

医療用医薬品最新品質情報集（ブルーブック）

2021. 12. 03 第3版（2017. 11. 30 初版）

有効成分	ビソプロロールフマル酸塩		
品目名（製造販売業者） 【後発医薬品】	1	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「サンド」	サンド
	2	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「サワイ」	沢井製薬
	3	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「トーワ」	東和薬品
	4	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「日医工」	日医工
	5	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」	全星薬品工業
	6	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「日新」	日新製薬（山形）
	7	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」	武田テバファーマ
	8	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」	日本ジェネリック
	9	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「サンド」	サンド
	10	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「サワイ」	沢井製薬
	11	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「トーワ」	東和薬品
	12	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「日医工」	日医工
	13	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」	全星薬品工業
	14	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「日新」	日新製薬（山形）
	15	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」	武田テバファーマ
	16	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」	日本ジェネリック
	17	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「サンド」	サンド
	18	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」	全星薬品工業
	19	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「サワイ」	沢井製薬
	20	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」	武田テバファーマ
	21	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「日医工」	日医工
	22	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「日新」	日新製薬（山形）
	23	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「トーワ」	東和薬品
	24	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」	日本ジェネリック
品目名（製造販売業者） 【先発医薬品】	①	メインテート錠 2.5mg	田辺三菱製薬
	②	メインテート錠 5mg	田辺三菱製薬
	③	メインテート錠 0.625mg	田辺三菱製薬
効能・効果	http://www.bbdb.jp		
用法・用量	http://www.bbdb.jp		
添加物	http://www.bbdb.jp		
解離定数 ¹⁾ (20℃)	pKa : 9.31（イソプロピルアミノ基、滴定法）		
溶解度 ¹⁾ (37℃)	pH1.2 : 3.5g/mL pH4.0 : 3.4g/mL pH6.8 : 3.1g/mL 水 : 3.5g/mL		

原薬の安定性 ¹⁾	水	なし
	液性(pH)	pH1.2、37°C、5時間で約10%分解する。
	光	なし
	その他	なし
膜透過性		なし
BCS・Biowaiver option		なし
薬効分類		212 不整脈用剤
規格単位		0.625mg 1錠 2.5mg 1錠 5mg 1錠

【記載データ一覧】

	品目名	製造販売業者	BE	品質 再評価	溶出	検査
1	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「サンド」	サンド	○		No. 2*	○* ⁴⁾
2	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「サワイ」	沢井製薬	○		No. 3	
3	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「トーワ」	東和薬品	○		No. 5	○* ⁴⁾
4	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「日医工」	日医工	○		No. 6	○* ⁴⁾
5	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「ZE」	全星薬品工業	○		No. 9	○* ⁴⁾
6	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「日新」	日新製薬（山形）	○		No. 7	
7	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「テバ」	武田テバファーマ	○		No. 4	
8	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 「JG」	日本ジェネリック	○		No. 8	
9	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「サンド」	サンド	○			○* ⁴⁾
10	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「サワイ」	沢井製薬	○			
11	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「トーワ」	東和薬品	○			○* ⁴⁾
12	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「日医工」	日医工	○			○* ⁴⁾
13	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「ZE」	全星薬品工業	○			○* ⁴⁾
14	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「日新」	日新製薬（山形）	○			○* ⁴⁾
15	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「テバ」	武田テバファーマ	○			○* ⁴⁾
16	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 「JG」	日本ジェネリック	○			
17	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「サンド」	サンド	○			○* ⁵⁾
18	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「ZE」	全星薬品工業	○			○ ⁵⁾
19	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「サワイ」	沢井製薬	○			○ ⁵⁾
20	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「テバ」	武田テバファーマ	○			○ ⁵⁾
21	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「日医工」	日医工	○			○ ⁵⁾
22	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「日新」	日新製薬（山形）	○			○ ⁵⁾
23	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「トーワ」	東和薬品	○			○ ⁵⁾
24	ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg 「JG」	日本ジェネリック	○			

注) 「BE」は、生物学的同等性 (BE) 試験結果を示し、○印がついているものは本情報集にデータを掲載している。【5~8 ページ】

注) 「品質再評価」の項目に○印がついているものは、品質再評価結果通知²⁾が発出されている品目である。空欄となっているものは、品質再評価指定以降に承認された品目等である。なお、参考として、品質再評価の際の先発医薬品の溶出曲線測定例を本情報集に掲載している。【9 ページ】

注) 「溶出」は、ジェネリック医薬品品質情報検討会での溶出試験結果を示し、上記表中に番号の記載があるものは、試験を実施した品目である（上記表中の番号は、本情報集に掲載された溶出試験結果中の番号と対応している。）全品目で空欄となっている場合は、溶出試験未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該試験実施以降に承認された品目等である。【10~11 ページ】

注) 「検査」は、後発医薬品品質確保対策事業検査結果を示し、上記表中に○印がついているものは検査を実施した品目である。全品目で空欄となっている場合は、検査未実施である。一部が空欄となっている場合は、当該検査実施以降に承認された品目等である。【12 ページ】

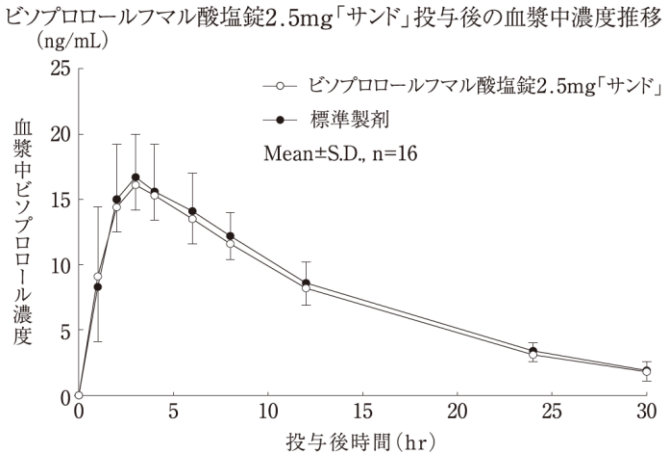
注) 沢井製薬、全星薬品工業及び日新製薬（山形）の錠 2.5mg は、承認時において他社と共同開発されたものである。沢井製薬及び全星薬品工業の錠 5mg は、承認時において共同開発されたものである。サンド、全星薬

品工業、沢井製薬、日医工及び日新製薬（山形）の錠 0.625mg は、承認時において他社と共同開発されたものである（医薬品審査管理課調査による）。

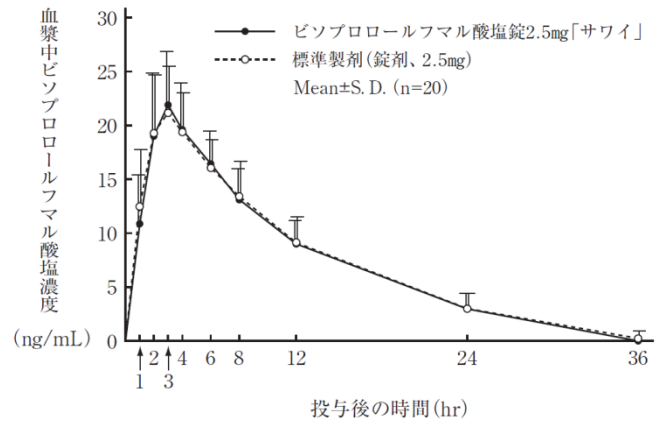
*：旧販売名で記載

【生物学的同等性 (BE) 試験結果】

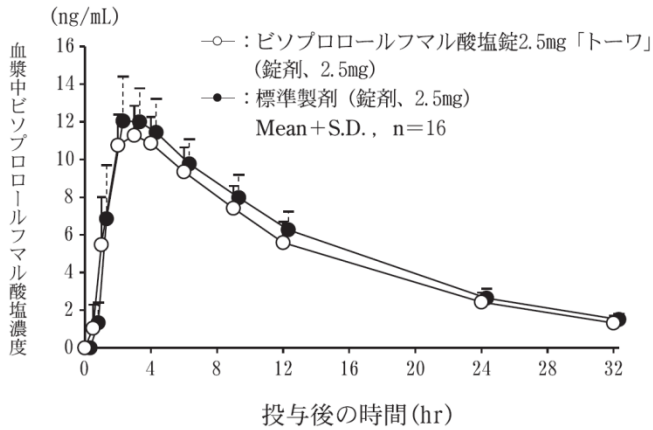
1



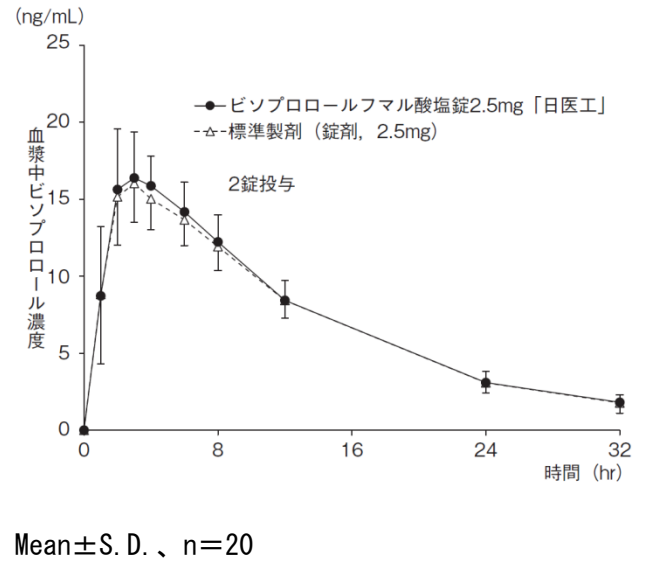
2



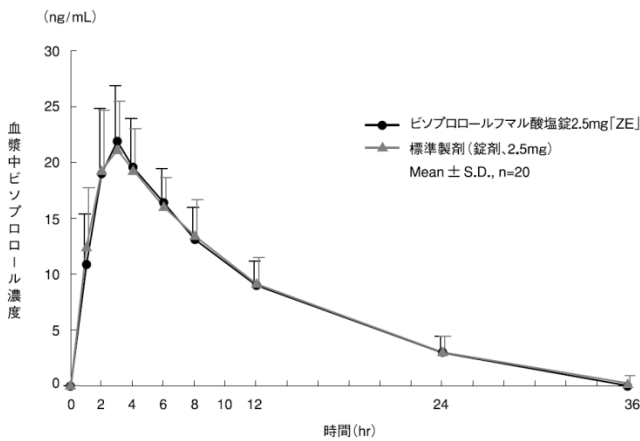
3



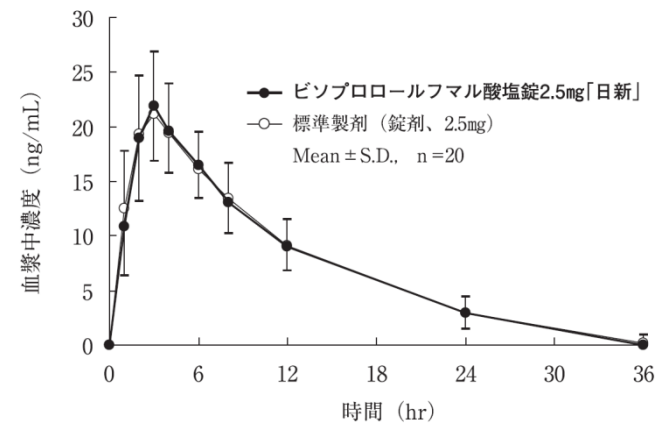
4



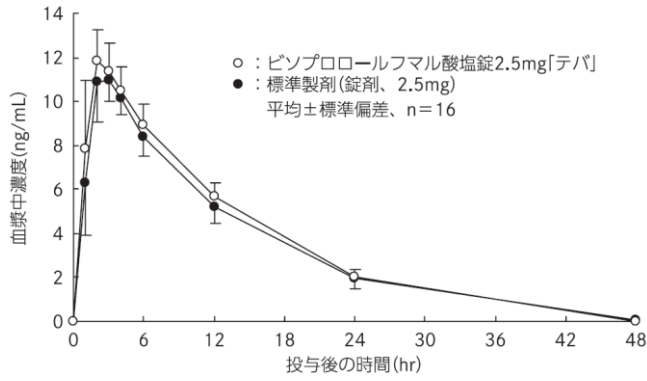
5



6



7

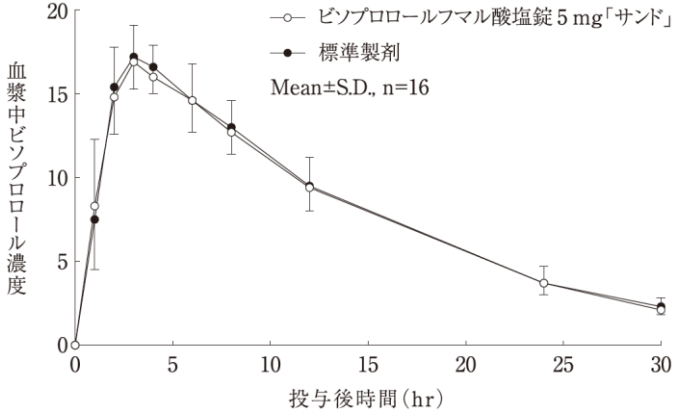


8

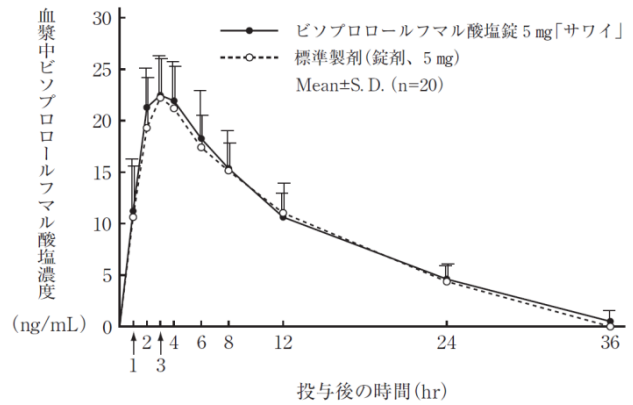
ビソプロロール fumarate 2.5mg「JG」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号 別紙2)」に基づき、ビソプロロール fumarate 5mg「JG」を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

9

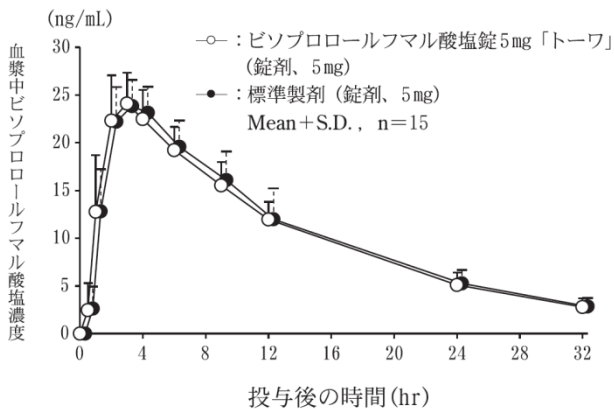
ビソプロロール fumarate 5mg「サンド」投与後の血漿中濃度推移 (ng/mL)



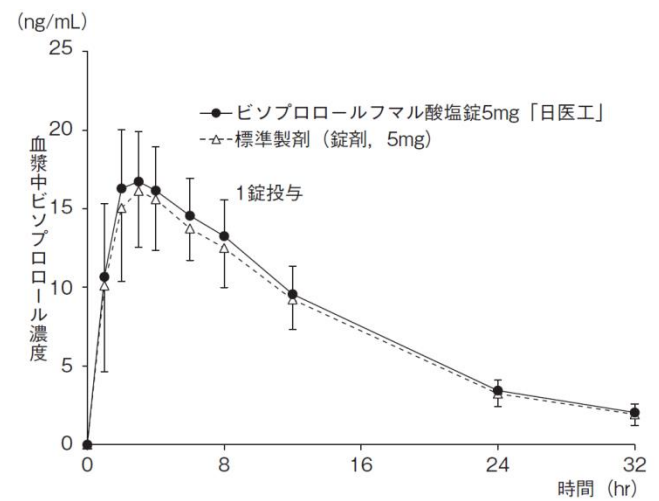
10



11

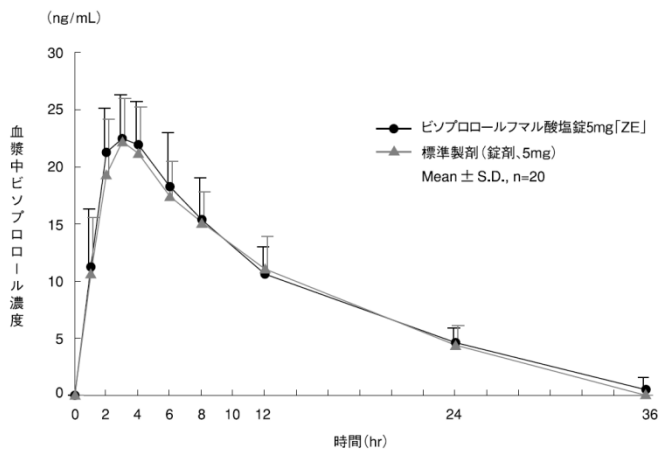


12

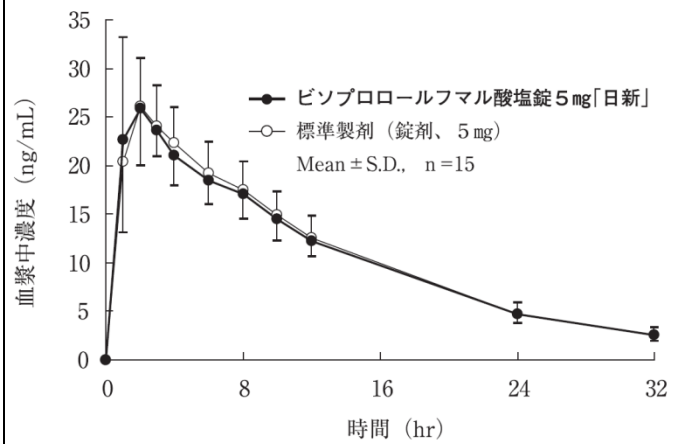


Mean±S.D.、n=20

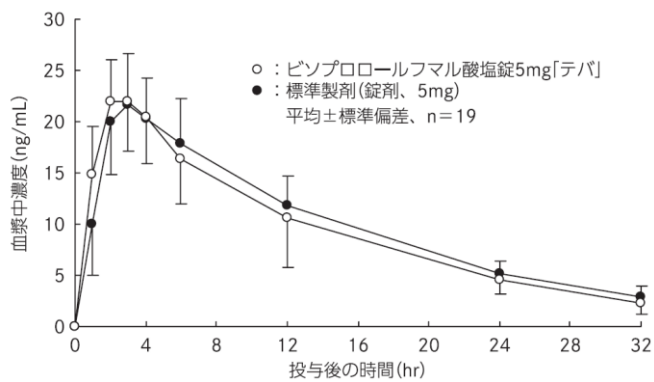
13



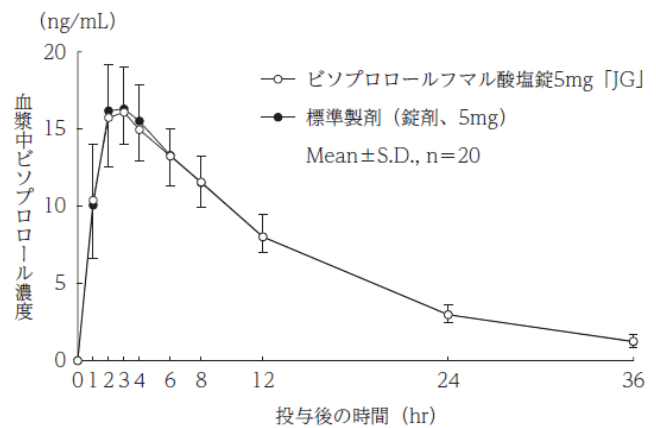
14



15



16



17

ピソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「サンド」は「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18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、標準製剤との溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

18

ピソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「ZE」は、「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18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ピソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

<p>19</p> <p>ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「サワイ」は、「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18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「サワイ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。</p>	<p>20</p> <p>ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「テバ」は、「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)」に基づき、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「テバ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。</p>
<p>21</p> <p>「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18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日医工」は、標準製剤(錠剤、2.5mg)と溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。</p>	<p>22</p> <p>ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「日新」は、「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18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。</p>
<p>23</p> <p>ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「トーワ」は、「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)」に基づき、ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。</p>	<p>24</p> <p>ビソプロロールフマル酸塩錠 0.625mg「JG」は、「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 別紙2)」に基づき、ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg「JG」を標準製剤とした溶出試験の結果、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。</p>

【品質再評価（医療用医薬品品質情報（オレンジブック））】¹⁾

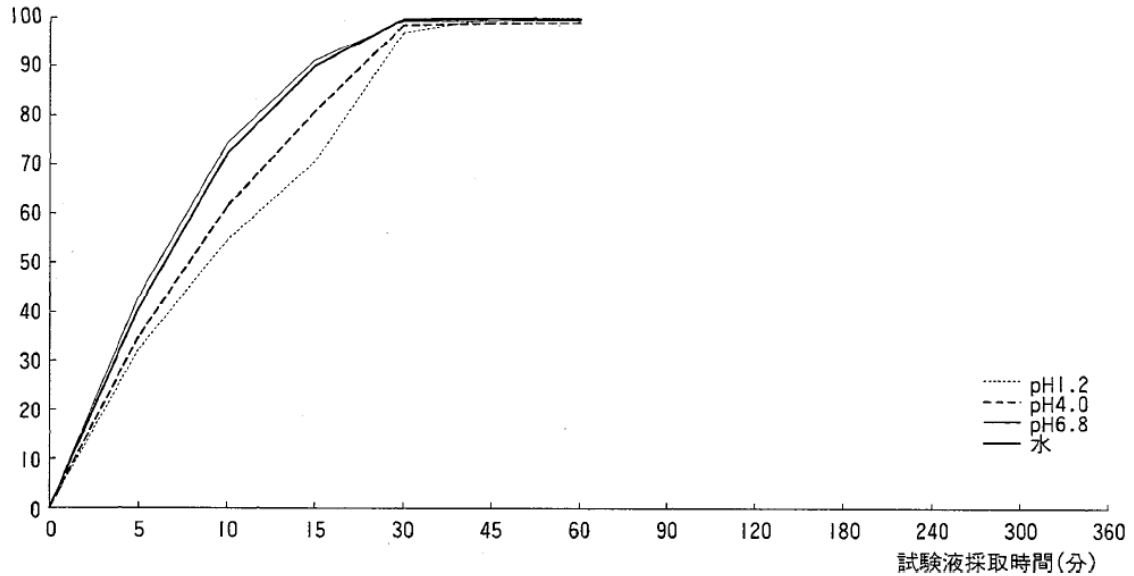
※先発医薬品の溶出曲線測定例を示す。

溶出曲線測定例

フマル酸ビソプロロール錠 2.5 mg

溶出率 (%)

1. 有効成分名：フマル酸ビソプロロール 2. 剤形：錠剤 3. 含量：2.5mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず

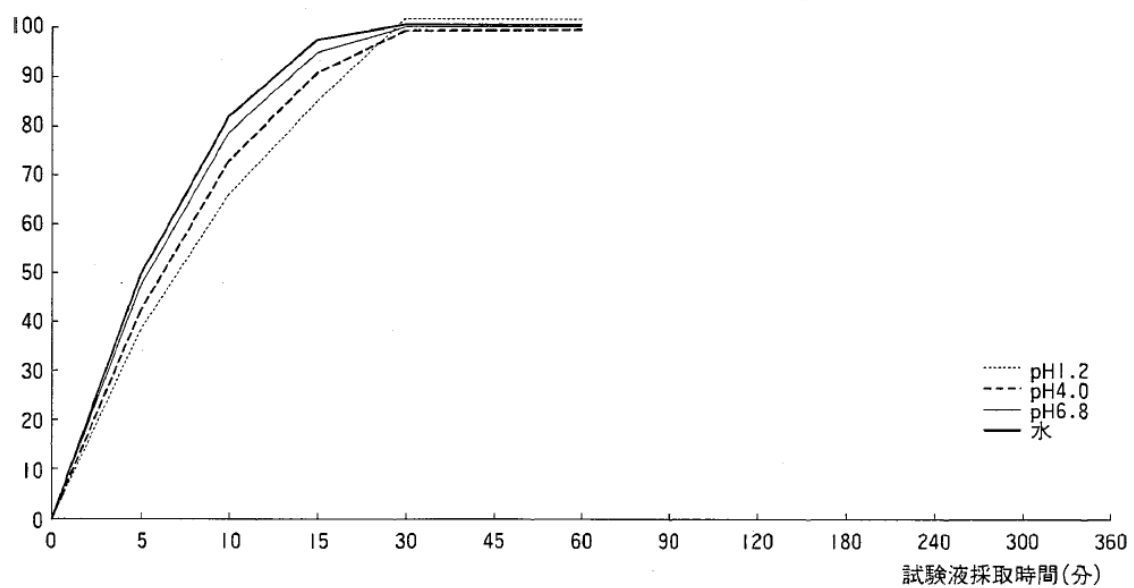


溶出曲線測定例

フマル酸ビソプロロール錠 5 mg

溶出率 (%)

1. 有効成分名：フマル酸ビソプロロール 2. 剤形：錠剤 3. 含量：5 mg
4. 試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水 5. 回転数：50rpm
6. 界面活性剤：使用せず



【溶出試験結果（ジェネリック医薬品品質情報検討会）】³⁾

製剤 No	製品名	製造販売元	ロット番号	使用期限	備考
No. 1	メインテート錠 2.5mg	田辺三菱製薬(株)	C353A	2021.10	先発品
No. 2	ウェルビー錠 2.5mg	サンド(株)	JM053A	2021.12	製品名変更
No. 3	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「サワイ」	沢井製薬(株)	X18Z02	2021.12	
No. 4	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「テバ」	武田テバファーマ(株)	EH0913	2021.08	
No. 5	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「トーフ」	東和薬品(株)	A0595	2021.11	
No. 6	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日医工」	日医工(株)	D02100	2021.10	
No. 7	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「日新」	日新製薬(株)	80021A	2021.08	
No. 8	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「JG」	日本ジェネリック(株)	KX21L10	2021.10	
No. 9	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg「ZE」	全星薬品工業(株)	177B	2022.02	

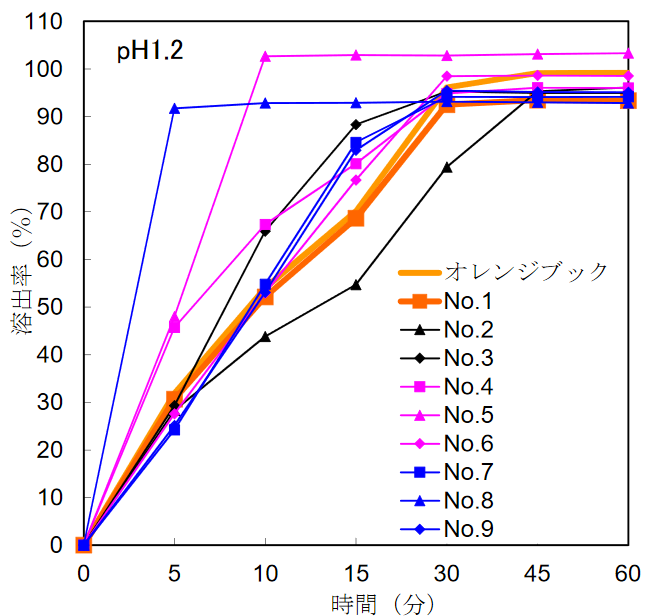


図 13 ビソプロロールフマル酸塩錠の pH1.2 における溶出挙動

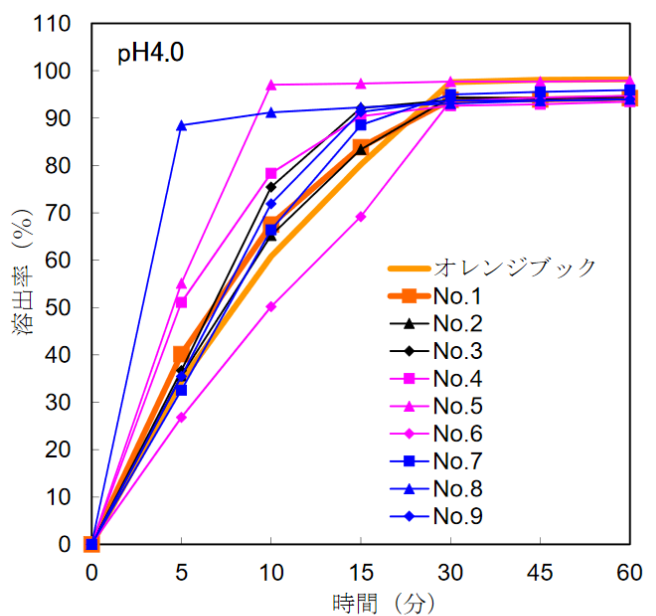


図 14 ビソプロロールフマル酸塩錠の pH4.0 における溶出挙動

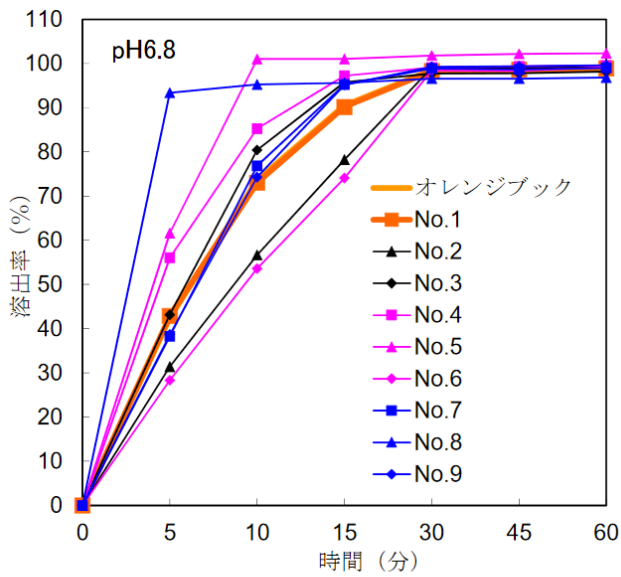


図 15 ビソプロロール fumarate 塩の pH6.8 における溶出挙動

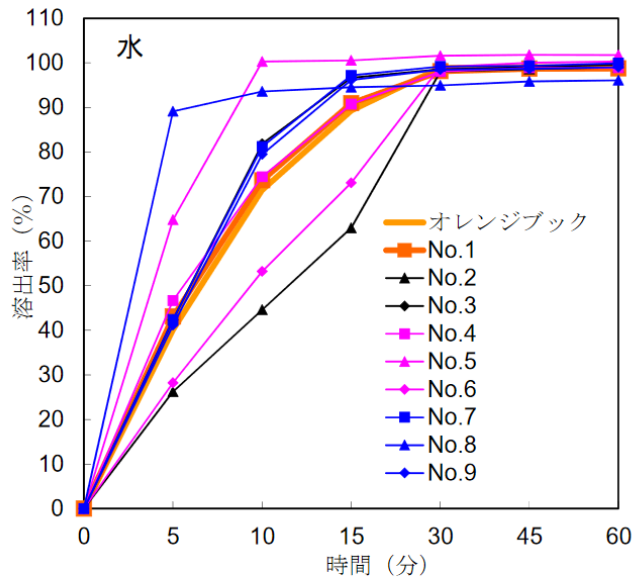


図 16 ビソプロロール fumarate 塩の水における溶出挙動

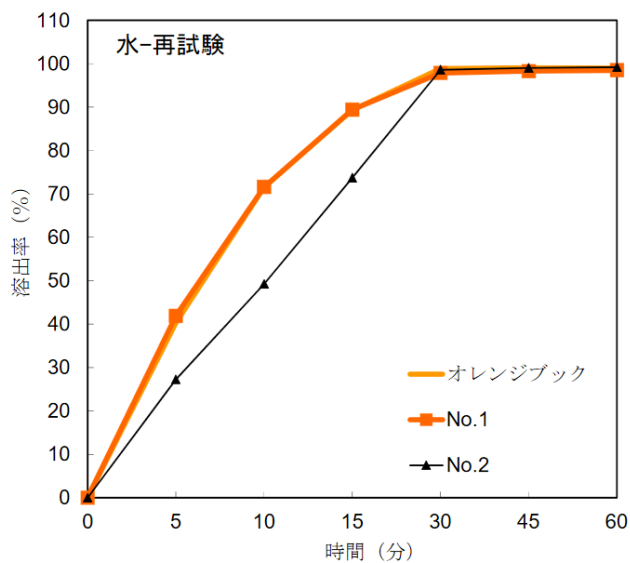


図 17 ビソプロロール fumarate 塩の水における溶出挙動(再試験)

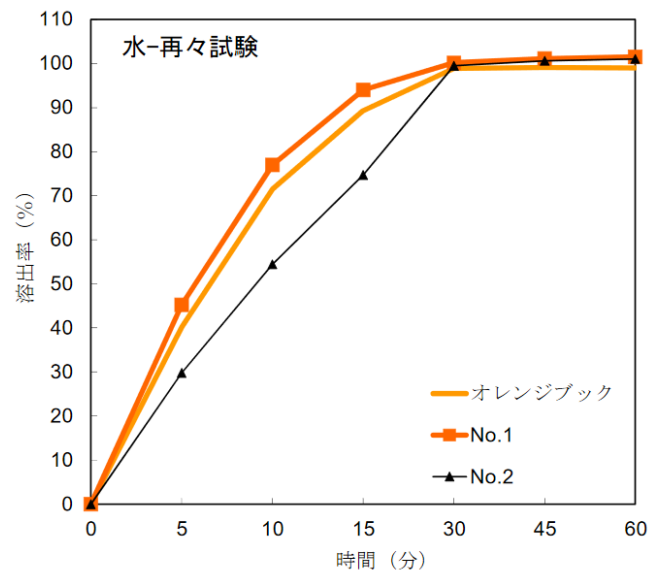


図 18 ビソプロロール fumarate 塩の水における溶出挙動(再々試験)

各試験液における溶出曲線を図 13-18 に示す。公的溶出規格は、pH4.0 の 0.05mol/L 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液を試験液として、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率が 85% 以上であり、全ての製剤が規格に適合していた (図 14)。

溶出挙動の比較では、水を試験液としたとき、製剤 No. 2 の溶出が遅い傾向にあった。1 回目の試験では非類似であったが、製剤試験 WG の内規に従いその後 2 回実施した再試験では類似となったため、最終的に類似と判定した (図 17、18)。その他の製剤はいずれもオレンジブックまたは先発製剤と類似の範囲にあった。

【後発医薬品品質確保対策事業検査結果】

平成 21 年度（溶出試験） 適⁴⁾

平成 29 年度（溶出試験） 適⁵⁾

ビソプロロール fumarate 錠
Bisoprolol Fumarate Tablets

溶出性 〈6.10〉 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、本品の 30 分間の溶出率は 85%以上である。

本品 1 個をとり、試験を開始し、規定された時間に溶出液 20mL 以上をとり、孔径 0.45 μm 以下のメンブランフィルターでろ過する。初めのろ液 10mL を除き、次のろ液 1mL を正確に量り、1mL 中にビソプロロール fumarate 塩 $[(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4]$ 約 0.7 μg を含む液となるように試験液を加えて正確に V' mL とし、試料溶液とする。別に定量用ビソプロロール fumarate 塩を酸化リン(V)を乾燥剤として 80°C で 5 時間減圧乾燥し、その約 14mg を精密に量り、試験液に溶かし、正確に 100mL とする。この液 1mL を正確に量り、試験液を加えて正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 50 μL ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィー 〈2.01〉 により試験を行い、それぞれの液のビソプロロールのピーク面積 A_1 及び A_2 を測定する。

ビソプロロール fumarate 塩 $[(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4]$ の表示量に対する溶出率(%)

$$= M_s \times A_1 / A_2 \times V' / V \times 1 / C \times 9 / 2$$

M_s : 定量用ビソプロロール fumarate 塩の秤取量 (mg)

C : 1 錠中のビソプロロール fumarate 塩 $[(C_{18}H_{31}NO_4)_2 \cdot C_4H_4O_4]$ の表示量 (mg)

試験条件

検出器、カラム、カラム温度及び流量は定量法の試験条件を準用する。

移動相: リン酸二水素カリウム 4.08g を水 1000mL に溶かし、リン酸を加えて pH2.5 に調整する。この液 750mL にアセトニトリル 250mL を加える。

システム適合性

システムの性能: 標準溶液 50 μL につき、上記の条件で操作するとき、ビソプロロールのピークの理論段数及びシンメトリー係数は、それぞれ 3000 段以上、2.0 以下である。

システムの再現性: 標準溶液 50 μL につき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ビソプロロールのピーク面積の相対標準偏差は 2.0% 以下である。

【関連情報】

なし

【引用情報】

- 1) 医療用医薬品品質情報（オレンジブック）（平成 13 年 7 月版、厚生労働省医薬局審査管理課）
- 2) 医療用医薬品再評価結果 平成 13 年度（その 2）について（平成 13 年 7 月 3 日付け医薬発第 715 号、厚生労働省医薬局長通知）
- 3) 第 25 回ジェネリック医薬品品質情報検討会 資料 25-1
- 4) 平成 21 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 22 年 8 月、厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課）
- 5) 平成 29 年度「後発医薬品品質確保対策事業」検査結果報告書（平成 31 年 3 月、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課）
- 6) 第十七改正日本薬局方（平成 28 年 3 月 7 日厚生労働省告示 64 号）