

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 2008 に準拠して作成

処方せん医薬品

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

メインテート®錠0.625

メインテート®錠2.5

メインテート®錠5

MAINTATE® Tablets 0.625・Tablets 2.5・Tablets 5

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意-医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	メインテート錠 0.625：1錠中日局 ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有 メインテート錠 2.5：1錠中日局 ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 含有 メインテート錠 5：1錠中日局 ビソプロロールフマル酸塩 5mg 含有
一般名	和名：ビソプロロールフマル酸塩 洋名：Bisoprolol Fumarate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売 年月日	メインテート錠 0.625 製造販売承認年月日：2011年3月24日 薬価基準収載年月日：2011年5月20日 発売年月日：2011年6月3日 メインテート錠 2.5, 錠 5 製造販売承認年月日：1990年9月28日 薬価基準収載年月日：1990年11月22日 発売年月日：1990年11月27日
開発・製造販売（輸 入）・提携・販売会 社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連 絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://medical.mt-pharma.co.jp/

本 IF は 2011 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 8
2. 一般名…………… 8
3. 構造式又は示性式…………… 8
4. 分子式及び分子量…………… 8
5. 化学名(命名法) …… 9
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 9
7. CAS 登録番号…………… 9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 10
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 11
3. 有効成分の確認試験法…………… 11
4. 有効成分の定量法…………… 11

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 12
2. 製剤の組成…………… 12
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 13
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 13
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 14
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 14
7. 溶出性…………… 14
8. 生物学的試験法…………… 14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 14
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 15
11. 力価…………… 15
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 15
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 15
14. その他…………… 15

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 16
2. 用法及び用量…………… 16
3. 臨床成績…………… 18

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 26
2. 薬理作用…………… 26

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 28
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 30
3. 吸収…………… 32
4. 分布…………… 32
5. 代謝…………… 34
6. 排泄…………… 35
7. 透析等による除去率…………… 36

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…………… 38
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 39
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 39
5. 慎重投与内容とその理由…………… 39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 40
7. 相互作用…………… 41
8. 副作用…………… 43
9. 高齢者への投与…………… 55
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 55
11. 小児等への投与…………… 55
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 55
13. 過量投与…………… 56
14. 適用上の注意…………… 56
15. その他の注意…………… 56

16. その他	56
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	57
2. 毒性試験	57

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	59
2. 有効期間又は使用期限	59
3. 貯法・保存条件	59
4. 薬剤取扱い上の注意点	59
5. 承認条件等	59
6. 包装	59
7. 容器の材質	60
8. 同一成分・同効薬	60
9. 国際誕生年月日	60
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60
11. 薬価基準収載年月日	60
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	60
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	60
14. 再審査期間	61
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	61
16. 各種コード	61
17. 保険給付上の注意	61

X I. 文献

1. 引用文献	62
2. その他の参考文献	63

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	64
2. 海外における臨床支援情報	67

X III. 備考

その他の関連資料	70
----------	----

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の Merck KGaA 社において開発された β_1 アンタゴニストで、ドイツの他、世界 90 ヶ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 1982 年より開発を開始し、1990 年 9 月本態性高血圧症、狭心症及び心室性期外収縮の治療薬としてメインテート錠(2.5mg と 5mg)の承認を得た。

8,818 例の使用成績調査を実施し 1996 年 12 月に再審査申請を行った結果、1998 年 3 月に薬事法第 14 条の 2 (承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得られ、「効能又は効果」並びに「用法及び用量」は承認事項のとおり変更はない旨通知された。

従来 β 遮断薬は心不全に対して禁忌とされてきたが、海外大規模臨床試験(CIBIS II¹⁾)の成績等に基づき、1999 年以降、スウェーデン、ドイツ、フランス、イギリス等で慢性心不全に関する効能・効果が承認されている。また、欧米の慢性心不全の治療ガイドラインでは、慢性心不全に用いる β 遮断薬としてカルベジロール、メトプロロールコハク酸塩*とともに本薬の使用が推奨されている。

※：本邦ではメトプロロールは酒石酸塩として承認されており、慢性心不全の効能を有さない。

国内では、2002 年 6 月より日本人慢性心不全患者を対象とした検証的試験としてプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

一方、社団法人日本循環器学会及び日本心不全学会より提出された、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²⁾」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。

これを受け承認事項の一部変更申請を行い、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。

また、検討会議において慢性心不全患者に本薬を適切に投与するために 0.625mg 錠が必要とされたことより、効能追加に先立ち 2011 年 3 月に剤形追加として承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

メインテートは多くの誘導体の中から開発された選択的 β_1 アンタゴニストで、その特徴は 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)のないことである。

- (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) 本態性高血圧症に対して 70%以上の改善率を示した。
- (3) 1 日 1 回投与で 24 時間効果が持続する^{3, 4)}。

(4) β_1 選択性が高い (*in vitro*, *ex vivo*)。

(5) 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⁵⁾)

(6) 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) : 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) : 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) :

<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 (CIBIS II) 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) 重大な副作用として心不全, 完全房室ブロック, 高度徐脈, 洞不全症候群があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

メインテート錠 0.625

メインテート錠 2.5

メインテート錠 5

(2) 洋名：

MAINTATE Tablets 0.625

MAINTATE Tablets 2.5

MAINTATE Tablets 5

(3) 名称の由来：

β -antagonist の Main state (中心的な位置) を占める。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

ビソプロロール fumarate (JAN)

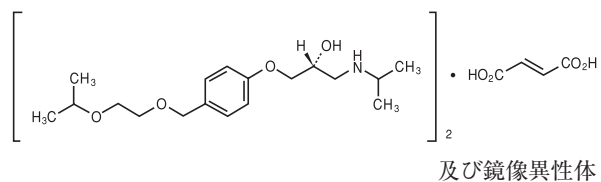
(2) 洋名(命名法)：

Bisoprolol Fumarate (JAN)

(3) ステム：

β アドレナリン受容体拮抗剤：-olol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：766.96

5. 化学名(命名法)

(2*RS*)-1-(4-{[2-(1-Methylethoxy)ethoxy]methyl}phenoxy)-3-[(1-methylethyl) amino]propan-2-ol hemifumarate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : TA-4708

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：

ビス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	溶けやすい
酢酸(100)	1.5	
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	溶けにくい
酢酸エチル	966	
ジエチルエーテル	10000 <	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 <	

(3) 吸湿性：

ビス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：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

旋光度：ビスプロロールは, 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。

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	吸湿により乾燥減量が増加したが,分解は認められなかった。	
	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)が微黄色澄明になったが,その他の試験項目は変化なし。
		25℃, 10,000lx (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, 純度試験, 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

日局「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

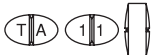


日局「ビソプロロールフマル酸塩」の定量法による。

0.1mol/L 過塩素酸による滴定法(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, 規格及び性状 :

販売名	メインテート錠 0.625	メインテート錠 2.5	メインテート錠 5
剤形	素錠(割線入)		
色調	白色		
外形			
サイズ(mm)	長径 : 7.0 短径 : 4.0 厚さ : 2.35	直径 : 7.0 厚さ : 2.7	直径 : 7.5 厚さ : 2.5
重さ(g)	0.06	0.12	0.14

(2) 製剤の物性 :

該当資料なし

(3) 識別コード :

メインテート錠 0.625 : TA11

メインテート錠 2.5 : TA201

メインテート錠 5 : TA202

(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 :

メインテート錠 0.625 : 1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 0.625mg 含有

メインテート錠 2.5 : 1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg 含有

メインテート錠 5 : 1 錠中ビソプロロールフマル酸塩 5mg 含有

(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

4. 製剤の各種条件下における安定性

<錠 0.625 >

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 2.5 >

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。	
	光	D65 ランプ	PTP	120万 lx・h	変化なし
			ガラス瓶(密栓)	120万 lx・h	変化なし
		無包装	120万 lx・h	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 5 >

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 ヶ月	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 ヶ月	変化なし
苛酷試験	湿度	25℃, 75% RH	PTP	6 ヶ月	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 ヶ月	水分のわずかな増加が認められた。
	光	D65 ランプ	PTP	120 万 lx・h	変化なし
			ガラス瓶(密栓)	120 万 lx・h	変化なし
		無包装	120 万 lx・h	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(物理化学的変化)

該当資料なし

7. 溶出性

<メインテート錠 0.625 >

試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い,パドル法により,毎分 50 回転で試験を行うとき, 30 分間の溶出率は 85%以上である。

<メインテート錠 2.5, 錠 5 >

日局「ビソプロロール fumarate」の溶出性による。すなわち,試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い,パドル法により,毎分 50 回転で試験を行うとき, 30 分間の溶出率は 85%以上である。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「ビソプロロール fumarate」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

日局「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. 治療上注意が必要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

<参考>

効能・効果	錠 0.625	錠 2.5	錠 5
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	○	○	○

○：効能あり ー：効能なし

2. 用法及び用量

(1) 本態性高血圧症(軽症～中等症), 狭心症, 心室性期外収縮

通常, 成人にはビソプロロールフマル酸塩として, 5 mg 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 0.625 mg 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 1.25 mg 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 5 mg 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 ～ 5 mg を経口投与する。なお, 年齢, 症状により, 開始用量は更に低用量に, 増量幅は更に小さくしてもよい。また, 患者の本剤に対する反応性により, 維持量は適宜増減するが, 最高投与量は 1 日 1 回 5mg を超えないこと。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を併用すること。
2. 慢性心不全を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者又は心室性期外収縮のある患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。
3. 慢性心不全の場合
 - 1) 慢性心不全患者に投与する場合には、必ず 1 日 1 回 0.625mg 又は更に低用量から開始し、忍容性を基に患者毎に維持量を設定すること。〔「その他の注意」の項参照〕
 - 2) 本剤の投与初期及び増量時は、心不全の悪化、浮腫、体重増加、めまい、低血圧、徐脈、血糖値の変動及び腎機能の悪化が起こりやすいので、観察を十分に行い、忍容性を確認すること。
 - 3) 本剤の投与初期又は増量時における心不全や体液貯留の悪化(浮腫、体重増加等)を防ぐため、本剤の投与前に体液貯留の治療を十分に行うこと。心不全や体液貯留の悪化(浮腫、体重増加等)がみられ、利尿薬増量で改善がみられない場合には本剤を減量又は中止すること。低血圧、めまいなどの症状がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬や利尿薬の減量により改善しない場合には本剤を減量すること。高度な徐脈を来した場合には、本剤を減量すること。また、これら症状が安定化するまで本剤を増量しないこと。
 - 4) 本剤の投与を急に中止した場合、心不全が一過性に悪化するおそれがあるので、本剤を中止する場合には、急に投与を中止せず、原則として徐々に減量し中止すること。
 - 5) 2 週間以上休薬した後、投与を再開する場合には、「用法・用量」の項に従って、低用量から開始し、段階的に増量すること。

＜解説＞

1. 褐色細胞腫は、副腎髄質細胞あるいは髄外クロム親和性細胞から発生した腫瘍で、カテコールアミンを大量に含有しかつ分泌するものである。すなわち、褐色細胞腫は大量のカテコールアミンによって引き起こされ、症状を示すものである。
未治療の褐色細胞腫に対して β 遮断薬を単独使用すると急激に血圧が上昇する可能性があるので使用しない。必ず α 遮断薬によって初期治療をおこなってから β 遮断薬を追加する。 β 遮断薬による治療開始後も、つねに α 遮断薬を併用する^{a)}。
2. 慢性心不全の患者では、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使用する場合と比べて、低用量から投与開始し、段階的に時間をかけて増量する必要があるため、慢性心不全を合併している患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。
3. 1) 慢性心不全患者を対象とした臨床試験において、承認用法・用量とは異なる用量調節法では、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」においてプラセボに対する優越性は示されなかったことから、承認用法・用量に従って投与開始量及び維持量を設定すること。

- 2) 投与初期及び増量時における観察, 忍容性の確認に注意すること。
- 3) 投与初期及び増量時において, 心不全・体液貯留の悪化(浮腫, 体重増加等), 低血圧, めまい, 高度な徐脈が発現した場合, 適切な処置をすること。
- 4) 本剤を中止する場合, 急に投与を中止すると心不全が一過性に悪化するおそれがあるので, 徐々に減量し中止すること。

長期間投与されていた β 遮断薬を急に中止すると, 離脱症状として狭心症・心筋梗塞, 不整脈などが誘発されることがある。また, 一過性に血圧が上昇する^{a)}。

- 5) 本剤を安全に使用するため, 休薬後, 投与を再開する場合でも投与開始時と同様に, 低用量から開始し段階的に増量すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目) :

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) 臨床効果 :

1) 本態性高血圧症及, 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・労作兼安静)	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(プラセボ対照二重盲検比較試験) ²⁾

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
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>安全性</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。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>追加解析</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>

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 0.625 mg 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 1.25 mg 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 5 mg 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 ~ 5 mg 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。

- 2) 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(プラセボ対照二重盲検比較試験) 1, 2)

項目	内容
目的	(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。 (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)
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 ヶ月以内)に忍容性の確認された最大用量で維持する。
試験対象	<u>主な選択基準</u> <ul style="list-style-type: none"> ・ 対象疾患: 試験開始 3 ヶ月以上前に診断された NYHA III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 ヶ月間 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 ヶ月間状態安定 <u>主な除外基準</u> <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 ヶ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	<u>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。</u> <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。 <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。

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0.625 mg 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1.25 mg 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5 mg 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1.25～5 mg 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。

1) CIBIS II investigators and Committees : Lancet 1999 ; 353 : 9-13

2) 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

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

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⁶⁾。

6) 竹内一秀 他：薬理と治療 1985 ; 13 (10) : 5761-5793

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、5 mg 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0.625 mg 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1.25 mg 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5 mg 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1.25～5 mg 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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

<本態性高血圧症>

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⁷⁾。

7) 蔵本 築 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (3) : 991-1012

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>

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⁸⁾。

8)加藤和三 他：基礎と臨床 1989；23 (6)：2383-2394

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>

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⁹⁾。

9)杉本恒明 他：新薬と臨床 1989；38 (3)：383-394

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>

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¹⁰⁾。

10)加藤和三 他：臨床と研究 1989；66 (7)：2285-2294

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。

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>

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¹¹⁾。

11)蔵本 築 他：基礎と臨床 1989；23 (10)：3916-3935

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>

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¹²⁾。

12)加藤和三 他：基礎と臨床 1989；23 (7)：2705-2716

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>

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¹³⁾。

13)河北成一 他：新薬と臨床 1988；37 (7)：1188-1202

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>

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¹⁴⁾。

14)田口 治 他：循環器科 1989；25 (3)：296-304

<腎機能低下例、肝機能低下例>

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、通常の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¹⁵⁾。

15)Kirch, W. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1987；13 (2)：110-117

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、5 mg 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 0.625 mg 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 1.25 mg 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 5 mg 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 ~ 5 mg 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。

(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：

該当しない

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) 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¹⁶⁾。
- 2) 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¹⁴⁾。

(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)作用を示す。

1) 降圧作用^{17, 18)}

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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³⁾。
- ⑤ 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³⁾。

2) 抗狭心症作用^{18~20)}

- ① 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。

- ② 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。
 - ③ 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。
 - ④ 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¹⁰⁾。
 - ⑤ 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²¹⁾。
- 3) 抗不整脈作用^{22, 23)}
- ① 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。
 - ② 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。
 - ③ 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。
 - ④ 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²⁴⁾。
- 4) 抗心不全作用
- ① 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²⁵⁾。
 - ② 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²⁶⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間：

メインテート錠を、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^{3, 4)}。

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、5mg1日1回投与にて有用性が認められている⁷⁾。

本態性高血圧症患者5例に、本剤5mg1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²⁷⁾。

<参考>外国人のデータ(疾患名不明)

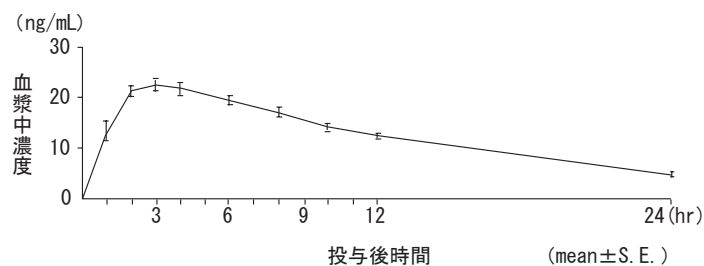
10～100ng/mL^{b)}

(2) 最高血中濃度到達時間：

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²⁸⁾。

(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)
5 mg	3.10 ± 0.41	23.7 ± 1.0	8.59 ± 0.32	365.2 ± 14.7

(Mean ± SE)

2) 肝あるいは腎疾患患者での血中濃度(外国データ)

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¹⁵⁾。

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 ^a (n=11)	重症の 腎障害 ^b (n=3)	急性肝炎 (n=5)	肝硬変 (n=13)
定常状態 での最高 血中濃度 ($\mu\text{g/L}$)	52 \pm 5	74 \pm 5	—	54 \pm 5	62 \pm 5
定常状態 での最低 血中濃度 ($\mu\text{g/L}$)	11 \pm 1	32 \pm 4	—	19 \pm 3	22 \pm 3
全身クリ アランス (L/hr)	14.2 \pm 1.4	7.8 \pm 0.6	5.0 \pm 1.2	11.9 \pm 1.1	10.8 \pm 1.2
半減期 (hr)	10.0 \pm 0.9	18.5 \pm 1.7	24.2 \pm 2.4	12.5 \pm 1	13.5 \pm 1.1

Mean \pm SEM

a : 平均クレアチンクリアランスは 28 \pm 5ml/min

b : クレアチンクリアランスは < 5ml/min

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, 5 mg 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 0.625 mg 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 1.25 mg 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 5 mg 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 ~ 5 mg 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。

(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>外国人でのデータ

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⁵⁾。

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, 5 mg 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0.625 mg 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1.25 mg 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5 mg 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1.25～5 mg 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5 mg 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) コンパートメントモデル:

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⁶⁾。

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,5 mg 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0.625 mg 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1.25 mg 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5 mg 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1.25～5 mg 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5 mg を超えないこと。

(2) 吸収速度定数:

<単回投与時>

$0.99 \pm 0.14 \text{ hr}^{-1}$ (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)²⁸⁾

<連続投与時>

$0.839 \pm 0.689 \text{ hr}^{-1}$ (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)²⁷⁾

(3) バイオアベイラビリティ :

< 単回投与時 >

該当資料なし

< 参考 > 外国人のデータ

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) ⁵⁾

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, 5 mg 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 0.625 mg 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 1.25 mg 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 5 mg 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 ~ 5 mg 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。

< 連続投与時 >

該当資料なし

(4) 消失速度定数 :

< 単回投与時 >

$0.084 \pm 0.004 \text{hr}^{-1}$ (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) ²⁸⁾

< 連続投与時 >

$0.0850 \pm 0.0236 \text{hr}^{-1}$ (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) ²⁷⁾

(5) クリアランス :

< 単回投与時 >

$12.8 \pm 0.5 \text{L/hr}$ (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) ²⁸⁾

< 連続投与時 >

$7.89 \pm 0.7 \text{L/hr}$ (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⁾

(6) 分布容積：

＜単回投与時＞

2.5±0.1L/kg (Mean±SE) ²⁸⁾

＜連続投与時＞

該当資料なし

＜参考＞外国人のデータ

2.93±0.21 (Mean±SEM) ¹⁵⁾

(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 6例, 年齢 23±1歳)

(7) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

＜参考＞外国人のデータ

26～33% (限外ろ過法)(ヒト血清, *in vitro*) ²⁹⁾

3. 吸収

該当資料なし

＜参考＞外国人のデータ

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 0.625mg 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。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性：

該当資料なし

＜参考＞動物のデータ

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 ³⁰⁾。

(2) 血液—胎盤関門通過性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ

妊娠 19～20 日のラットに ^{14}C -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³¹⁾。

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ

分娩後 12～13 日目の授乳ラットに ^{14}C -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³¹⁾。

(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>動物のデータ

ラットに ^{14}C -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。

雄性ラットに ^{14}C -ビソプロロール(1 mg/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.)³⁰⁾

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.
ハーパー腺	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.

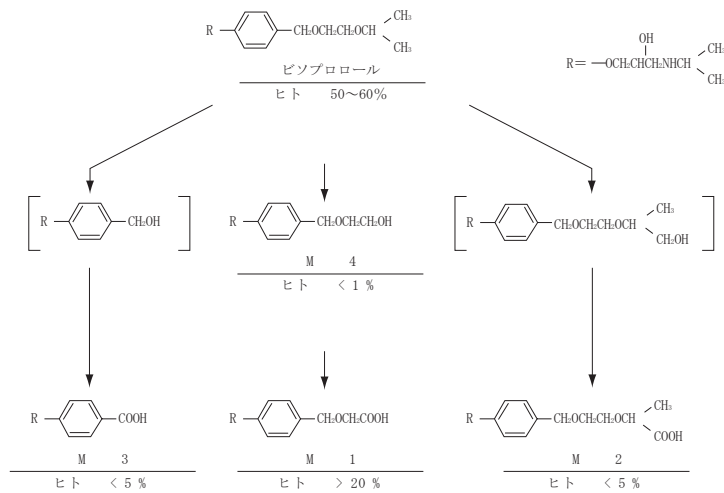
放射能濃度： ^{14}C -ビソプロロール当量で示し、 $1\mu\text{g}$ は 47,508dpm に相当。

N.D.：検出限界以下

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

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⁵⁾。



(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

ビスプロロールは, CYP2D6 と CYP3A4 に代謝される³²⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

ほとんど初回通過効果を受けない(< 10%)⁵⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

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^{33, 34)}。)

(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 :

主として尿中排泄⁵⁾

(2) 排泄率 :

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

健康成人 5 例に, ¹⁴C-ビス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⁵⁾。

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, 成人にはビスプロロールフマル酸塩として, 5 mg 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0.625 mg 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1.25 mg 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5 mg 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1.25～5 mg 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) 排泄速度：

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

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³⁵⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は下記の通りである。

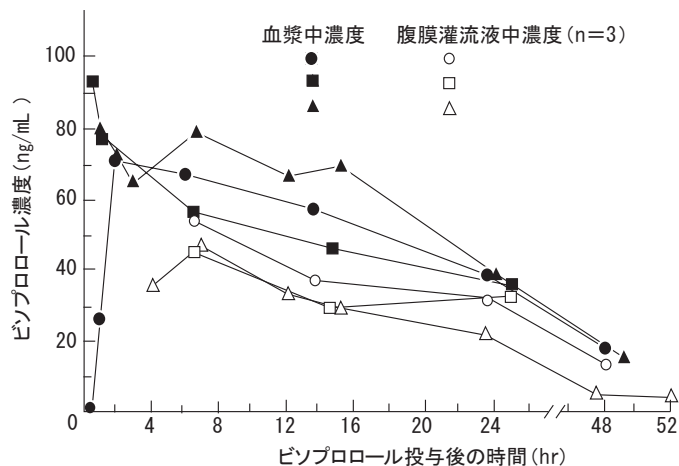
(1) 本態性高血圧症(軽症～中等症)、狭心症、心室性期外収縮

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5 mg 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0.625 mg 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1.25 mg 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5 mg 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1.25～5 mg 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。



(2) 血液透析

該当資料なし

<参考>外国人のデータ

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³⁵⁾。

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, 5 mg 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 0.625 mg 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

1.25 mg 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,

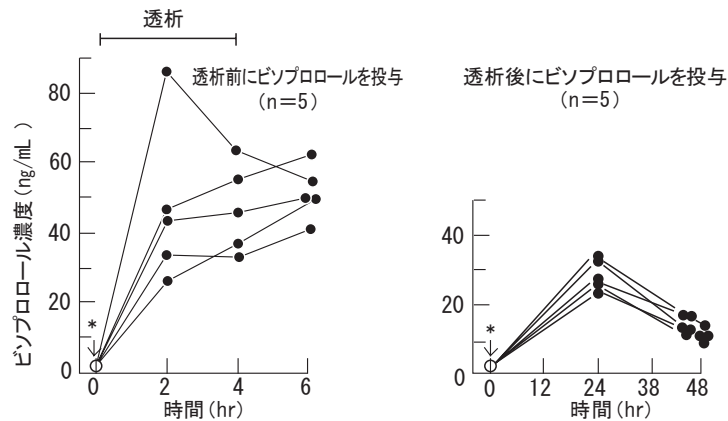
2.5, 3.75 又は 5 mg として必ず段階的に行い, いずれの用量においても, 1 日 1 回経口投

与とする。通常, 維持量として 1 日 1 回 1.25 ～ 5 mg 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。

*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) 慢性心不全患者に使用する場合には、慢性心不全治療の経験が十分にある医師のもとで使用すること。
- 2) 慢性心不全患者に使用する場合には、投与初期及び増量時に症状が悪化することに注意し、慎重に用量調節を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照〕

<解説>

1. 本剤を慢性心不全に使用する場合、低用量から患者の忍容性を確認しながら増量する必要があり、慢性心不全についての十分な経験を持つ医師のもとで使用されることが必要である。
2. 本剤を慢性心不全に使用する場合、投与初期及び増量時に心不全が悪化することがあるので、慎重に用量調節が必要である。
日本人慢性心不全患者を対象とした臨床試験において、本薬を 0.625mg より投与開始し、1.25、2.5、5mg/日と増量する用量調節期に心不全の悪化により入院した症例が本薬群で多かった(本薬群 9/100 例、プラセボ群 2/100 例)。

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1) 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。〕
- 3) 心原性ショックのある患者〔心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 4) 肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 5) 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。〕
- 6) 非代償性の心不全患者〔心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。〕
- 7) 重度の末梢循環障害のある患者(壊疽等)〔末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 8) 未治療の褐色細胞腫の患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- 9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 10) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- 1) 本剤は、刺激伝導系の β 受容体を遮断するので症状を悪化させるおそれがあるため。
- 2) 血液のpH低下により、生体でのカテコラミン反応性は低下し、また心収縮力の抑制等の心血管系に対する直接作用もみられるようになる。したがって本剤の投与により心収縮力の抑制が増強されるおそれがあるため。
- 3) 本剤は、心収縮力抑制作用があるので、原疾患の悪化を防ぐため。
- 4) 右心不全は右室のポンプ機能の低下から、静脈系への血液の滞留が考えられる。本剤の投与により心拍出量が抑制されるので症状が一層悪化するおそれがあるため。
- 5) 極めて重篤な心不全患者であり、本剤の心収縮力抑制作用が、心不全のさらなる悪化を誘発するおそれがあるため。
- 6) 病態が極めて不安定な心不全の急性増悪期であり、本剤の心収縮力抑制作用が、心不全のさらなる悪化を誘発するおそれがあるため。
- 7) 本剤は、末梢血管の拡張抑制作用があるので、原疾患の悪化を防ぐため。
- 8) 未治療の褐色細胞腫の患者に使用すると、急激に血圧が上昇するおそれがあるため(「V.治療に関する項目－2.用法及び用量」の項参照)。
- 9) 動物実験で胎児毒性及び新生児毒性が報告されているため。
- 10) β 遮断剤の一般的な記載事項。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

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

- 6) 徐脈, 房室ブロック (I 度) のある患者
〔心刺激伝導系を抑制し, 症状を悪化させるおそれがある。〕
- 7) 過度に血圧の低い患者
〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕
- 8) 異型狭心症の患者
〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 9) 乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者〔症状を悪化又は誘発させるおそれがある。〕
- 10) 高齢者
〔「高齢者への投与」の項参照〕

<解説>

- 1) 本剤は β_1 選択性 β 遮断剤であるため, 通常用量ではほとんど問題とならないが, 気管支筋にもわずかながら β_1 受容体があるため。
- 2) 本剤は β_1 選択性 β 遮断剤であるため, 通常用量ではほとんど問題とならないが, β_2 受容体作用を介するグリコーゲン分解に拮抗する可能性があるため。
- 3) 甲状腺中毒症患者の症状として, 交感神経系の刺激によって考えられる頻脈が見られるが, β 遮断剤の投与により原疾患の改善が見られない場合でも頻脈等の症状はマスクする。したがって, このような患者への投与に際しては, 甲状腺機能の観察等を行い, 原疾患の悪化に留意する必要があるため。
- 4) 重篤な肝・腎機能障害においては, 血中濃度の上昇のおそれがあるため。
- 5) 本剤は β_1 選択性 β 遮断剤であるため, 通常用量ではほとんど問題にならないが, β_2 受容体作用を介する末梢血管拡張に拮抗する可能性があるため。
- 6) 本剤は心刺激伝導系の β 受容体を遮断するので, 症状を悪化させるおそれがあるため。
- 7) 血圧を更に低下させるおそれがあるため。
- 8) β 遮断薬の投与により, 冠動脈を収縮させるおそれがあるため。
- 9) β 遮断剤の投与により, 乾癬の悪化及び再発の報告があるため⁹⁾。
- 10) 高齢者は, 交感神経系の機能が低下していることもあり, 臨床作用が強くあらわれる場合があるため。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) 投与が長期にわたる場合は, 心機能検査 (脈拍, 血圧, 心電図, X 線等) を定期的に行うこと。徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また, 必要に応じアトロピンを使用すること。なお, 肝機能, 腎機能, 血液像等に注意すること。
- 2) 類似化合物 (プロプラノロール塩酸塩) 使用中の狭心症患者で急に投与を中止したとき, 症状が悪化したり, 心筋梗塞を起こした症例が報告されているので, 休薬を要する場合は徐々に減量し, 観察を十分に行うこと。ま

た、患者に医師の指示なしに服薬を中止しないよう注意すること。狭心症以外の適用、例えば不整脈で投与する場合でも、特に高齢者においては同様の注意をすること。

- 3) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
- 4) 手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。
- 5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者(特に投与初期)には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- 6) 慢性心不全の場合
 - ・ 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。
 - ・ 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。

<解説>

- 1) 本剤は、心拍数減少、心収縮力の抑制、血圧の低下作用があることから、心機能検査を定期的に行うことによつて、投与中の徐脈あるいは過度の血圧低下を早期に発見し、適切な処置をとるため。
- 2) 類似化合物であるプロプラノロール塩酸塩の長期投与により、受容体の up-regulation が生じたため、急な投与中止により交感神経興奮状態が過度に発現し、頻脈や心筋梗塞となった報告があったため。
- 3) 甲状腺中毒症の患者では組織レベルでカテコールアミンが増加している。 β 遮断薬投与により、受容体の up-regulation が生じている可能性があるため、急に投与を中止すると交感神経興奮状態が過度に出現し、頻脈や交感神経興奮症状が発現する可能性があるため。
- 4) 手術時は麻酔により交感神経活性が低下している。 β 遮断剤により活性がさらに低下し、心機能が抑制されることを防ぐため。
- 5) 降圧剤(β 遮断剤)の一般的注意として記載した。
- 6) 本剤を慢性心不全患者に投与する場合、投与初期及び増量時に心不全が悪化する場合があります、入院下で投与することが望ましい。
また、重症の慢性心不全患者では投与初期及び増量時には、必ず入院下で投与すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤(レセルピン等)	過剰の交感神経抑制作用(徐脈, 血圧低下等)があらわれることがある。異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。
血糖降下剤(インスリン製剤, トルブタミド等)	血糖降下作用が増強することがある。また, 低血糖症状(頻脈, 発汗等)をマスクすることがある。血糖値に注意し, 異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β_2 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また, 低血糖時に分泌されるエピネフ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, 血中ノルエピネフリンが上昇する。 β 遮断剤と併用している場合, クロニジンの中止により, α 作用が強調され, より急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズも作用機序から同様な反応が予測される。
クラスI抗不整脈剤(リン酸ジソピラミド, プロカインアミド塩酸塩, アジマリン等)及びクラス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。

<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, トルブタミド等)
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エピネフ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^{e)}。

- 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エピネフ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エピネフ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エピネフリンの作用のうち 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^{f)}。

- クラスI抗不整脈剤(リン酸ジソピラミド, プロカインアミド塩酸塩, アジマリン等)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^{g)}。

- 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^{h)}。

- 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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要:

本態性高血圧症, 狭心症, 心室性期外収縮

臨床試験(承認時まで)：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)：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。

慢性心不全

臨床試験(承認時まで)：

<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(CIBIS II)において、本剤 1.25 ～ 10 mg 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。

(2) 重大な副作用と初期症状：

重大な副作用

心不全(高血圧症等の場合：0.1%未満、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：0.1%未満、慢性心不全の場合：頻度不明)があらわれることがあるので、心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

<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。

(3) その他の副作用：

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<本態性高血圧症, 狭心症, 心室性期外収縮>

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%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, 心房細動, 胸痛	
精神神経系	頭痛・頭重感, めまい, ふらつき	立ちくらみ, 眠気, 不眠, 悪夢	
消化器		悪心, 嘔吐, 胃部不快感, 食欲不振, 下痢	
肝臓	AST(GOT), ALT(GPT)の上昇	ビリルビン, LDH, AI-P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
呼吸器		呼吸困難, 気管支痙攣	
過敏症		発疹, 皮膚そう痒感	
眼			霧視, 涙液分泌減少
その他	倦怠感, 浮腫	脱力感, 気分不快感, 疲労感, 四肢冷感, 悪寒, しびれ感, 血清脂質の上昇, CK(CPK)の上昇	糖尿病増悪

注) 自発報告及び慢性心不全の国内臨床試験でのみみられた副作用は頻度不明とした。

<慢性心不全>

頻度 種類	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
精神神経系	めまい, 立ちくらみ	頭痛・頭重感, ふらつき, 眠気, 不眠	悪夢
消化器		悪心, 食欲不振	嘔吐, 胃部不快感, 下痢
肝臓	AST(GOT), ALT(GPT)の上昇	肝腫大, ビリルビン, LDH, AI-P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	
呼吸器	呼吸困難		気管支痙攣
過敏症		発疹	皮膚そう痒感
眼		霧視	涙液分泌減少
その他	倦怠感, 浮腫, 血清脂質の上昇	脱力感, 気分不快感, 疲労感, 四肢冷感, しびれ感, CK(CPK)の上昇, 糖尿病増悪	悪寒

注) 高血圧症等の国内臨床試験及び市販後調査等でのみみられた主な副作用は頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

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>

	承認時まで	使用成績調査	合計
調査施設数	510	1,047	1,557
調査症例数	969	8,818	9,787
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%)
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%)
口内疼痛	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%)

副作用の種類	例数(%)	例数(%)	例数(%)
肝臓・胆管系障害	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 (0.07%)	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%)
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%)
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%)

副作用の種類	例数(%)	例数(%)	例数(%)
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・出血凝血障害	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：国内臨床試験>

総症例数	100
発現例数(%)	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)
筋骨格系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)

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：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(3.6)	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
炭水化物代謝障害	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)	17(2.0)	40

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :

再審査期間中の層別副作用発現率一覧

<本態性高血圧症(軽症～中等症), 狭心症, 心室性期外収縮>

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%)
	未記載	5	0 (0.00%)
投与前重症度	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 越え～5mg 未満	135	8 (5.93%)
	5mg	7,843	182 (2.32%)
	5mg 越え～	356	4 (1.12%)

患者背景因子		症例数	副作用発現
			症例数(症例率)
一日投与量	不明	24	0 (0.00%)
合併症	合併症あり	4,431	129 (2.91%)
	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%)
	脳動脈の狭塞	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
Ca拮抗剤		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%)	

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌(次の患者には投与しないこと)<抜粋>
 10) 本剤の成分に対し過敏症の患者

その他の副作用<抜粋>

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

<本態性高血圧症(軽症～中等症), 狭心症, 心室性期外収縮>

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		発疹, 皮膚そう痒感	

<慢性心不全>

頻度 種類	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	皮膚そう痒感

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。〔脳梗塞等がおこるおそれがある。〕
- (2) 高齢者では徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれやすいので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。
- (3) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
〔動物実験(ラット)で胎児毒性(致死, 発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告されている。〕
- 2) 投与中は授乳を避けさせること。
〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

症状：

過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙れん等があらわれることがある。しかし、このような症状は副作用としても報告されている。

処置：

過量投与の場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて胃洗浄等により薬剤の除去を行うとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

- 1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用すること。
- 2) 心不全の急性増悪：利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静脈内投与すること。
- 3) 低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
- 4) 気管支痙れん：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。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

15. その他の注意

- 1) β 遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療では効果が得られない場合がある。
- 2) 日本人慢性心不全患者を対象に、承認用法・用量とは異なる用量調節方法（1日1回 0.625, 1.25, 2.5 又は 5 mg 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²⁾。

16. その他

該当資料なし

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¹⁸⁾

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³⁶⁾

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^{17, 18)}

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³⁷⁾ :

LD₅₀ (mg/kg)

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

(2) 反復投与毒性試験^{37~39)} :

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⁴⁰⁾ :

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^{41, 42)}

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⁴³⁾

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³⁷⁾

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

(1) 製剤：処方せん医薬品^{注)}

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目-14.適用上の注意」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

メインテート錠 0.625 : 100錠(10錠×10)

140錠(14錠×10)

500錠(バラ)

メインテート錠 2.5 : 100錠(10錠×10)

500錠(10錠×50)

560錠(14錠×40)

500錠(バラ)

メインテート錠 5 : 100錠(10錠×10)

300錠(10錠×30)

500錠(10錠×50)

560錠(14錠×40)

280錠(14錠×20)(ウイークリーシート 曜日印刷)

500錠(バラ)

7. 容器の材質

<錠 0.625 >

PTP包装：PTP（ポリプロピレン，アルミニウム箔）＋アルミニウム袋（アルミニウムラミネートフィルム）＋紙箱

バラ包装：ポリエチレン瓶，乾燥剤，ポリプロピレンキャップ＋紙箱

<錠 2.5, 錠 5 >

PTP包装：PTP（ポリプロピレン，アルミニウム箔）＋ポリプロピレン袋＋アルミニウム袋（アルミニウムラミネートフィルム）＋紙箱

バラ包装：ガラス瓶，ブリキキャップ＋紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

メインテート錠（東和薬品），メインハーツ錠（日医工）等

同効薬：

アテノロール，メトプロロール等

9. 国際誕生年月日

1986年1月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
メインテート錠 0.625	2011年3月24日	22300AMX00497000
メインテート錠 2.5	1990年9月28日	20200AMZ00948000
メインテート錠 5	1990年9月28日	20200AMZ00949000

11. 薬価基準収載年月日

メインテート錠 0.625：2011年5月20日

メインテート錠 2.5, メインテート錠 5：1990年11月22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

一部変更承認年月日：2011年5月20日

内容：慢性心不全の追加

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

<本態性高血圧症（軽症～中等症），狭心症，心室性期外収縮>

再審査結果公表年月日：平成10年3月12日

内容：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。
(効能・効果, 用法・用量に関する承認事項の変更はなかった。)

14. 再審査期間

<本態性高血圧症(軽症～中等症), 狭心症, 心室性期外収縮>
1990 年 9 月 28 日～1996 年 9 月 27 日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9 桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
メインテート錠 0.625	120680701	2123016F3029	622068001
メインテート錠 2.5	102561301	2123016F1026	612120266
メインテート錠 5	102562001	2123016F2022	612120267

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) CIBIS II investigators and Committees : Lancet 1999 ; 353 : 9-13
- 2) 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
- 3) 池田正男 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (3) : 981-989
- 4) 鈴木 伸 他：基礎と臨床 1992 ; 26 (4) : 1479-1487
- 5) Leopold, G. et al. : J. Clinical. Pharmacol. 1986 ; 26 : 616-621
- 6) 竹内一秀 他：薬理と治療 1985 ; 13 (10) : 5761-5793
- 7) 蔵本 築 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (3) : 991-1012
- 8) 加藤和三 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (6) : 2383-2394
- 9) 杉本恒明 他：新薬と臨牀 1989 ; 38 (3) : 383-394
- 10) 加藤和三 他：臨牀と研究 1989 ; 66 (7) : 2285-2294
- 11) 蔵本 築 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (10) : 3916-3935
- 12) 加藤和三 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (7) : 2705-2716
- 13) 河北成一 他：新薬と臨床 1988 ; 37 (7) : 1188-1202
- 14) 田口 治 他：循環器科 1989 ; 25 (3) : 296-304
- 15) Kirch, W. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1987 ; 13 (2) : 110-117
- 16) Manalan, A. S. et al. : Circ.Res. 1981 ; 49 : 326-336
- 17) Haeusler, G. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986 ; 8 (Suppl. 11) : 2-15
- 18) Harting, J. et al. : Arzneim-Forsch. Drug Res. 1986 ; 36 (1) : 200-208
- 19) Verdouw, P. D. et al. : Eur. Heart J. 1987 ; 8 (Suppl. M) : 71-79
- 20) Sassen, L. M. A. et al. : Br. J. Pharmacol. 1988 ; 95 (2) : 361-370
- 21) 加藤和三 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (6) : 2395-2407
- 22) 池尾富弘 他：薬理と治療 1990 ; 18 (10) : 3797-3802
- 23) 星山正夫 他：薬理と治療 1990 ; 18 (10) : 3783-3796
- 24) 杉本恒明 他：新薬と臨牀 1988 ; 37 (11) : 2033-2045
- 25) Nishio, M. et al. : Eur. J. Heart Fail. 2008 ; 10 : 446-453
- 26) Ichihara S et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006 ; 350 (1) :
105-113
- 27) 鈴木 伸 他：基礎と臨床 1988 ; 22 (16) : 5790-5798
- 28) 野田和夫 他：田辺製薬研究報告 1990 ; 27-33
- 29) Bühring, K. U. et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986 ; 8 (Suppl. 11) : 21-28
- 30) 山田泰弘 他：薬物動態 1989 ; 4 (2) : 149-164
- 31) 山田泰弘 他：薬物動態 1989 ; 4 (2) : 173-185
- 32) Horikiri, Y. 他：J. Pharm. Sci. 1998 ; 87 (3) : 289-294
- 33) 成田 寛 他：薬理と治療 1990 ; 18 (10) : 3803-3814
- 34) 鈴木健彦 他：田辺製薬研究報告 1990 ; 20-26
- 35) Payton, C. D. et al. : Eur. Heart J. 1987 ; 8 (Suppl M) : 15-22

- 36) 渡邊啓文 他：薬理と治療 1990 ; 18 (10) : 3773-3782
- 37) 湯浅啓史 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (6) : 2313-2319
- 38) 湯浅啓史 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (8) : 3042-3073
- 39) 湯浅啓史 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (6) : 2321-2325
- 40) 有行史男 他：基礎と臨床 1989 ; 23 (3) : 768-778
- 41) 渡辺 潔 他：田辺製薬研究報告 1990 ; 1-5
- 42) 渡辺 潔 他：田辺製薬研究報告 1990 : 6-8
- 43) 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) Heng, M.C.Y. et al. : Int. J. Dermatol. 1988 ; 27(9) : 619-627
- 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;48-48
- 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;335-335
- f) 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
- g) 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

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ビソプロロールは、1986年にドイツ Merck KGaA 社が承認を取得して以来、世界 90 カ国以上で発売されている。

国名	ドイツ
会社名	Merck
販売名	・ Concor* ¹ ・ Concor COR* ²
剤形	錠剤
含量	・ 5mg, 10mg* ¹ ・ 1.25mg, 2.5mg, 3.75mg, 5mg, 7.5mg, 10mg* ²
発売年	1986 年
効能・効果	・ 高血圧・狭心症* ¹ ・ 収縮期左心室機能に障害がある安定慢性心不全* ²
用法・用量	<p><高血圧・狭心症>*¹ 通常 1 日 1 回 1 錠(5 mg)である。より軽度の高血圧(拡張期血圧 105mmHg まで)患者については、半錠による治療が適当である。必要な場合には、1 日 2 錠(10 mg)まで増量してもよい。更なる用量の増加は、例外的な症例についてのみ容認される。軽度～中等度の肝又は腎機能障害を有する患者ではいかなる用量の調節も通常は必要とされない。末期腎不全患者(クレアチニンクリアランス< 20mL/min)及び重篤な肝機能障害患者では 1 日 2 錠(10 mg)を超えてはならない。</p> <p><慢性心不全>*² 段階的に用量を決定する必要がある。</p> <p>1.25mg, 1 日 1 回, 1 週間。この用量の忍容性が良好な場合は増量する。</p> <p>2.5mg, 1 日 1 回を更に 1 週間。この用量の忍容性が良好な場合は増量する。</p> <p>3.75mg, 1 日 1 回を更に 1 週間。この用量の忍容性が良好な場合は増量する。</p> <p>5mg, 1 日 1 回をその後 4 週間。この用量の忍容性が良好な場合は増量する。</p> <p>7.5mg, 1 日 1 回をその後 4 週間。この用量の忍容性が良好な場合は増量する。</p> <p>10mg, 1 日 1 回を維持用量とする。</p> <p>推奨最大用量は 10mg である。</p>

*1：高血圧・狭心症が効能の製剤

*2：慢性心不全が効能の製剤

ROTE LISTE 2009 より

国名	フランス
会社名	Merck
販売名	・ Detensiel* ¹ ・ Cardensiel* ²
剤形	錠剤
含量	・ 10mg* ¹ ・ 1.25mg, 2.5mg, 3.75mg, 5mg, 7.5mg, 10mg* ²
発売年	1987 年
効能・効果	・ 高血圧・労作性狭心症* ¹ ・ 左心室収縮機能低下を伴う安定した慢性心不全
用法・用量	<p><高血圧・労作性狭心症> 通常 1 日 1 回 1 錠(10 mg)で朝が良い。重症の時、1 日 20 mg までとする。さらに、利尿剤との併用で相乗効果が期待できる。腎不全患者で軽度～中等度(クレアチンクリアランス\geq20mL/min)の場合は、用量を調節する必要はない。重度(クレアチンクリアランス$<$20mL/min)の場合は、半減期が中等度延長するため、1 日 10 mg を超えてはいけない。場合によっては、2 回に分けること。肝機能不全患者の場合、用量を調節する必要はない。食事はビソプロロールの代謝に影響を与えない。通常 1 日 1 回 10 mg である。必要な場合には、1 日 2 錠(10 mg\times2)まで増量してもよい。</p> <p><慢性心不全> 一定期間の漸増投与が必要である。用量は以下のように徐々に増量する。 最初の 1 週間は 1 日 1 回 1.25mg, 忍容性が良好な場合は以下に増量 次の 1 週間は 1 日 1 回 2.5mg, 忍容性が良好な場合は以下に増量 次の 1 週間は 1 日 1 回 3.75mg, 忍容性が良好な場合は以下に増量 次の 4 週間は 1 日 1 回 5mg, 忍容性が良好な場合は以下に増量 次の 4 週間は 1 日 1 回 7.5mg, 忍容性が良好な場合は以下に増量 維持療法として、1 日 1 回 10mg 最大推奨用量は 1 日 1 回 10mg である。</p>

*1：高血圧・労作性狭心症が効能の製剤

*2：慢性心不全が効能の製剤

VIDAL2009 より

国名	イギリス
会社名	Merck Serono
販売名	・ Emcor* ¹ ・ Cardicor* ²
剤形	錠剤
含量	・ 5mg, 10mg* ¹ ・ 1.25mg, 2.5mg, 3.75mg, 5mg, 7.5mg, 10mg* ²
発売年	1988 年
効能・効果	・ 高血圧・狭心症* ¹ ・ 収縮期心室機能低下(心エコー検査で駆出率 35%以下)を伴う中等度から重度の安定慢性心不全* ²
用法・用量	<p><高血圧・狭心症></p> <p>成人：通常 1 日 1 回 10 mg である。必要な場合には、1 日 20 mg まで増量してもよい。患者によっては、1 日 5 mg が適当な場合がある。末期腎不全患者(クレアチニンクリアランス < 20mL/min)あるいは重篤な肝機能障害患者では毎日の用量は、10 mg を超えてはならない。腎透析患者での例は限られているが、薬物の置き換えの必要はない。</p> <p>高齢者：重篤な腎あるいは肝機能障害がないかぎり、用量の調節の必要はなく、1 日 5 mg が適当である。</p> <p>小児：投与例がないので、投与は勧められない。</p> <p><慢性心不全></p> <p>以下の段階を踏んで徐々に漸増しながら開始する。</p> <p>最初の 1 週間は 1 日 1 回 1.25mg, 忍容性が良好な場合は以下に増量</p> <p>次の 1 週間は 1 日 1 回 2.5mg, 忍容性が良好な場合は以下に増量</p> <p>次の 1 週間は 1 日 1 回 3.75mg, 忍容性が良好な場合は以下に増量</p> <p>次の 4 週間は 1 日 1 回 5mg, 忍容性が良好な場合は以下に増量</p> <p>次の 4 週間は 1 日 1 回 7.5mg, 忍容性が良好な場合は以下に増量</p> <p>維持療法として、1 日 1 回 10mg</p> <p>最大推奨用量は 1 日 1 回 10mg である。</p>

*1：高血圧・狭心症が効能の製剤

*2：慢性心不全が効能の製剤

eMC より (2009 年 7 月改訂)

国名	アメリカ
会社名	Duramed
販売名	Zebeta
剤形	錠剤
含量	5mg, 10mg
発売年	1994年
効能・効果	高血圧
用法・用量	通常の初回用量は1日1回5mgである。患者によっては2.5mgが初回用量として適当なことがある。5mgの降圧効果が不足の場合には、用量を増加して10mgとし、必要な場合には1日1回20mgまで増量してもよい。肝障害(肝炎, 肝硬変)あるいは腎機能不全(クレアチニンクリアランス<40mL/min)の患者では、初回用量を2.5mgとし、注意しながら用量を漸増する。限られたデータであるが、ビソプロロールは透析されないので、透析患者でも薬物の置き換えは不要である。高齢者でも、腎及び肝の機能障害がないかぎり、用量を調節する必要はない。

Drugs@FDA より(2010年11月改訂)

ただし、本邦における効能・効果, 用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

<効能・効果>

- ・本態性高血圧症(軽症～中等症)
- ・狭心症
- ・心室性期外収縮
- ・次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

<用法・用量>

(1) 本態性高血圧症(軽症～中等症), 狭心症, 心室性期外収縮

通常, 成人には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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり, 米FDA, オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】妊婦,産婦,授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
〔動物実験(ラット)で胎児毒性(致死,発育抑制)及び新生児毒性(発育毒性等)が報告されている。〕
- (2) 投与中は授乳を避けさせること。
〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

	分類
FDA:Pregnancy Category	C (2010年11月) * ¹
オーストラリア分類	C (2006年6月) * ²

*1. Drugs@FDA [Zebeta (Duramed), 2010年11月改訂]より

*2. Amendments to the *Prescribing medicines in pregnancy* Booklet, 4th edition, 2006年6月より

参考：分類の概要

FDA：C

Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

オーストラリアの分類：C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり,米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

【使用上の注意】小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

出典	記載内容
米国の添付文書* ¹	PRECAUTIONS <抜粋> Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. DOSAGE AND ADMINISTRATION <抜粋> Pediatric Patients There is no pediatric experience with Zebeta.

出典	記載内容
英国のSPC*2	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration <抜粋></p> <p>Children</p> <p>There is no paediatric experience with bisoprolol, therefore its use cannot be recommended for children.</p>

*1. Drugs@FDA [Zebeta (Duramed), 2010年11月改訂]より

*2. eMC [Emcor(Merch Serono), 2009年7月改訂][Cardicor(Merch Serono), 2010年9月改訂]より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし