプロロールフマル酸塩 2.50mg 含有
- ・ビスプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」
1 錠中 日局 ビソプロロールフマル酸塩 5.00mg 含有

添加剤

- ・ ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」
D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム
- ・ ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」、ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」
D-マンニトール、トウモロコシデンプン、タルク、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. カ価

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 「JG」

◎加速試験¹⁾

包装形態：①PTP／アルミピロー包装（乾燥剤入り）

②バラ包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

①PTP 包装

試験項目	性状	確認試験	純度試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	102.9
1 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	102.0
3 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	102.0
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	101.5

②バラ包装

試験項目	性状	確認試験	純度試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	102.9
1 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	102.0
3 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	101.8
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	101.5

(1) 白色の片面割線入りの素錠である。

(2) 紫外可視吸光度測定法：波長 271～275nm に吸収の極大を示す。

(3) 類縁物質：RRT^{*}約 1.2 及び約 3.8 の類縁物質はそれぞれ 1.0%以下、それ以外の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計は 2.5%以下である。(いずれも RRT 約 0.8 のピークを除く)

(4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(5) 30 分間、85%以上 (日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm)

(6) 表示量の 95.0～105.0%

※RRT：ビソプロロールに対する相対保持時間

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、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。

◎アルミピロー開封後の安定性試験²⁾

包装形態：PTP シート

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月 (遮光)

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月 (遮光)

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃ (2000lx)

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目	性状	純度試験	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
試験開始時	適合	適合	適合	100.6	55
①温度	3 ヶ月後	適合	適合	98.4	55
②湿度	1 ヶ月後	適合	適合	99.7	38 (変化あり)
	2 ヶ月後	適合	適合	99.9	39
	3 ヶ月後	適合	適合	99.6	37 (変化あり)
③光	120 万 lx・hr	適合	適合	99.6	60

(1) 白色の片面割線入りの素錠である。

(2) 類縁物質：RRT*約 1.2 及び約 3.8 の類縁物質はそれぞれ 1.0%以下、それ以外の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計は 2.5%以下である。(いずれも RRT 約 0.8 のピークを除く)

(3) 30 分間、85%以上 (日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm)

(4) 表示量の 95.0~105.0%

(5) 参考値：硬度変化が 30%以上は「変化あり」と記載した。

※RRT：ビソプロロールに対する相対保持時間

◎無包装状態での安定性試験³⁾

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月 (遮光・気密容器)

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月 (遮光・開放)

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃ (2000lx・シャーレ+ラップ (フタ))

試験項目：性状、純度試験、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目	性状	純度試験				溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)	
		RRT* 約 1.2	RRT* 約 3.8	その他の類縁物質	類縁物質の合計				
規格	(1)	(2)				(3)	(4)	(5)	
試験開始時	適合	定量限界未満	検出せず	0.03	0.03	適合	102.3	48	
①温度	3 ヶ月後	適合	0.33	0.06	0.17	0.85	適合	101.0	43
②湿度	1 ヶ月後	適合	0.03	検出せず	0.04	0.07	適合	101.4	25 (変化あり)
	2 ヶ月後	適合	定量限界未満	検出せず	0.04	0.07	適合	101.5	24 (変化あり)
	3 ヶ月後	適合	0.04	定量限界未満	0.05	0.12	適合	102.3	25 (変化あり)
③光	120 万 lx・hr	適合	0.05	0.07	0.15	0.39	適合	101.5	46

(1) 白色の片面割線入りの素錠である。

(2) 類縁物質：RRT*約 1.2 及び約 3.8 の類縁物質はそれぞれ 1.0%以下、それ以外の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計は 2.5%以下である。(いずれも RRT 約 0.8 のピークを除く)

(3) 30 分間、85%以上 (日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm)

(4) 表示量の 95.0~105.0%

(5) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり (規格内)」、かつ硬度が 2.0kg 重 (19.6N) 未満の場合、「変化あり (規格外)」とされている。なお、上記の表では「変化あり (規格内)」を「変化あり」と記載した。

※RRT：ビソプロロールに対する相対保持時間

安定性の評価は「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」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

◎分割後の安定性試験⁴⁾

試験条件：

- ①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）
- ②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光・開放）
- ③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（4000lx・シャーレ+ラップ（フタ））

試験項目：性状、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	純度試験				製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)	
		RRT※ 約 1.2	RRT※ 約 3.8	その他の類縁物質	類縁物質の合計				
規格	(1)	(2)				(3)	(4)	(5)	
試験開始時	白色の素錠	検出せず	検出せず	0.04	0.06	適合	適合	97.9	
①温度	3 ヶ月後	白色の素錠	0.16	0.04	0.10	0.51	適合	適合	96.0
②湿度	3 ヶ月後	白色の素錠	0.03	検出せず	0.05	0.10	適合	適合	96.5
③光	120 万 lx・hr	白色の素錠	0.09	0.10	0.21	0.64	適合	適合	97.5

(1) 白色の片面割線入りの素錠である。

(2) 類縁物質：RRT※約 1.2 及び約 3.8 の類縁物質はそれぞれ 1.0%以下、それ以外の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計は 2.5%以下である。（いずれも RRT 約 0.8 のピークを除く）

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 30 分間、85%以上（日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0~105.0%

※RRT：ビソプロロールに対する相対保持時間

ビソプロロール fumarate 2.5mg 「JG」

◎加速試験⁵⁾

包装形態：①PTP／アルミピロー包装（乾燥剤入り）

②バラ包装

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6 ヶ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

①PTP 包装

試験項目	性状	確認試験	純度試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	99.2
1 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	99.2
3 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	99.0
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	98.6

②バラ包装

試験項目	性状	確認試験	純度試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	98.9
1 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	98.4
3 ヶ月後	適合	—	適合	—	適合	98.4
6 ヶ月後	適合	適合	適合	適合	適合	98.4

(1) 白色の片面割線入りの素錠である。

(2) 紫外可視吸光度測定法：波長 271～275nm に吸収の極大を示す。

(3) 類縁物質：RRT^{*}約 1.2 及び約 3.8 の類縁物質はそれぞれ 1.0%以下、それ以外の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計は 2.5%以下である。(いずれも RRT 約 0.8 のピークを除く)

(4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(5) 30 分間、85%以上（日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm）

(6) 表示量の 95.0～105.0%

※RRT：ビソプロロールに対する相対保持時間

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月）の結果、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。

◎アルミピロー開封後の安定性試験⁶⁾

包装形態：PTP シート

試験条件：

- ①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光）
- ②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光）
- ③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（約 4000lx）

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	適合	98.8	76
①温度	3 ヶ月後	適合	適合	98.4	80
②湿度	3 ヶ月後	適合	適合	99.3	37 (変化あり)
③光	120 万 lx・hr	適合	適合	98.8	83

- (1) 白色の片面割線入りの素錠である。
- (2) 30 分間、85%以上（日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm）
- (3) 表示量の 95.0～105.0%
- (4) 参考値：硬度変化が 30%以上は「変化あり」と記載した。

◎無包装状態での安定性試験⁷⁾

試験条件：

- ①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月（遮光・気密容器）
- ②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月（遮光・開放）
- ③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（約 4000lx・シャーレ+ラップ（フタ））

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	適合	98.8	76
①温度	3 ヶ月後	適合	適合	98.8	78
②湿度	3 ヶ月後	適合	適合	99.6	37 (変化あり)
③光	120 万 lx・hr	適合	適合	98.2	86

- (1) 白色の片面割線入りの素錠である。
- (2) 30 分間、85%以上（日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm）
- (3) 表示量の 95.0～105.0%
- (4) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり（規格内）」、かつ硬度が 2.0kg 重（19.6N）未満の場合、「変化あり（規格外）」とされている。なお、上記の表では「変化あり（規格内）」を「変化あり」と記載した。

安定性の評価は「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」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

◎分割後の安定性試験⁸⁾

試験条件：

- ①温度に対する安定性試験：40±2℃、3ヵ月（遮光・気密容器）
- ②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3ヵ月（遮光・開放）
- ③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃（約 4000lx・シャーレ+ラップ（フタ））

試験項目：性状、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	純度試験				製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)	
		RRT※ 約 1.2	RRT※ 約 3.8	その他の類縁物質	類縁物質の合計				
規格	(1)	(2)				(3)	(4)	(5)	
試験開始時	白色の素錠	検出せず	検出せず	定量限界未満	定量限界未満	適合	適合	99.9	
①温度	3ヵ月後	白色の素錠	0.12	0.03	0.07	0.37	適合	適合	99.9
②湿度	3ヵ月後	白色の素錠	定量限界未満	検出せず	定量限界未満	定量限界未満	適合	適合	98.9
③光	120 万 lx・hr	白色の素錠	0.03	0.05	0.09	0.25	適合	適合	99.5

(1) 白色の片面割線入りの素錠である。

(2) 類縁物質：RRT※約 1.2 及び約 3.8 の類縁物質はそれぞれ 1.0%以下、それ以外の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計は 2.5%以下である。（いずれも RRT 約 0.8 のピークを除く）

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 30 分間、85%以上（日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm）

(5) 表示量の 95.0~105.0%

※RRT：ビソプロロールに対する相対保持時間

ビソプロロール fumarate 5mg 「JG」

◎加速試験⁹⁾

包装形態：PTP/アルミピロー包装（乾燥剤入り）

保存条件：40±1℃/75±5%RH

保存期間：6ヵ月

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	確認試験	純度試験	製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)
規格	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
試験開始時	適合	適合	適合	適合	適合	99.5
1ヵ月後	適合	—	適合	—	適合	99.3
3ヵ月後	適合	—	適合	—	適合	99.4
6ヵ月後	適合	適合	適合	適合	適合	98.5

- (1) 白色の片面割線入りの素錠である。
 - (2) 紫外可視吸光度測定法：波長 271～275nm に吸収の極大を示す。
 - (3) 類縁物質：RRT^{*}約 1.2 及び約 3.8 の類縁物質はそれぞれ 1.0%以下、それ以外の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計は 2.5%以下である。(いずれも RRT 約 0.8 のピークを除く)
 - (4) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。
 - (5) 30 分間、85%以上 (日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm)
 - (6) 表示量の 95.0～105.0%
- ※RRT：ビソプロロールに対する相対保持時間

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月) の結果、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。

◎アルミピロー開封後の安定性試験¹⁰⁾

包装形態：PTP シート

試験条件：

- ①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月 (遮光)
- ②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月 (遮光)
- ③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃ (約 4000lx)

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	適合	100.3	74
①温度	3 ヶ月後	適合	適合	98.7	81
②湿度	3 ヶ月後	適合	適合	99.1	37 (変化あり)
③光	120 万 lx・hr	適合	適合	99.7	83

- (1) 白色の片面割線入りの素錠である。
- (2) 30 分間、85%以上 (日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm)
- (3) 表示量の 95.0～105.0%
- (4) 参考値：硬度変化が 30%以上は「変化あり」と記載した。

◎無包装状態での安定性試験¹¹⁾

試験条件：

- ①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月 (遮光・気密容器)
- ②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月 (遮光・開放)
- ③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃ (約 4000lx・シャーレ+ラップ(フタ))

試験項目：性状、溶出試験、定量試験、硬度

試験項目		性状	溶出試験	定量試験 (%)	硬度 (N)
規格		(1)	(2)	(3)	(4)
試験開始時		適合	適合	100.3	74
①温度	3 ヶ月後	適合	適合	98.3	79
②湿度	3 ヶ月後	適合	適合	99.2	37 (変化あり)
③光	120 万 lx・hr	適合	適合	99.2	87

(1) 白色の片面割線入りの素錠である。

(2) 30 分間、85%以上 (日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm)

(3) 表示量の 95.0~105.0%

(4) 参考値：下記答申では、硬度変化が 30%以上で「変化あり (規格内)」、かつ硬度が 2.0kg 重 (19.6N) 未満の場合、「変化あり (規格外)」とされている。なお、上記の表では「変化あり (規格内)」を「変化あり」と記載した。

安定性の評価は「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」に記載された各試験項目の評価基準に従った。

◎分割後の安定性試験¹²⁾

試験条件：

①温度に対する安定性試験：40±2℃、3 ヶ月 (遮光・気密容器)

②湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、3 ヶ月 (遮光・開放)

③光に対する安定性試験：総照度 120 万 lx・hr/25℃ (約 4000lx・シャーレ+ラップ (フタ))

試験項目：性状、純度試験、製剤均一性試験、溶出試験、定量試験

試験項目	性状	純度試験				製剤均一性試験	溶出試験	定量試験 (%)	
		RRT※ 約 1.2	RRT※ 約 3.8	その他の類縁物質	類縁物質の合計				
規格	(1)	(2)				(3)	(4)	(5)	
試験開始時	白色の素錠	検出せず	検出せず	定量限界未満	定量限界未満	適合	適合	99.3	
①温度	3 ヶ月後	白色の素錠	0.14	0.04	0.08	0.41	適合	適合	99.2
②湿度	3 ヶ月後	白色の素錠	0.02	検出せず	定量限界未満	0.02	適合	適合	99.6
③光	120 万 lx・hr	白色の素錠	0.03	0.03	0.06	0.17	適合	適合	100.3

(1) 白色の片面割線入りの素錠である。

(2) 類縁物質：RRT※約 1.2 及び約 3.8 の類縁物質はそれぞれ 1.0%以下、それ以外の個々の類縁物質は 0.2%以下、類縁物質の合計は 2.5%以下である。(いずれも RRT 約 0.8 のピークを除く)

(3) 含量均一性試験：判定値が 15.0%を超えない。

(4) 30 分間、85%以上 (日局溶出試験第 2 液 900mL、パドル法、50rpm)

(5) 表示量の 95.0~105.0%

※RRT：ビソプロロールに対する相対保持時間

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（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

【溶出挙動の同等性又は類似性】

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」¹³⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）」に従う。

- ・ 標準製剤：ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」 (旧処方製剤)
- ・ 処方変更水準：D 水準

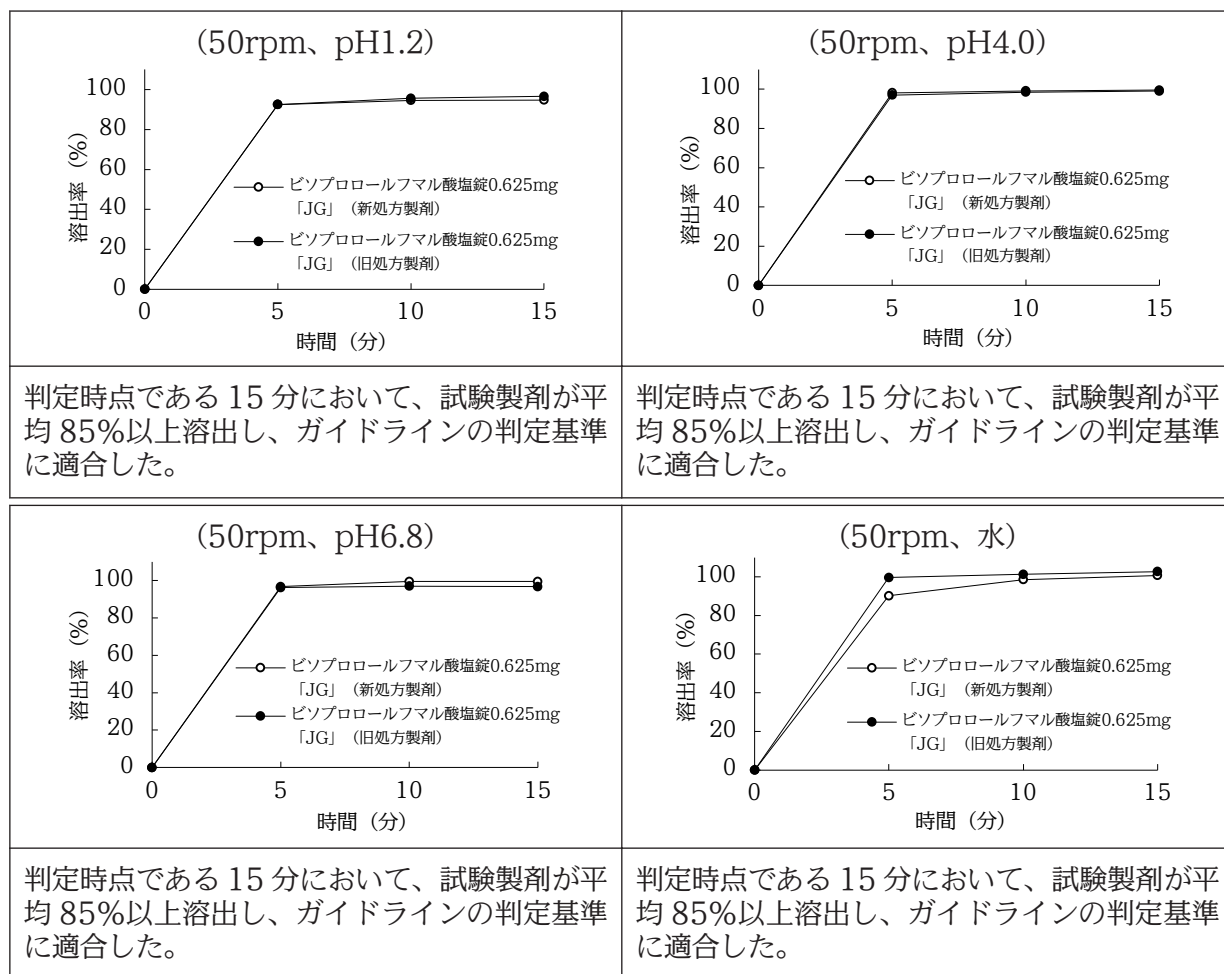
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・ 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 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。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8	

※ ガイドラインに「パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、パドル法、100 回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpm の溶出試験を省略した。

・試験結果



溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「JG」 (旧処方製剤))	試験製剤 (ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「JG」 (新処方製剤))	
50	pH1.2	15	96.5	94.7	適合
	pH4.0	15	99.0	99.5	適合
	pH6.8	15	96.7	99.5	適合
	水	15	102.7	100.7	適合

溶出挙動の同等性の判定 (個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	個々の溶出率 (%)	平均溶出率との差		判定
			最小値～最大値	±15%超	±25%超	
50	pH1.2	15	92.6～98.1	0個	0個	適合
	pH4.0	15	97.0～102.4	0個	0個	適合
	pH6.8	15	96.6～102.2	0個	0個	適合
	水	15	98.4～103.2	0個	0個	適合

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

・ <参考> ビソプロロール fumarate 0.625mg 「JG」（旧処方製剤）と標準製剤の溶出挙動の比較

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

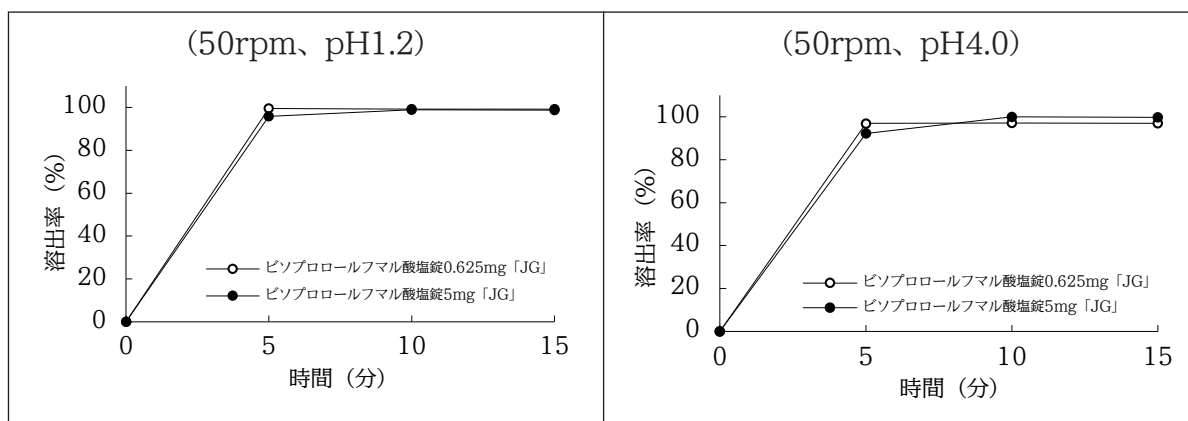
- ・ 標準製剤：ビソプロロール fumarate 5mg 「JG」
- ・ 処方変更水準：B 水準

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・ 判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 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。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	

・ 試験結果



判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。
<p>(50rpm、pH6.8)</p> <p>100 80 60 40 20 0</p> <p>0 5 10 15</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ ビソプロロール fumarate 塩錠 0.625mg 「JG」 ● ビソプロロール fumarate 塩錠 5mg 「JG」</p>	<p>(50rpm、水)</p> <p>100 80 60 40 20 0</p> <p>0 5 10 15</p> <p>時間 (分)</p> <p>○ ビソプロロール fumarate 塩錠 0.625mg 「JG」 ● ビソプロロール fumarate 塩錠 5mg 「JG」</p>
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。

溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (ビソプロロール fumarate 塩錠 5mg 「JG」)	試験製剤 (ビソプロロール fumarate 塩錠 0.625mg 「JG」)	
50	pH1.2	15	98.7	99.2	適合
	pH4.0	15	99.8	97.0	適合
	pH6.8	15	98.7	97.0	適合
	水	15	98.5	97.4	適合

溶出挙動の同等性の判定 (個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	個々の溶出率 (%)	平均溶出率との差		判定
			最小値～最大値	±15%超	±25%超	
50	pH1.2	15	96.5～102.4	0 個	0 個	適合
	pH4.0	15	93.0～99.5	0 個	0 個	適合
	pH6.8	15	93.8～101.8	0 個	0 個	適合
	水	15	93.9～101.4	0 個	0 個	適合

・ 結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

ビソプロロール fumarate 2.5mg 「JG」¹⁴⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）」に従う。

- 標準製剤：ビソプロロール fumarate 2.5mg 「JG」（旧処方製剤）
- 処方変更水準：C 水準

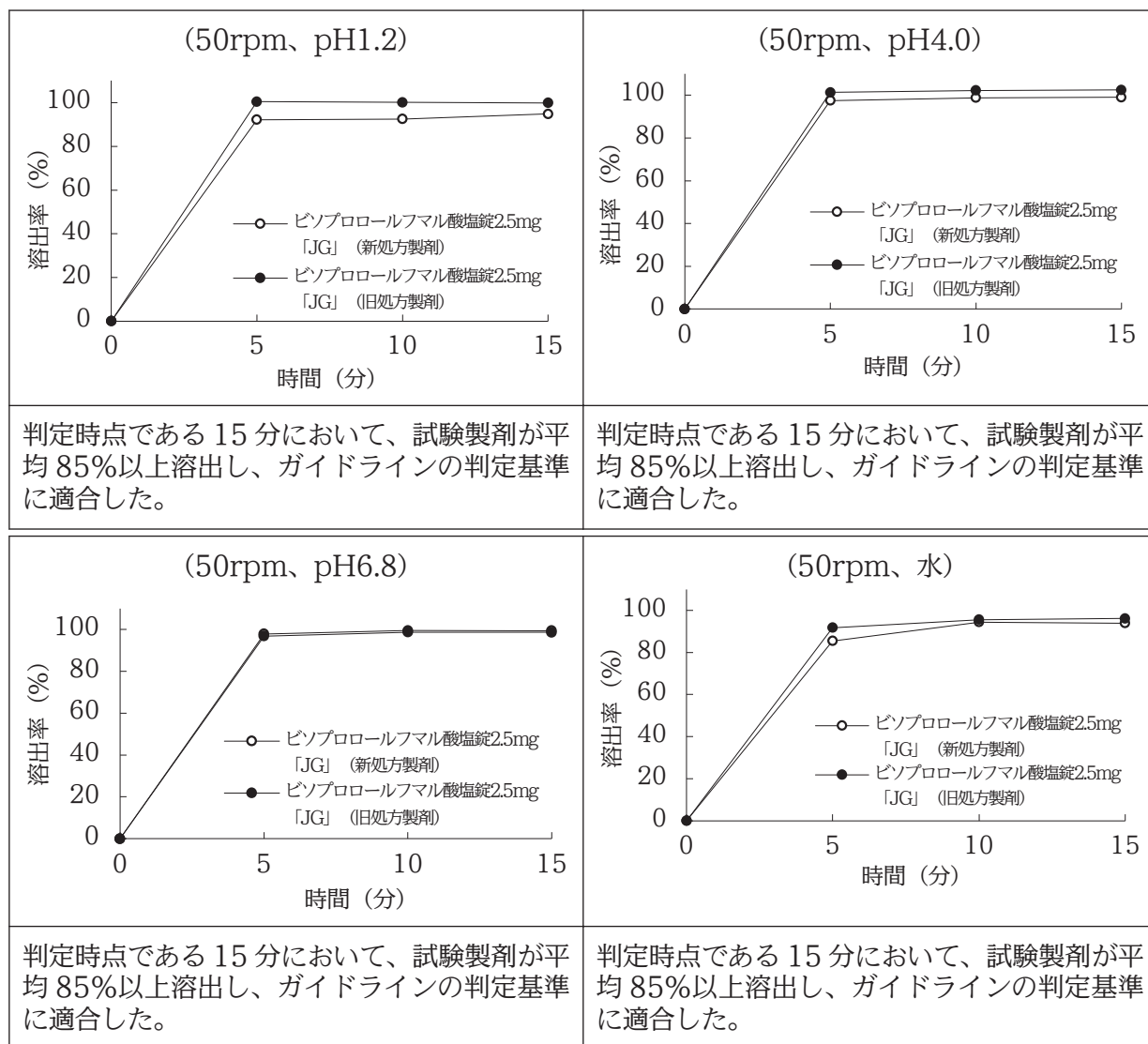
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 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。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8	

※ ガイドラインに「パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、パドル法、100 回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpm の溶出試験を省略した。

・試験結果



溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (ビソプロロール fumarate 2.5mg [JG] (旧処方製剤))	試験製剤 (ビソプロロール fumarate 2.5mg [JG] (新処方製剤))	
50	pH1.2	15	99.9	94.8	適合
	pH4.0	15	102.4	99.0	適合
	pH6.8	15	98.6	99.4	適合
	水	15	96.2	93.9	適合

溶出挙動の同等性の判定（個々の溶出率）

回転数 (rpm)	試験液	判定 時点 (min)	個々の溶出率 (%)	平均溶出率との差		判定
			最小値～最大値	±15%超	±25%超	
50	pH1.2	15	89.9～98.1	0 個	0 個	適合
	pH4.0	15	98.0～101.0	0 個	0 個	適合
	pH6.8	15	97.2～100.7	0 個	0 個	適合
	水	15	92.6～96.7	0 個	0 個	適合

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。

以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

<参考>ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「JG」（旧処方製剤）と標準製剤の溶出挙動の比較
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 2 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

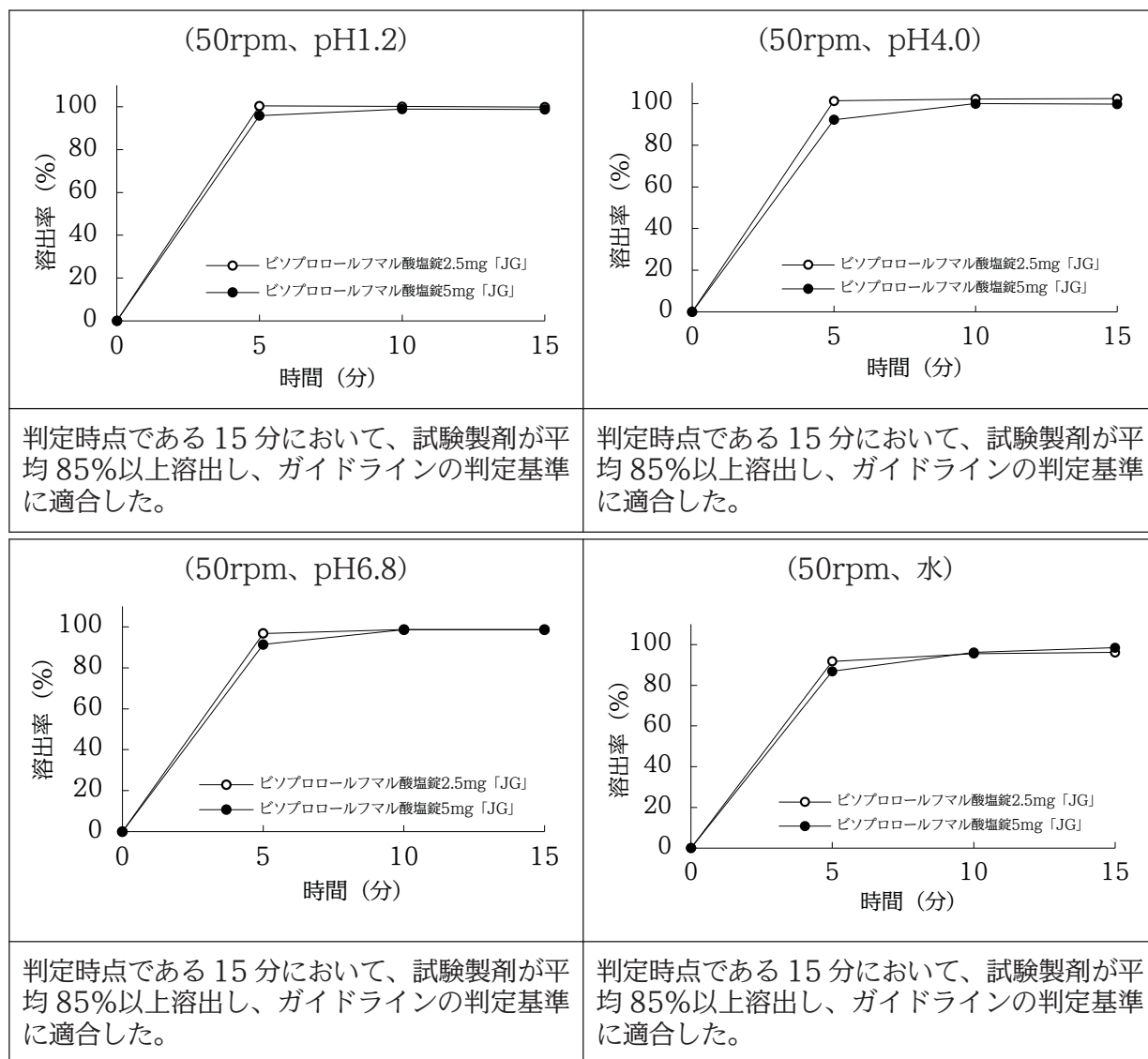
- ・標準製剤：ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「JG」
- ・処方変更水準：B 水準

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 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。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	

・試験結果



溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (ビソプロロール fumarate 5mg 「JG」)	試験製剤 (ビソプロロール fumarate 2.5mg 「JG」)	
50	pH1.2	15	98.7	99.9	適合
	pH4.0	15	99.8	102.4	適合
	pH6.8	15	98.7	98.6	適合
	水	15	98.5	96.2	適合

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

ビソプロロール fumarate 5mg 「JG」¹⁵⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 別紙 3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン (令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号)」に従う。

標準製剤：ビソプロロール fumarate 5mg 「JG」(旧処方製剤)

処方変更水準：C 水準

試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法 (パドル法)			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH4.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

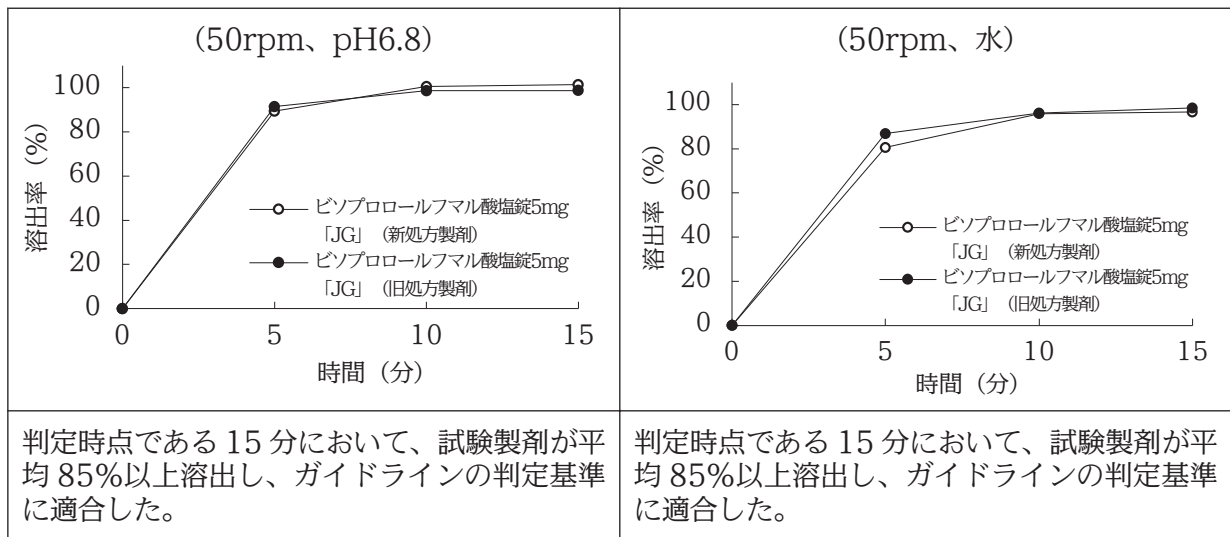
・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	(1) 平均溶出率 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。 (2) 個々の溶出率 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。
	pH4.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH6.8	

※ ガイドラインに「パドル法、100 回転で実施すべき試験液性において、パドル法、50、75 回転の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出する場合、パドル法、100 回転の溶出試験を省略してもよい。」と記載されていることから、100rpm の溶出試験を省略した。

・試験結果

(50rpm、pH1.2)	(50rpm、pH4.0)
<p>Legend: ○ ビソプロロール fumarate 5mg 「JG」(新処方製剤) ● ビソプロロール fumarate 5mg 「JG」(旧処方製剤)</p>	<p>Legend: ○ ビソプロロール fumarate 5mg 「JG」(新処方製剤) ● ビソプロロール fumarate 5mg 「JG」(旧処方製剤)</p>
判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。	判定時点である 15 分において、試験製剤が平均 85%以上溶出し、ガイドラインの判定基準に適合した。



溶出挙動の同等性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」 (旧処方製剤))	試験製剤 (ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」 (新処方製剤))	
50	pH1.2	15	98.7	98.2	適合
	pH4.0	15	99.8	98.9	適合
	pH6.8	15	98.7	101.3	適合
	水	15	98.5	96.7	適合

溶出挙動の同等性の判定 (個々の溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	個々の溶出率 (%)	平均溶出率との差		判定
			最小値~最大値	±15%超	±25%超	
50	pH1.2	15	96.0~100.5	0個	0個	適合
	pH4.0	15	97.0~100.7	0個	0個	適合
	pH6.8	15	97.8~105.3	0個	0個	適合
	水	15	93.4~99.2	0個	0個	適合

・結論

試験製剤と標準製剤の溶出挙動の同等性を判定したところ、いずれの試験条件においても「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合していた。以上より、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

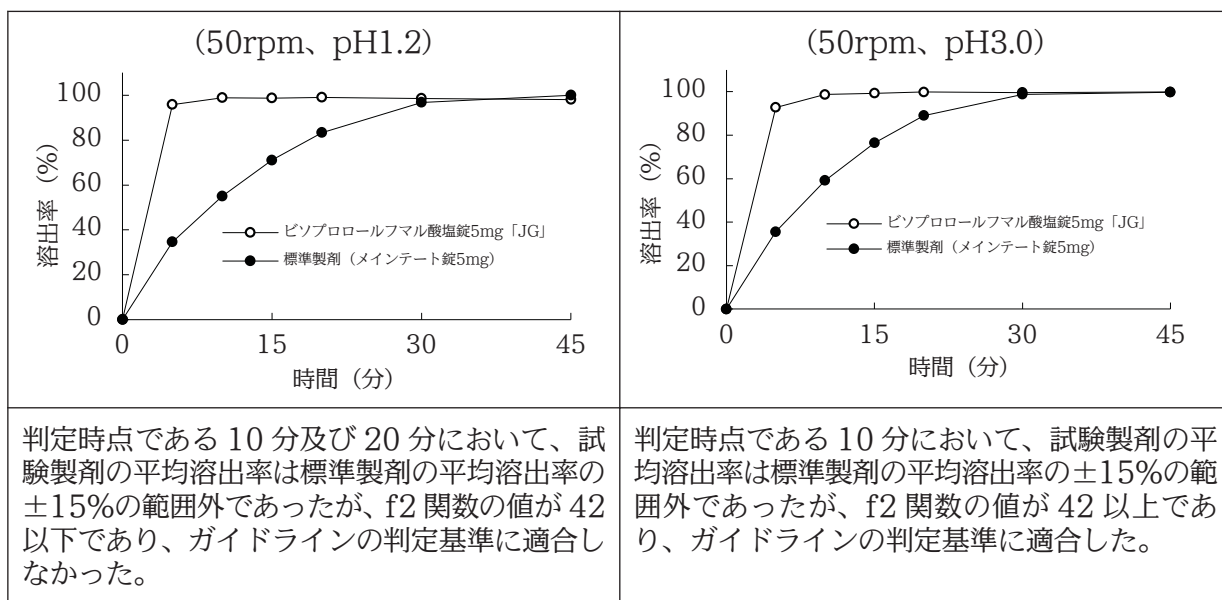
<参考>ピソプロロールフマル酸塩錠 5mg「JG」（旧処方製剤）と標準製剤の溶出挙動の比較
 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

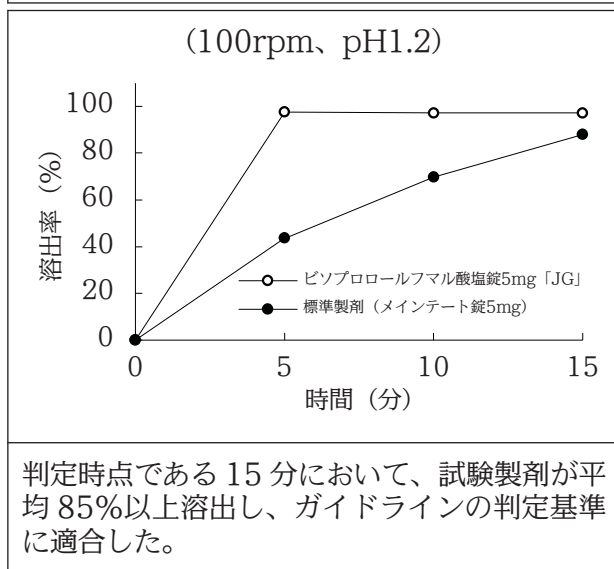
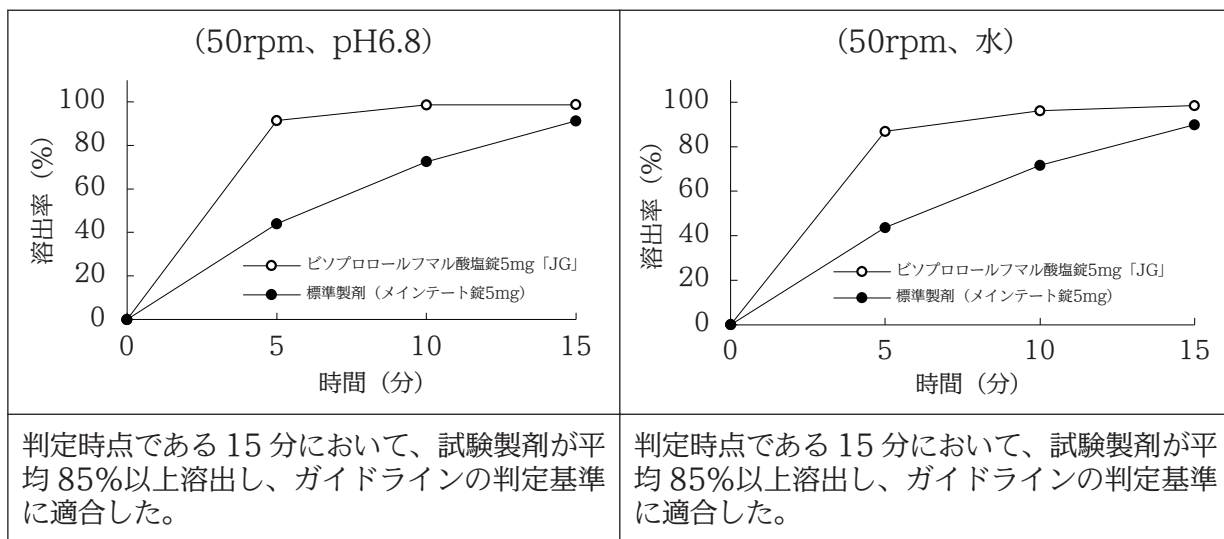
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法（パドル法）			
試験条件	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
			pH3.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
			水	日本薬局方 精製水
	100rpm	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液	
試験液量：900mL 試験回数：12 ベッセル				
分析法	液体クロマトグラフィー			

・判定基準

回転数 (rpm)	試験液	判定基準
50	pH1.2	標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
	pH3.0	
	pH6.8	
	水	
100	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

・試験結果





溶出挙動の類似性の判定 (平均溶出率)

回転数 (rpm)	試験液	判定時点 (min)	平均溶出率 (%)		判定
			標準製剤 (メインテート錠 5 mg)	試験製剤 (ピソプロロールフマル酸塩錠 5mg「JG」)	
50	pH1.2	10	55.0	98.9	不適合
		20	83.3	99.0	
		f2 関数の値 : 40			
	pH3.0	10	59.1	98.7	適合
		20	89.0	99.8	
		f2 関数の値 : 44			
pH6.8	15	91.2	98.7	適合	
	水	15	89.9	98.5	適合
100	pH1.2	15	88.0	97.2	適合

・ 結論

試験製剤と標準製剤の平均溶出率を比較したところ、試験条件 50rpm の pH3.0、pH6.8、水及び 100rpm の pH1.2 は判定基準に適合したが、50rpm の pH1.2 では判定基準に適合しなかった。しかし、生物学的同等性試験ガイドラインにおいて、「本試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない」と記載されている。試験製剤の溶出挙動は、標準製剤の溶出挙動と類似していないと判定されたが、体内薬物動態を確認したところ、両製剤の生物学的同等性が確認された。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目-1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

【公的溶出規格への適合性】

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

試験方法	日局 一般試験法溶出試験法 (パドル法)
試験条件	回転数：50rpm 試験液：日局 溶出試験第 2 液 試験液量：900mL
分析法	液体クロマトグラフィー
溶出規格	30 分間、85%以上

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 「JG」
100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤機能付脱酸素剤入り]
500 錠 [プラスチック容器、バラ、乾燥剤機能付脱酸素剤入り]
- ・ ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」
100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]
500 錠 [10 錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]
500 錠 [プラスチック容器、バラ、乾燥剤入り]
- ・ ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」
100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]
500 錠 [10 錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

- ・ ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」
PTP 包装：ポリプロピレンフィルム・アルミニウム箔 (PTP)、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム (ピロー)、乾燥機能付き脱酸素剤、紙箱
バラ包装：ポリエチレン・エチレンビニルアルコール共重合体 (容器)、乾燥機能付き脱酸素剤、アルミニウム・ポリエステル (インナーシール)、ポリプロピレン (キャップ)、紙箱

- ・ ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」
PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム・アルミニウム箔 (PTP)、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム (ピロー)、乾燥剤、紙箱
バラ包装：ポリエチレン (容器)、ポリプロピレン (キャップ：乾燥剤付)、紙箱
- ・ ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」
PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム・アルミニウム箔 (PTP)、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム (ピロー)、乾燥剤、紙箱

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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
本態性高血圧症（軽症～中等症）	—	○	○
狭心症	—	○	○
心室性期外収縮	—	○	○
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	○	○	○
頻脈性心房細動	—	○	○

○：効能あり —：効能なし

2. 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

〈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〉

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 fumarate 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¹⁶⁾。

(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期終了時（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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アテノロール、セリプロロール塩酸塩、ベタキソロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩等の選択的 β_1 遮断薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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¹⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① β_1 受容体選択性

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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。

② 降圧作用

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²⁰⁾。

本態性高血圧症患者に 1 日 1 回 5mg、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²⁰⁾。

③ 抗狭心症作用

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²¹⁾。

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²²⁾。

④ 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²³⁾。

(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

【反復投与】

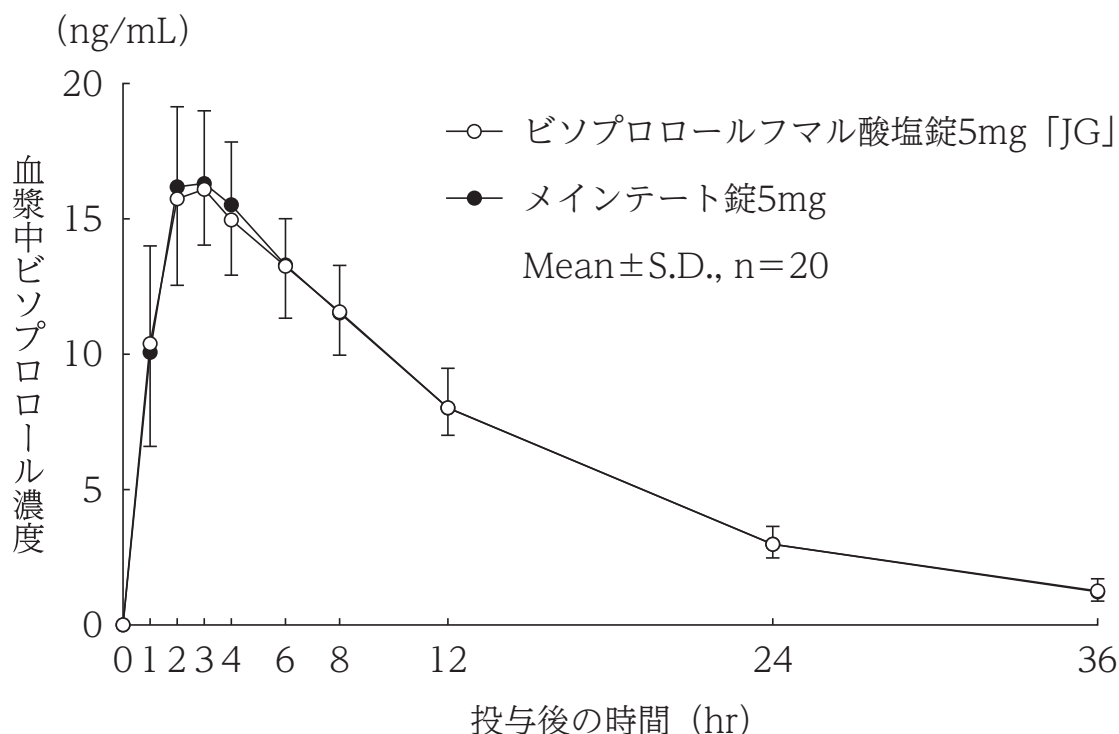
健康成人 6 例にビソプロロールフマル酸塩 10mg/回/日を 7 日間経口投与した場合の血漿中濃度は 3~4 日で定常状態に達した²⁴⁾。

本態性高血圧症患者 5 例に、ビソプロロールフマル酸塩 5mg 1 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²⁵⁾。

【生物学的同等性試験】

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）」に従う。

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」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 5 mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された²⁶⁾。



<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₃₆ (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 「JG」	233.35±36.18	16.69±2.40	2.6±0.5	8.8±1.2
メインテート錠 5mg	234.25±29.53	17.01±2.64	2.6±0.8	8.8±1.0

(Mean±S.D., n=20)

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

<同等性の判定結果>

	AUC ₀₋₃₆	Cmax
2 製剤の平均値の差	log (0.9925)	log (0.9822)
90%信頼区間	log (0.9556) ~log (1.0309)	log (0.9484) ~log (1.0171)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

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²⁷⁾ (外国人のデータ)。

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 - 7. 相互作用」の項参照

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

健康成人男性

薬剤名	投与量	投与方法	kel (hr ⁻¹)
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」	1 錠 (ビソプロロールフマル酸塩として 5mg)	絶食単回 経口投与	0.0800±0.0101

(Mean±S.D., n=20)

(4) クリアランス

該当資料なし

(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

バイオアベイラビリティ

88%²⁷⁾（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）。

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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(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

ヒト血漿蛋白に対する結合率は 39.3%であった²⁸⁾（限外ろ過法、in vitro）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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²⁹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ビソプロロールは、CYP2D6 と CYP3A4 に代謝される²⁵⁾。

(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

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 $90.0 \pm 6.0\%$ が排泄された。未変化体は $47.8 \pm 10.5\%$ 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²⁷⁾。

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

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 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³⁰⁾（外国人のデータ）。

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=11)
定常状態での最高 血中濃度 ($\mu\text{g/L}$)	52 ± 5	74 ± 5	—	54 ± 5	62 ± 5
定常状態での最低 血中濃度 ($\mu\text{g/L}$)	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 \pm SEM

a : 平均クレアチニンクリアランスは $28 \pm 5\text{ml/min}$

b : クレアチニンクリアランスは $< 5\text{ml/min}$

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. 治療に関する項目 - 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

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、必要に応じてアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

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

(1) 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（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]

(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

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
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、 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³¹⁾。[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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 - 6. 特定の背景を有する患者に関する注意、(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	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「JG」 ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「JG」 ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「JG」	処方箋医薬品※
有 効 成 分	ビソプロロールフマル酸塩	劇薬

※注意－医師等の処方箋により使用すること

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：有り
- ・くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分：メインテート錠 0.625mg/2.5mg/5mg

同 効 薬：本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症；カルベジロール、カルテオロール塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、セリプロロール塩酸塩、ナドロール、ピンドロール、ベタキソロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩等

心室性期外収縮；カルテオロール塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩等

次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、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；カルベジロール

頻脈性心房細動；カルベジロール、プロプラノロール塩酸塩等

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

販売名	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 「JG」	2017年8月15日	22900AMX00743000	2017年12月8日	2017年12月8日
ビソプロロール フマル酸塩 錠 2.5mg 「JG」	2017年8月15日	22900AMX00744000	2017年12月8日	2017年12月8日
ビソプロロール フマル酸塩 錠 5mg 「JG」	2017年8月15日	22900AMX00745000	2017年12月8日	2017年12月8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

該当しない

10. 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

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 「JG」	2123016F3010	2123016F3118	125910001	622591001
ビソプロロール フマル酸塩 錠 2.5mg 「JG」	2123016F1018	2123016F1174	125911701	622591101
ビソプロロール フマル酸塩 錠 5mg 「JG」	2123016F2014	2123016F2251	125912401	622591201

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：加速試験（錠 0.625mg）
- 2) 社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験（錠 0.625mg）
- 3) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 0.625mg）
- 4) 社内資料：分割後の安定性試験（錠 0.625mg）
- 5) 社内資料：加速試験（錠 2.5mg）
- 6) 社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験（錠 2.5mg）
- 7) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 2.5mg）
- 8) 社内資料：分割後の安定性試験（錠 2.5mg）
- 9) 社内資料：加速試験（錠 5mg）
- 10) 社内資料：アルミピロー開封後の安定性試験（錠 5mg）
- 11) 社内資料：無包装状態での安定性試験（錠 5mg）
- 12) 社内資料：分割後の安定性試験（錠 5mg）
- 13) 社内資料：溶出試験（錠 0.625mg）
- 14) 社内資料：溶出試験（錠 2.5mg）
- 15) 社内資料：溶出試験（錠 5mg）
- 16) Yamashita, T. et al. : J. Cardiol. 2013 ; 62 (1) : 50-57
- 17) 第十八改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2021 ; C4277-C4285
- 18) Manalan, A.S. et al. : Circ. Res. 1981 ; 49 (2) : 326-336
- 19) 田口治 他 : 循環器科 1989 ; 25 (3) : 296-304
- 20) 池田正男 他 : 基礎と臨床 1989 ; 23 (3) : 981-989
- 21) 加藤和三 他 : 臨牀と研究 1989 ; 66 (7) : 2285-2294
- 22) 加藤和三 他 : 基礎と臨床 1989 ; 23 (6) : 2395-2407
- 23) 杉本恒明 他 : 新薬と臨牀 1988 ; 37 (11) : 2033-2045
- 24) 竹内一秀 他 : 薬理と治療 1985 ; 13 (10) : 5761-5793
- 25) 鈴木伸 他 : 基礎と臨床 1988 ; 22 (16) : 5790-5798
- 26) 社内資料：生物学的同等性試験（錠 5mg）
- 27) Leopold, G. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986 ; 8 Suppl.11 : S16-S20
- 28) 山田泰弘 他 : 薬物動態 1989 ; 4 (2) : 149-164
- 29) Horikiri, Y. et al. : J. Pharm. Sci. 1998 ; 87 (3) : 289-294
- 30) Kirch, W. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1987 ; 13 (2) : 110-117
- 31) 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. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

(1) 粉砕

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」

1. 保存条件

温度に対する安定性試験：40±2℃、4週〔遮光・気密容器〕

湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、4週〔遮光・開放〕

光に対する安定性試験：60万lx・hr（2000lx・12.5日）、25℃〔気密容器〕

2. 試験項目

性状、純度試験（類縁物質）、含量

3. 試験結果

		製剤の規格（参考）		試験開始時	4週後	
温度	性状	白色の片面割線入りの素錠		白色の粉末	白色の粉末	
	純度試験（%）	類縁物質	RRT*約 1.2	1.0%以下	定量限界未満	0.07
			RRT*約 3.8	1.0%以下	検出せず	定量限界未満
			その他	0.2%以下	0.03	0.06
			合計	2.5%以下	0.03	0.17
含量（%）	表示量の 95.0～105.0%		102.29	101.70		
湿度	性状	白色の片面割線入りの素錠		白色の粉末	白色の粉末	
	純度試験（%）	類縁物質	RRT*約 1.2	1.0%以下	定量限界未満	0.03
			RRT*約 3.8	1.0%以下	検出せず	検出せず
			その他	0.2%以下	0.03	0.04
			合計	2.5%以下	0.03	0.07
含量（%）	表示量の 95.0～105.0%		102.29	101.79		

		製剤の規格 (参考)		試験開始時	60 万 lx・hr	
光	性状	白色の片面割線入りの素錠		白色の粉末	白色の粉末	
	純度試験 (%)	類縁物質	RRT*約 1.2	1.0%以下	定量限界未満	定量限界未満
			RRT*約 3.8	1.0%以下	検出せず	0.03
			その他	0.2%以下	0.03	0.07
			合計	2.5%以下	0.03	0.19
含量 (%)	表示量の 95.0~105.0%		102.29	100.85		

※RRT：ビソプロロールに対する相対保持時間

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「JG」及びビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「JG」

1. 保存条件

温度に対する安定性試験：40±2℃、4 週 [遮光・気密容器]

湿度に対する安定性試験：25±2℃/75±5%RH、4 週 [遮光・開放]

光に対する安定性試験：60 万 lx・hr/25℃ (約 4000lx・シャーレ+ラップ (フタ))

2. 試験項目

性状、含量

3. 試験結果

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「JG」

		製剤の規格 (参考)	試験開始時	4 週後
温度	性状	白色の片面割線入りの素錠	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%)	表示量の 95.0~105.0%	98.84	98.83
		[開始時 100%]	[100]	[100.0]
湿度	性状	白色の片面割線入りの素錠	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%)	表示量の 95.0~105.0%	98.84	99.11
		[開始時 100%]	[100]	[100.3]
		製剤の規格 (参考)	試験開始時	60 万 lx・hr
光	性状	白色の片面割線入りの素錠	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%)	表示量の 95.0~105.0%	98.84	97.93
		[開始時 100%]	[100]	[99.1]

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」

		製剤の規格 (参考)	試験開始時	4 週後
温度	性状	白色の片面割線入りの素錠	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%)	表示量の 95.0～105.0%	100.27	100.08
		[開始時 100%]	[100]	[99.8]
湿度	性状	白色の片面割線入りの素錠	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%)	表示量の 95.0～105.0%	100.27	100.05
		[開始時 100%]	[100]	[99.8]
		製剤の規格 (参考)	試験開始時	60 万 lx・hr
光	性状	白色の片面割線入りの素錠	白色の粉末	白色の粉末
	含量 (%)	表示量の 95.0～105.0%	100.27	99.40
		[開始時 100%]	[100]	[99.1]

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1. 試験方法

崩壊懸濁試験：

ディスペンサー内に錠剤 1 個を入れ、約 55℃の温湯 20mL を吸い取り 5 分間自然放置する。5 分後にディスペンサーを 90 度で 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を確認する。

通過性試験：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管栄養チューブの注入端より約 20mL/10 秒の速度で注入し、チューブの通過性を確認する。

2. 試験結果

ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」	5 分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」	8Fr.のチューブを通過した。

8Fr. : 8 フレンチ 約 2.7 mm<外形>

ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」	5分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」	8Fr.のチューブを通過した。

8Fr. : 8 フレンチ 約 2.7 mm<外形>

ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」

崩壊懸濁試験結果

品目名	崩壊・懸濁状況
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」	5分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験結果

品目名	通過性
ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」	8Fr.のチューブを通過した。

8Fr. : 8 フレンチ 約 2.7 mm<外形>

2. その他の関連資料

該当資料なし

