

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

経皮吸収型・ β_1 遮断剤

ビソプロロール・テープ剤

ビソノ[®]テープ[®] 2mgビソノ[®]テープ[®] 4mgビソノ[®]テープ[®] 8mgBisono[®] Tapes 2mg・4mg・8mg

| | |
|-----------------------------|---|
| 剤形 | テープ剤 |
| 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 | ビソノ [®] テープ 2mg：1 枚中ビソプロロール 2mg 含有 ビソノ [®] テープ 4mg：1 枚中ビソプロロール 4mg 含有 ビソノ [®] テープ 8mg：1 枚中ビソプロロール 8mg 含有 |
| 一般名 | 和名：ビソプロロール（JAN） 洋名：Bisoprolol（JAN、r-INN） |
| 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：2mg 2019年1月8日 4mg・8mg 2013年6月28日 薬価基準収載年月日：2mg 2019年5月29日 4mg・8mg 2013年8月27日 販売開始年月日：2mg 2019年6月7日 4mg・8mg 2013年9月10日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：トーアエイヨー株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | トーアエイヨー株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-387-999 受付時間：9時00分～17時00分（土日、祝日、弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://med.toaiyo.co.jp/ |

本 IF は 2025 年 8 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(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（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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 IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を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. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMP の概要…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
2. 一般名…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 11

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…………… 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…………… 29
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 31
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 32
4. 吸収…………… 32
5. 分布…………… 33
6. 代謝…………… 35
7. 排泄…………… 36
8. トランスポーターに関する情報…………… 37
9. 透析等による除去率…………… 37
10. 特定の背景を有する患者…………… 38
11. その他…………… 38

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…………… 39
2. 禁忌内容とその理由…………… 39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 40
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 40
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 41
7. 相互作用…………… 44
8. 副作用…………… 46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 52
10. 過量投与…………… 52
11. 適用上の注意…………… 53
12. その他の注意…………… 54

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 55
2. 毒性試験…………… 55

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 58
2. 有効期間…………… 58
3. 包装状態での貯法…………… 58
4. 取扱い上の注意…………… 58
5. 患者向け資材…………… 58

目 次

| | |
|--------------------------------------|----|
| 6. 同一成分・同効薬 | 58 |
| 7. 国際誕生年月日 | 58 |
| 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 | 58 |
| 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 | 58 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 59 |
| 11. 再審査期間 | 59 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 59 |
| 13. 各種コード | 59 |
| 14. 保険給付上の注意 | 59 |
| X I. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 60 |
| 2. その他の参考文献 | 61 |
| X II. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 62 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 62 |
| X III. 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 | 63 |
| 2. その他の関連資料 | 63 |

略語表

| 略語 | 略語内容 |
|------------------|---|
| ABPM | ambulatory blood pressure monitoring / 24 時間自由行動下血圧測定 |
| Al-P | alkaline phosphatase / アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase / アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | 血中濃度時間曲線下面積 |
| BMI | body mass index / 身体質量指数 |
| BUN | blood urea nitrogen / 尿素窒素 |
| CABG | coronary artery bypass graft / 冠動脈バイパス術 |
| CK | creatinine kinase / クレアチンキナーゼ |
| C _{max} | 最高血中濃度 |
| Cr | creatinine / クレアチニン |
| CRP | C-reactive protein / C-反応性蛋白 |
| CRT | cardiac resynchronization therapy / 心臓再同期療法 |
| DMBA | 7,12-dimethylbenz[a]anthracene / ジメチルベンズアントラセン |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate / 推算糸球体濾過量 |
| γ -GTP | γ -glutamyl transpeptidase / γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ |
| HDL | high density lipoprotein / 高比重リポ蛋白 |
| ICD | implantable cardioverter defibrillator / 植込み型除細動器 |
| ISA | intrinsic sympathomimetic activity / 内因性交感神経刺激作用 |
| LDH | lactate dehydrogenase / 乳酸脱水素酵素 |
| LDL | low density lipoprotein / 低比重リポ蛋白 |
| LVEF | left ventricular ejection fraction / 左室駆出率 |
| NYHA | New York Heart Association / ニューヨーク心臓協会 |
| PTCA | percutaneous transluminal coronary angioplasty / 経皮的冠動脈形成術 |
| SHR | spontaneously hypertensive rat / 高血圧自然発症ラット |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T _{max} | 最高血中濃度に達するまでの時間 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビソノテープは、経口製剤として国内外で広く用いられているビソプロロールフマル酸塩の遊離塩基であるビソプロロールを有効成分とし、本態性高血圧症（軽症～中等症）（4mg、8mg のみ）及び頻脈性心房細動を適応とするテープ剤で、世界初の経皮吸収型・ β_1 遮断剤である。

降圧薬の経皮吸収型製剤を開発するに当たり、比較的経皮吸収性が良好な β 遮断剤を候補とし、 β 遮断剤の中でも大規模臨床試験でのエビデンスが豊富であり、薬物の経皮吸収量と貼付部位の皮膚安全性の面から最も適していると考えられたビソプロロールを選択した。

本剤はトーアエイヨー株式会社と日東電工株式会社が共同開発し、「本態性高血圧症（軽症～中等症）」の効能又は効果で2013年6月に承認を取得、2013年9月に発売した。

更に、心房細動における心拍数調節治療の指針として、副伝導路のない持続性又は永続性心房細動への β 遮断薬の投与が示されていたこと^{※1}等から、慢性（持続性又は永続性）心房細動患者を対象とした国内臨床試験を実施し、「頻脈性心房細動」の効能又は効果と用法及び用量の追加（4mg、8mg）、並びに「頻脈性心房細動」における減量用量に対応するビソノテープ2mgの規格追加について2019年1月に承認を取得した。同時に製剤の改良を目的とした処方変更を行い、承認事項一部変更承認を取得した^{※2}。

使用成績調査及び特定使用成績調査を実施し、2021年9月に再審査申請を行った結果、2022年12月に医薬品、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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

※1 本剤開発時の心房細動治療（薬物）ガイドライン2013年改訂版による。

※2 処方変更前後の製剤で生物学的同等性が認められている¹⁾。

2. 製品の治療学的特性

- (1)本態性高血圧症患者又は頻脈性心房細動患者への適応を有する。（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）
- (2)1日1回24時間貼付することにより、安定した血漿中薬物濃度を持続する。（「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照）
- (3)本態性高血圧症（I度・II度；投与直前の坐位拡張期血圧が95～109mmHg）患者を対象とした臨床試験において24時間にわたり降圧効果が認められた。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (4)慢性（持続性・永続性）心房細動（投与直前の安静時心拍数が80拍/分以上）患者を対象とした臨床試験において24時間にわたり心拍数低下効果が認められた。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (5)本態性高血圧症、頻脈性心房細動の承認時までの臨床試験で認められた主な副作用は、適用部位皮膚炎、適用部位そう痒感、適用部位紅斑等であった。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。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、わが国で初めての経皮吸収型 β_1 遮断剤である。（「IV. 1. 剤形」の項参照）

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料、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料 | 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 |

I. 概要に関する項目

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

ビソノ[®]テープ 2mg

ビソノ[®]テープ 4mg

ビソノ[®]テープ 8mg

(2) 洋名

Bisono[®] Tapes 2mg

Bisono[®] Tapes 4mg

Bisono[®] Tapes 8mg

(3) 名称の由来

「ビソプロロールのテープ剤」に由来している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ビソプロロール（JAN）

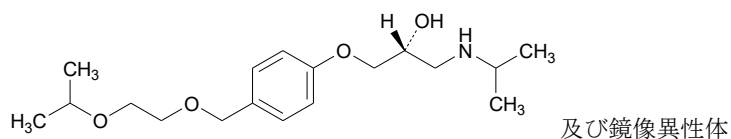
(2) 洋名（命名法）

Bisoprolol（JAN、r-INN）

(3) ステム（stem）

propranolol 系の β -遮断剤：-olol

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₃₁NO₄

分子量：325.44

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（IUPAC）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：TY-0201

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色のろう状の塊又は粉末、若しくは無色澄明の粘稠性のある液である。

(2) 溶解性

アセトニトリル、メタノール、エタノール (95)、エタノール (99.5)、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル又は、ジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、水にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：29℃ (熱分析法 [DSC])

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.62 (2級アミノ基)

(6) 分配係数

Britton-Robinson 緩衝液を用いて、振とう法により分配係数を求めた。(測定温度：25.0℃)

表Ⅲ-1. ビソプロロールの各種 pH における分配係数

| pH | 分配係数 (1-オクタノール/水系) |
|-----|--------------------|
| 3.0 | 0.0130 |
| 5.0 | 0.0714 |
| 7.0 | 0.771 |
| 9.0 | 36.2 |

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品のメタノール溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

pH：本品の水溶液 (1→100) の pH は 11.0 であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験名 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 | |
|----------|---|--------------|--|--------|-------------------------|
| 長期保存試験 | 5℃ 暗所 | 36 ヶ月 | ポリエチレン袋＋ アルミラミネート フィルム袋 (シリカゲル入り) | 規格内 | |
| 加速試験 | 25℃ 60%RH 暗所 | 6 ヶ月 | | 規格内 | |
| 苛酷 試験 | 温度 | 40℃ 75%RH 暗所 | | 6 ヶ月 | 外観変化 不純物の増加 含量の低下 |
| | | 50℃ 75%RH 暗所 | | 6 ヶ月 | 外観変化 不純物の増加 含量の低下 |
| | 湿度 | 5℃ 96%RH 暗所 | | 6 ヶ月 | ガラスシャーレ (開放) |
| 光 | 25℃ D65 蛍光ランプ照射 総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上 | | ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムでカバー) | 不純物の増加 | |

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、強熱残分（苛酷試験を除く）、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- 1)ライネッケ塩による沈殿反応
- 2)紫外可視吸光度測定法
- 3)赤外吸収スペクトル測定法（液膜法）

定量法

液体クロマトグラフィー



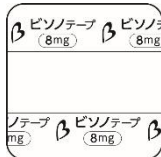

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

テープ剤

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | ビソノテープ 2mg | ビソノテープ 4mg | ビソノテープ 8mg |
|-------|---|---|---|
| 性状・剤形 | 白色半透明の粘着テープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。 | | |
| 大きさ | 30.0mm×30.0mm (面積：8.9cm ²) | 42.5mm×42.5mm (面積：17.9cm ²) | 60.0mm×60.0mm (面積：35.7cm ²) |
| 外形 | (支持体) (ライナー) | (支持体) (ライナー) | (支持体) (ライナー) |
| |  |  |  |
| 断面図 |  <p>— 支持体 — 薬物含有粘着層 — ライナー</p> | | |

(3) 識別コード

| 販売名 | 識別コード | 表示部位 |
|------------|---|----------|
| ビソノテープ 2mg |  643 | アルミ袋、個装箱 |
| ビソノテープ 4mg |  642 | アルミ袋、個装箱 |
| ビソノテープ 8mg |  641 | アルミ袋、個装箱 |

支持体に製品名を表示している。(「IV. 1. (2)製剤の外観及び性状」の項参照)

(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

| 販売名 | 有効成分（1枚中） | 添加剤 |
|------------|-------------|---|
| ビソノテープ 2mg | ビソプロロール 2mg | アクリル酸 2-エチルヘキシル・1-ビニル-2-ピロリドン・N- (2-ヒドロキシエチル) アクリルアミド共重合体溶液、メタクリル酸ブチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ミリスチン酸イソプロピル |
| ビソノテープ 4mg | ビソプロロール 4mg | |
| ビソノテープ 8mg | ビソプロロール 8mg | |

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

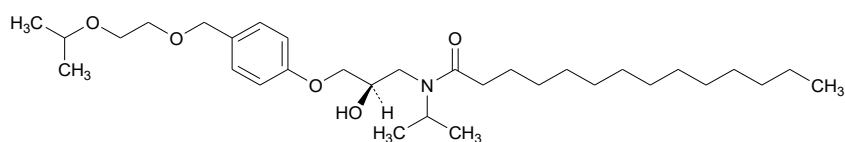
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

N-ミリスチルピソプロロール [分解生成物]



6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験名 | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------|----|---|-------|------|--|
| 長期保存試験 | | 25℃ 60%RH 暗所 | 36 ヶ月 | アルミ袋 | 規格内 |
| 加速試験 | | 40℃ 75%RH 暗所 | 6 ヶ月 | | 規格内 |
| 苛酷試験 | 温度 | 50℃ 暗所 | 3 ヶ月 | | 規格内 |
| | 湿度 | 25℃ 90%RH 暗所 | 1 ヶ月 | 無包装 | ミリスチン酸イソプロピルの低下 |
| | 光 | 25℃ 60%RH D65 蛍光ランプ照射 総照度 120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上 | | | 類縁物質の増加 ^{注1)} ミリスチン酸イソプロピルの低下 ^{注2)} |

試験項目：性状、確認試験（苛酷試験を除く）、純度試験、形状試験、粘着力試験、放出試験、ミリスチン酸イソプロピル、含量

注1) 4mg は 60 万 lx・hr 照射時点で、2mg 及び 8mg は 120 万 lx・hr 照射時点で類縁物質の増加が認められた。

注2) 2mg 及び 4mg は 60 万 lx・hr 照射時点で、8mg は 120 万 lx・hr 照射時点でミリスチン酸イソプロピルの低下が認められた。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方一般試験法の皮膚に適用する製剤の放出試験法 シリンダー法による。

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

〈ビソノテープ 2mg〉

70 枚 [(1 枚×7) ×10]

〈ビソノテープ 4mg〉

70 枚 [(1 枚×7) ×10]

〈ビソノテープ 8mg〉

70 枚 [(1 枚×7) ×10]

患者用説明書を封入（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミ袋：ポリエチレンテレフタレート、アルミニウム

バンディング：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

○本態性高血圧症（軽症～中等症）

○頻脈性心房細動

（参考）

| 効能又は効果 | ビソノテープ 2mg | ビソノテープ 4mg | ビソノテープ 8mg |
|---------------------|------------|------------|------------|
| 本態性高血圧症 （軽症～中等症） | — | ○ | ○ |
| 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）〉

通常、成人にはビソプロロールとして 8mg を 1 日 1 回、胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後 24 時間ごとに貼りかえる。

なお、年齢、症状により 1 日 1 回 4mg から投与を開始し、1 日最大投与量は 8mg とする。

〈頻脈性心房細動〉

通常、成人にはビソプロロールとして 1 日 1 回 4mg から投与開始し、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 8mg に増量する。本剤は胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後 24 時間ごとに貼りかえる。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 8mg とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の本態性高血圧症に対する有効性を検討したプラセボ対照用量探索試験（231 試験）^{2), 3)}の結果から、本剤は 2～8mg の用量範囲で、プラセボと比べて有意な血圧低下及び脈拍数減少を示し、その効果は用量依存的であった。プラセボとの差が顕著な 4mg 以上が臨床用量と考えられ、8mg が最も有効であると考えられた。

検証試験（311 試験）^{4), 5)}の結果から、本剤 8mg の降圧効果はプラセボに比べて優れており、ビソプロロールフマル酸塩の承認用量 5mg と同等であった。

6 ヶ月長期投与試験（321 試験）⁶⁾、1 年長期投与試験（331 試験）⁷⁾の結果から、本剤 4 又は 8mg の 1 日 1 回の単独又はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬との併用投与は長期にわたり降圧効果を示した。

なお、16mg は用量探索試験（211 試験）⁸⁾で忍容性が確認されたが、8mg から 16mg に増量することで、脈拍数の減少と貼付面積が増えることに伴う適用部位の有害事象の発現によって投与中止に至ることが懸念された。したがって、211 試験以降の臨床試験では、16mg の投与量は設定しなかった。

以上より、本剤を 1 日 1 回投与したとき 4mg 以上で臨床的に有用な降圧効果を示し、8mg が最も有用であると考えられたことから、本剤の有効用量として 4 及び 8mg を設定することが妥当であると考えた。

V. 治療に関する項目

貼付部位については、臨床使用上、貼付が想定される部位として「胸部、背部及び上腕部」を設定した。

健康被験者を対象として、本剤 8mg を胸部、背部及び上腕部に貼付したときの血漿中ビソプロロール濃度はほぼ同様の推移を示し、薬物動態パラメータも貼付部位の違いにより、大きく異なることはなかった (169 試験)⁹⁾。また、安全性及び皮膚刺激性において貼付部位の違いによる一定の傾向は認められず、本剤を胸部、背部又は上腕部のいずれの部位に適用しても安全性に問題はなく、これら 3 部位への臨床使用は可能と考えた。

頻脈性心房細動の検証試験 (344 試験)^{10)、11)}では、本剤 4mg 群は経口製剤 2.5mg 群、本剤 8mg 群は経口製剤 5mg 群に対して非劣性が検証された。また、本剤 4mg から 8mg への増量効果が確認され、本剤群の増量効果は経口製剤と同程度であった。

長期投与試験 (354 試験)¹²⁾では、4mg から投与を開始し、最終投与時用量別での症例数は 2、4 及び 8mg でそれぞれ 7、76 及び 51 例であった。安静時心拍数は、投与 2 週後より低下がみられ、それ以降投与 52 週まで治療前値と比べて有意に低下した。

以上より、本剤 4mg は経口製剤 2.5mg と同等の心拍数低下効果を有し、4mg で十分な心拍数低下効果が得られ、心拍数がコントロールされた症例が存在したことから、4mg を開始用量とすることは妥当であると考えた。また、本剤 8mg は経口製剤 5mg と同等の心拍数低下効果を有し、効果不十分な場合には 8mg に増量することは妥当であると考えた。更に、4mg で心拍数が下がりすぎることが懸念される場合には、2mg へ減量することで心拍数を調節できることが示され、症例によっては 2mg から投与を開始することが妥当であると考えられた。

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

- 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、9.1.11 参照]
- 7.2 頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症の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 4mg 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。

(解説)

- 7.1 褐色細胞腫・パラガングリオーマは副腎髄質又は傍神経節のクロム親和性細胞から発生するカテコールアミン産生腫瘍で、前者を褐色細胞腫、後者をパラガングリオーマ、総称して褐色細胞腫・パラガングリオーマと呼ぶ。高血圧、動悸、頻脈など、多彩な臨床症状を示す。未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマに対して β 遮断剤を単剤使用すると急激に血圧が上昇する可能性があることから、必ず α 遮断剤による初期治療を行ってから β 遮断剤を追加し、 β 遮断剤による治療開始後も、常に α 遮断剤を併用することとされている¹³⁾。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 本態性高血圧症承認時評価資料（2013年6月承認）

| 分類 | 試験番号 | 試験の目的 | 対象 |
|---------------|--------|--|----------------------|
| 第Ⅰ相 生物薬剤学 | 119 試験 | 2種類の候補処方製剤の安全性及び薬物動態の検討 | 健康被験者 |
| | 539 試験 | 薬物動態の検討 | 健康被験者 |
| | 159 試験 | 本剤 8mg とビソプロロールフマル酸塩錠 5mg の薬物動態及び安全性の検討 | 健康被験者 |
| | 169 試験 | 貼付部位の違いによる安全性及び薬物動態の検討 | 健康被験者 |
| 第Ⅰ相 臨床薬物動態 | 129 試験 | 単回投与における安全性、忍容性及び薬物動態の検討 | 健康被験者 |
| | 149 試験 | 反復投与における安全性、忍容性及び薬物動態の検討 | 健康被験者 |
| 臨床薬理試験 | 519 試験 | 本剤 8mg の健康高齢者及び健康非高齢者における薬物動態及び安全性の検討、健康非高齢者における本剤 8mg とビソプロロールフマル酸塩錠 5mg の薬物動態の検討 | 健康高齢者、 健康非高齢者 |
| | 522 試験 | 腎機能障害を伴う高血圧症患者の薬物動態及び安全性の検討 | 高血圧症患者 |
| その他 | 139 試験 | 皮膚刺激性及び光毒性の検討 | 健康被験者 |
| 第Ⅱ相 | 211 試験 | 4、8 及び 16mg の用量反応を探索的に検討 | 本態性高血圧症患者 (Ⅰ度・Ⅱ度) |
| | 221 試験 | 24 時間自由行動下血圧測定による降圧効果の検討 | 本態性高血圧症患者 (Ⅰ度・Ⅱ度) |
| | 231 試験 | 2、4 及び 8mg の用量反応を探索的に検討 | 本態性高血圧症患者 (Ⅰ度・Ⅱ度) |
| 第Ⅲ相 | 311 試験 | ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg に対する非劣性の検証 | 本態性高血圧症患者 (Ⅰ度・Ⅱ度) |
| | 321 試験 | 24 週間投与したときの安全性及び有効性の検討 | 本態性高血圧症患者 (Ⅰ度・Ⅱ度) |
| | 331 試験 | 52 週間投与したときの安全性及び有効性の検討 | 本態性高血圧症患者 (Ⅰ度・Ⅱ度) |

2) 頻脈性心房細動効能・効果追加時、処方変更時評価資料（2019年1月承認）

| 分類 | 試験番号 | 試験の目的 | 対象 |
|--------|--------|--------------------------------------|--------------------|
| 生物薬剤学 | 639 試験 | 処方変更前後の製剤の生物学的同等性の検証 | 健康被験者 |
| 臨床薬物動態 | 549 試験 | 本剤 1、2 又は 4mg を 7 日間反復投与したときの薬物動態の検討 | 健康被験者 |
| その他 | 619 試験 | 皮膚安全性の検討 | 健康被験者 |
| 第Ⅲ相 | 344 試験 | ビソプロロールフマル酸塩経口製剤に対する非劣性の検証 | 慢性（持続性又は永続性）心房細動患者 |
| | 354 試験 | 1 年間投与したときの安全性及び有効性の検討 | 慢性（持続性又は永続性）心房細動患者 |

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験 (129 試験)

健康成人男子 12 例に本剤 4、8、12 及び 16mg を単回投与 (24 時間貼付) したときの、安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。

治験薬との関連性が否定できない有害事象として軽度の頭痛が 8mg 投与において認められたが、速やかに回復し、12 及び 16mg 投与では認められなかった。その他、問題となる有害事象及び皮膚刺激性は認められなかったことから、16mg までの単回投与では、安全性及び忍容性に問題はないと判断された。

C_{max} 及び AUC が投与量にほぼ比例して増加したことから、4~16mg の範囲において薬物動態に線形性が認められた¹⁴⁾。

注) 本剤の承認された 1 日用量は、本態性高血圧症 (軽症~中等症) 8mg、頻脈性心房細動 4mg である。なお、1 日最大投与量は 8mg である。

2) 反復投与試験 (149 試験)

健康成人男子 15 例を対象に、本剤 8 及び 16mg を 7 日間反復投与 (1 日 1 回 24 時間貼付) したときの安全性、忍容性及び薬物動態についてプラセボを用いた単盲検法にて検討した。

安全性について臨床上問題となる有害事象は発現せず、忍容性は良好であると考えられた。また、反復投与により皮膚刺激が悪化する傾向は認められなかった。

本剤の 8 及び 16mg の反復投与は、投与 4 日以降の血漿中薬物濃度のトラフ値は一定であり、定常状態に達したと推定された¹⁵⁾。

注) 本剤の承認された 1 日用量は、本態性高血圧症 (軽症~中等症) 8mg、頻脈性心房細動 4mg である。なお、1 日最大投与量は 8mg である。

(3) 用量反応探索試験

〈本態性高血圧症〉

用量探索試験 (211 試験)

本態性高血圧症 (I 度・II 度) 患者 51 例を対象として、本剤 4、8 又は 16mg を 1 日 1 回 6 週間投与したときの、降圧効果及び安全性を検討した。治療前値と比較して有意な降圧効果が認められたが、用量反応関係は示されなかった。

安全性については、貼付部位の有害事象が散見されたものの、問題となる副作用は認められなかった⁸⁾。

| | |
|--------|--|
| 目的 | 本態性高血圧症 (I 度・II 度) 患者を対象として、本剤 4、8 又は 16mg を 1 日 1 回 6 週間投与したときの、降圧効果及び安全性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検並行試験 |
| 対象 | 本態性高血圧症 (I 度・II 度) 患者 |
| 主な選択基準 | 1) 観察期用薬剤投与 2 及び 4 週後に測定した坐位血圧測定値がいずれも収縮期血圧 140~179mmHg、かつ拡張期血圧 90~109mmHg である患者 2) 観察期用薬剤投与 2 及び 4 週後に測定した坐位血圧測定値の変動が収縮期血圧 20mmHg 以下、かつ拡張期血圧 10mmHg 以下である患者 3) 20 歳以上 74 歳以下の患者 等 |

V. 治療に関する項目

| 主な除外基準 | <p>1) 二次性高血圧症が疑われる患者（腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、血管性（脈管性）高血圧症、薬剤誘発性高血圧症等）又は悪性高血圧症を合併している患者</p> <p>2) 重症高血圧症を有する患者（坐位収縮期血圧 180mmHg 以上又は坐位拡張期血圧 110mmHg 以上）</p> <p>3) 観察期用薬剤投与 2 又は 4 週後に測定した坐位脈拍数測定値が 60 拍/分未満の患者 等</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|------------|------------|------------|-------|--------|-----------------|--|---------|---------|---------|-----|------|-----------|------------|-----------|----------|------------|------------|------------|-----|------------|-----------|------------|-----|------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|-----|-----------|-----------|------------|
| 例数 | 51 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治療法 | <p>観察期（28 日間）： 本剤のプラセボを 1 日 1 回貼付する。</p> <p>治療期（41 日間）： [4mg 群] 本剤 4mg を 1 日 1 回 1 枚、胸部、背部又は上腕部に朝貼付する。 [8mg 群] 本剤 8mg を 1 日 1 回 1 枚、胸部、背部又は上腕部に朝貼付する。 [16mg 群] 本剤 8mg を最初の 2 週間は 1 日 1 回 1 枚、その後 4 週間は 1 日 1 回 2 枚、胸部、背部又は上腕部に朝貼付する。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | <p>1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トラフ時の坐位拡張期血圧の変化値 ・トラフ時の坐位収縮期血圧の変化値 <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トラフ時の坐位脈拍数の変化値 等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>有効性</p> <p>いずれの投与群においても、治療期 6 週後のトラフ時の坐位収縮期血圧及び坐位拡張期血圧は、治療前値からの有意な降圧効果を示したものの、8mg 群の降圧効果の程度が他の 2 群よりも小さく、4mg 群と 16mg 群は同程度の降圧効果を示した。一方で、脈拍数に関しては、治療期 6 週間においては 8mg 群及び 16mg 群の脈拍数の治療前値からの差はいずれも 15 拍/分程度であり、4mg 群は他の 2 群よりも脈拍数減少効果の程度が小さかった。</p> <p>1) トラフ時坐位収縮期血圧及び拡張期血圧の変化値 (mmHg)</p> <table border="1" data-bbox="424 1323 1414 1697"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>4mg 群</th> <th>8mg 群</th> <th>16mg 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">n^{a)}</td> <td>17 (15)</td> <td>17 (17)</td> <td>17 (15)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">収縮期</td> <td>治療前値</td> <td>152.8±8.5</td> <td>149.9±11.0</td> <td>150.4±9.3</td> </tr> <tr> <td>治療期 6 週後</td> <td>137.5±11.7</td> <td>140.2±15.2</td> <td>134.7±16.8</td> </tr> <tr> <td>変化値</td> <td>-16.4±11.8</td> <td>-9.8±12.6</td> <td>-15.1±17.2</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">拡張期</td> <td>治療前値</td> <td>99.4±5.3</td> <td>98.1±5.5</td> <td>99.4±4.0</td> </tr> <tr> <td>治療期 6 週後</td> <td>88.8±9.0</td> <td>89.6±12.0</td> <td>87.0±8.9</td> </tr> <tr> <td>変化値</td> <td>-10.9±8.5</td> <td>-8.5±10.6</td> <td>-12.4±11.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) カッコ内は治療期 6 週後及び変化値の解析対象例数 (平均値±標準偏差)</p> | | | 4mg 群 | 8mg 群 | 16mg 群 | n ^{a)} | | 17 (15) | 17 (17) | 17 (15) | 収縮期 | 治療前値 | 152.8±8.5 | 149.9±11.0 | 150.4±9.3 | 治療期 6 週後 | 137.5±11.7 | 140.2±15.2 | 134.7±16.8 | 変化値 | -16.4±11.8 | -9.8±12.6 | -15.1±17.2 | 拡張期 | 治療前値 | 99.4±5.3 | 98.1±5.5 | 99.4±4.0 | 治療期 6 週後 | 88.8±9.0 | 89.6±12.0 | 87.0±8.9 | 変化値 | -10.9±8.5 | -8.5±10.6 | -12.4±11.2 |
| | | 4mg 群 | 8mg 群 | 16mg 群 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| n ^{a)} | | 17 (15) | 17 (17) | 17 (15) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 収縮期 | 治療前値 | 152.8±8.5 | 149.9±11.0 | 150.4±9.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 治療期 6 週後 | 137.5±11.7 | 140.2±15.2 | 134.7±16.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 変化値 | -16.4±11.8 | -9.8±12.6 | -15.1±17.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 拡張期 | 治療前値 | 99.4±5.3 | 98.1±5.5 | 99.4±4.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 治療期 6 週後 | 88.8±9.0 | 89.6±12.0 | 87.0±8.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 変化値 | -10.9±8.5 | -8.5±10.6 | -12.4±11.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

| | | | | | |
|----|-----|--|----------|------------|-----------|
| 結果 | 有効性 | 2) トラフ時坐位脈拍数の変化値 (拍/分) | | | |
| | | | 4mg 群 | 8mg 群 | 16mg 群 |
| | | n ^{a)} | 17 (15) | 17 (17) | 17 (15) |
| | | 治療前値 | 73.1±7.4 | 81.0±11.4 | 71.8±5.4 |
| | | 治療期 6 週後 | 63.0±8.9 | 66.5±6.9 | 56.9±6.2 |
| | | 変化値 | -9.1±7.9 | -14.5±11.1 | -15.3±5.7 |
| | | a) カッコ内は治療期 6 週後及び変化値の解析対象例数 (平均値±標準偏差) | | | |
| | 安全性 | 治験薬との関連性が否定できない有害事象 (症状・所見・疾患、臨床検査値) 発現率は、4mg 群で 35.3% (6/17 例)、8mg 群で 35.3% (6/17 例)、16mg 群で 52.9% (9/17 例) であった。 | | | |

注) 本剤の承認された 1 日用量は、本態性高血圧症 (軽症～中等症) 8mg である。なお、1 日最大投与量は 8mg である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈本態性高血圧症〉

① 国内第 II 相用量探索試験 (プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験) (231 試験)

本態性高血圧症 (I 度・II 度) 患者 184 例を対象に、本剤 2、4、8mg 又はプラセボを 8 週間投与し、本剤の有効性及び安全性を、プラセボを対照とした二重盲検並行試験にて検討した。本剤の 2～8mg 投与において、用量依存的な降圧効果が認められ、また、トラフ時坐位拡張期血圧について、本剤の各用量群ではいずれもプラセボ群に比べて有意に低かった。安全性には相違がなかったことから、8mg が臨床推奨用量であると考えられた^{2) 3)}。

| | |
|--------|---|
| 目的 | 本態性高血圧症 (I 度・II 度) 患者を対象に、本剤 2、4、8mg 又はプラセボを 8 週間投与し、本剤の有効性及び安全性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、プラセボ対照無作為化二重盲検並行試験 |
| 対象 | 本態性高血圧症 (I 度・II 度) 患者 |
| 主な選択基準 | 1) 観察期用薬剤投与 2 週後に測定した坐位拡張期血圧が 90～109mmHg、4 週後に測定した坐位拡張期血圧が 95～109mmHg である患者 2) 観察期用薬剤投与 2 及び 4 週後に測定した坐位拡張期血圧の変動が 10mmHg 以下である患者 3) 観察期に測定した ABPM における拡張期血圧 (24 時間平均) が 80mmHg 以上である患者 4) 20 歳以上 74 歳以下の患者 等 |
| 主な除外基準 | 1) 二次性高血圧症 (腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、血管性 (脈管性) 高血圧症、薬剤誘発性高血圧症等) が疑われる患者 2) 悪性高血圧症の合併又は既往のある患者 3) 坐位収縮期血圧 180mmHg 以上又は坐位拡張期血圧 110mmHg 以上の患者 4) 観察期用薬剤投与 2 又は 4 週後に測定した坐位脈拍数測定値が 60 拍/分未満の患者 等 |
| 例数 | 184 例 |

V. 治療に関する項目

| 治療法 | <p>観察期 (27 日間) : 本剤のプラセボを 1 日 1 回貼付する。</p> <p>治療期 (56 日間) : 各群、以下の組合せで、1 日 1 回 3 枚を胸部、背部又は上腕部に朝貼付する。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 2mg</th> <th>本剤 4mg</th> <th>本剤 2mg プラセボ</th> <th>本剤 4mg プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2mg 群</td> <td>1 枚</td> <td>—</td> <td>1 枚</td> <td>1 枚</td> </tr> <tr> <td>4mg 群</td> <td>—</td> <td>1 枚</td> <td>2 枚</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>8mg 群</td> <td>2 枚</td> <td>1 枚</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>2 枚</td> <td>1 枚</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | 本剤 2mg | 本剤 4mg | 本剤 2mg プラセボ | 本剤 4mg プラセボ | 2mg 群 | 1 枚 | — | 1 枚 | 1 枚 | 4mg 群 | — | 1 枚 | 2 枚 | — | 8mg 群 | 2 枚 | 1 枚 | — | — | プラセボ群 | — | — | 2 枚 | 1 枚 |
|-------|--|--|----------------|----------------|--|--------|--------|----------------|----------------|-------|-----|---|-----|-----|-------|---|-----|-----|---|-------|-----|-----|---|---|-------|---|---|-----|-----|
| | 本剤 2mg | 本剤 4mg | 本剤 2mg プラセボ | 本剤 4mg プラセボ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2mg 群 | 1 枚 | — | 1 枚 | 1 枚 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4mg 群 | — | 1 枚 | 2 枚 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8mg 群 | 2 枚 | 1 枚 | — | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| プラセボ群 | — | — | 2 枚 | 1 枚 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価基準 | <p>1)主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トラフ時の坐位拡張期血圧の変化値 <p>2)副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トラフ時の坐位収縮期血圧の変化値 ・トラフ時の坐位脈拍数の変化値 ・ABPM における収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の変化値 等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | 有効性 | <p>本剤 2、4 及び 8mg は、トラフ時坐位拡張期血圧、収縮期血圧及び坐位脈拍数において、用量依存的に血圧低下及び脈拍数減少を示し、プラセボに比べて有意差が認められた。本剤 4mg 以上でプラセボとの差が顕著であった。また、投与 2 週間後より血圧低下及び脈拍数減少を示し、安定した推移であった (表 V-1、2)。</p> <p>本剤 2、4 及び 8mg は、ABPM による血圧及び脈拍数について、24 時間、昼間、夜間及び早朝の各時間帯で血圧低下及び脈拍数減少を示し、プラセボに比べて有意差が認められた。また、24 時間にわたり安定した効果を示した (図 V-1~4)。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 安全性 | <p>治験薬との関連性が否定できない有害事象 (症状・所見・疾患・臨床検査値) 発現率は、2mg 群で 40.4% (19/47 例)、4mg 群で 30.4% (14/46 例)、8mg 群で 40.9% (18/44 例)、プラセボ群で 27.7% (13/47 例) であった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 V-1. 治療期 8 週後のトラフ時坐位拡張期血圧及び収縮期血圧の変化値 (mmHg)

| | | 2mg 群 | 4mg 群 | 8mg 群 | プラセボ | |
|---|-----|-------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|------------|
| n ^{a)} | | 47 (46) | 46 (44) | 44 (44) | 47 (46) | |
| トラフ時 坐位血圧 (mmHg) # | 拡張期 | 治療前値 | 99.2±3.3 | 100.2±4.4 | 99.6±3.9 | 99.7±4.7 |
| | | 変化値 | -7.6±7.2 | -10.5±7.9 | -11.3±9.9 | -3.2±6.4 |
| | 収縮期 | 治療前値 | 149.1±6.6 | 151.5±11.8 | 146.9±9.1 | 149.6±10.4 |
| | | 変化値 | -6.8±9.7 | -9.2±12.7 | -10.4±12.7 | -1.5±10.7 |
| トラフ時坐位拡張期血圧 (mmHg) の変化値の平均値にお けるプラセボとの差## | | -4.4±1.4 [-7.2~-1.6] | -7.3±1.5 [-10.3~-4.3] | -8.1±1.8 [-11.6~-4.6] | / | |

: 平均値±標準偏差 ## : 平均値±標準誤差 [] は 95%信頼区間

a) カッコ内は治療期 8 週後の変化値の解析対象例数

V. 治療に関する項目

表V-2. 治療期 8 週後のトラフ時坐位脈拍数の変化値 (拍/分)

| | 2mg 群 | 4mg 群 | 8mg 群 | プラセボ |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|----------|
| n ^{a)} | 47 (46) | 46 (44) | 44 (44) | 47 (46) |
| 治療前値 [#] | 77.1±9.4 | 73.1±6.5 | 76.0±8.1 | 72.7±7.4 |
| 変化値 [#] | -9.0±7.7 | -11.6±7.5 | -14.5±6.0 | -1.0±6.7 |
| 変化値の平均値における プラセボとの差 ^{##} | -8.1±1.5 [-11.0~-5.1] | -10.6±1.5 [-13.6~-7.7] | -13.5±1.3 [-16.2~-10.9] | |

: 平均値±標準偏差 ## : 平均値±標準誤差 [] は 95%信頼区間

a) カッコ内は治療期 8 週後の変化値の解析対象例数

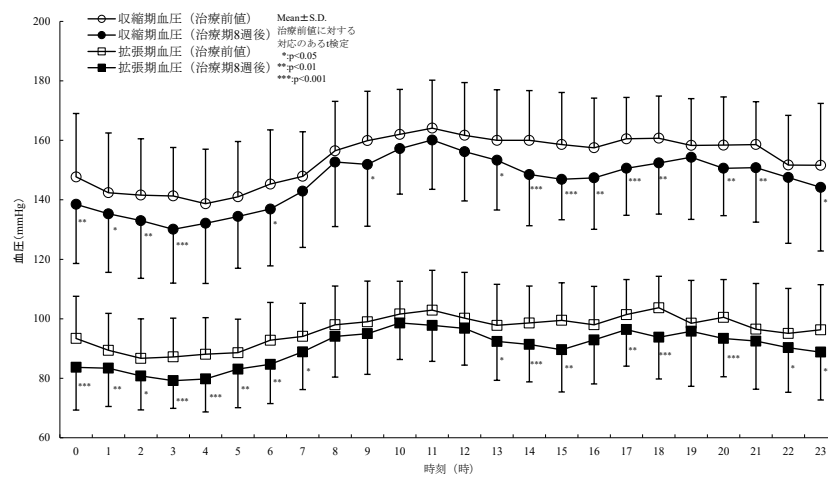


図 V-1. ABPM における収縮期血圧及び拡張期血圧の 1 時間ごとの推移 (2mg 群)

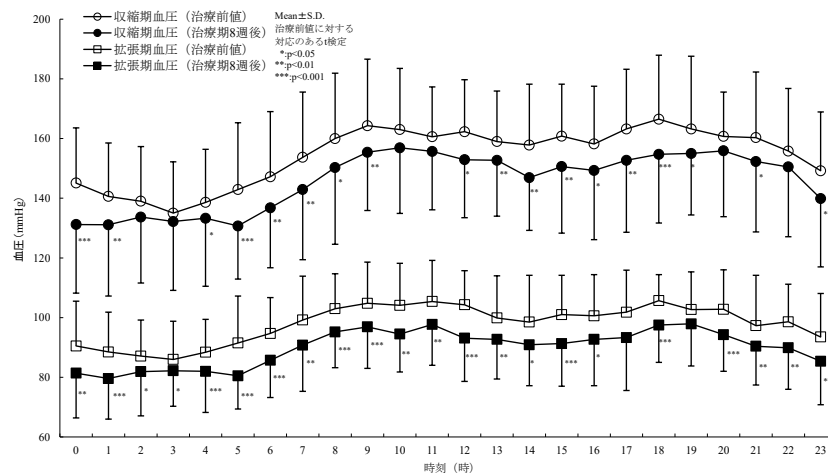
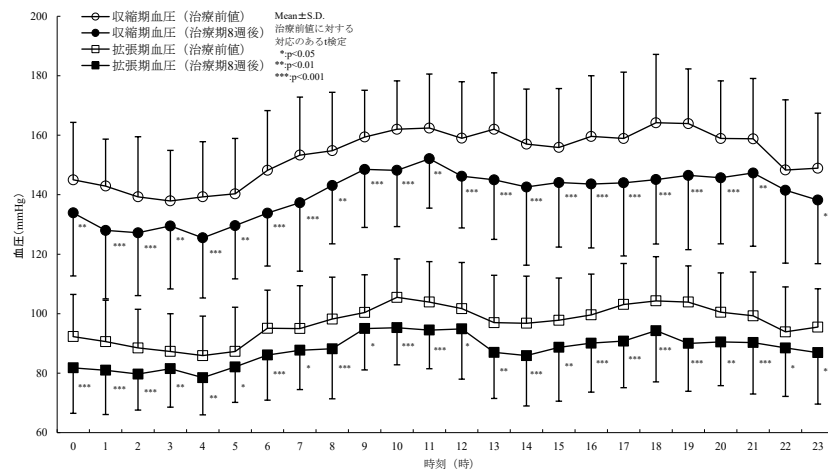
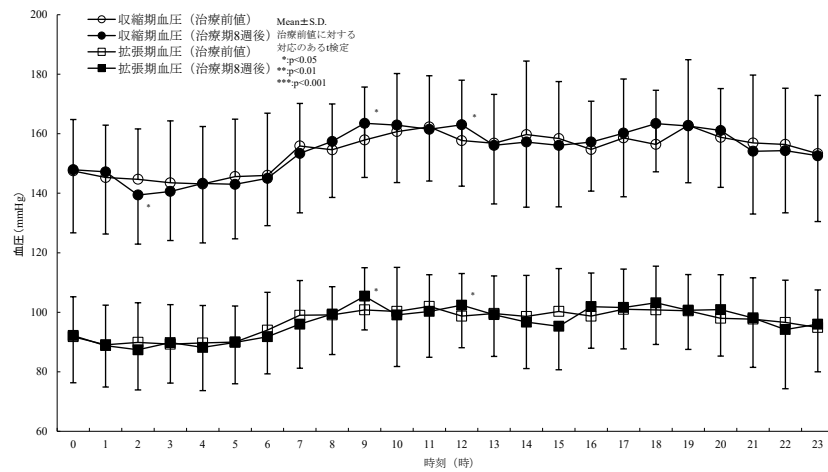


図 V-2. ABPM における収縮期血圧及び拡張期血圧の 1 時間ごとの推移 (4mg 群)

V. 治療に関する項目



図V-3. ABPMにおける収縮期血圧及び拡張期血圧の1時間ごとの推移(8mg群)



図V-4. ABPMにおける収縮期血圧及び拡張期血圧の1時間ごとの推移(プラセボ群)

注) 本剤の承認された1日用量は、本態性高血圧症(軽症～中等症)8mgである。なお、1日最大投与量は8mgである。

②国内第Ⅲ相検証試験(プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験)(311試験)

本態性高血圧症(I度・II度;投与直前の坐位拡張期血圧が95～109mmHg)患者459例を対象として、本剤8mg、ビソプロロールフマル酸塩錠5mg又はプラセボを1日1回8週間投与したときの試験結果は以下のとおりであった。

トラフ時坐位拡張期血圧の変化値について、本剤8mgのプラセボに対する優越性が検証され、また、本剤8mgのビソプロロールフマル酸塩錠5mgに対する非劣性(非劣性限界値:3.3mmHg)が検証された。

本剤8mgの副作用発現率は24.5%(45/184例)で、主な副作用は適用部位そう痒感4.9%(9/184例)、血中トリグリセリド増加3.8%(7/184例)、適用部位皮膚炎3.3%(6/184例)、CRP増加2.2%(4/184例)であった^{4),5)}。

V. 治療に関する項目

| | | | 本剤 8mg | ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg | プラセボ |
|--|-----|---------------------------------------|---------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 解析対象例数 | | | 184 | 182 | 93 |
| トラフ時 坐位血圧 (mmHg) # | 拡張期 | 治療前値 | 99.9±3.9 | 99.9±3.8 | 99.5±3.8 |
| | | 変化値 | -12.1±8.6 | -11.8±9.4 | -3.8±7.8 |
| | 収縮期 | 治療前値 | 150.9±9.9 | 151.3±9.9 | 148.9±8.9 |
| | | 変化値 | -13.5±13.8 | -12.9±14.6 | -3.9±10.8 |
| トラフ時坐位拡張期 血圧 (mmHg) の 変化値の調整平均 ^{a)} 及び群間比較 ^{##} | | 調整平均推定値 | -12.2±0.6 | -11.8±0.6 | -3.7±0.9 |
| | | [95%信頼区間] | [-13.4~-10.9] | [-13.1~-10.5] | [-5.5~-1.9] |
| | | 本剤 8mg との差 ^{b)} [95%信頼区間] | / | -0.4±0.9 [-2.2~1.4] ^{c)} | -8.4±1.1 [-10.6~-6.2] |

: 平均値±標準偏差 ## : 調整平均±標準誤差

a) 治療前値で調整 b) 本剤-ビソプロロールフマル酸塩錠 (又はプラセボ) c) 非劣性限界値 3.3mmHg

〈頻脈性心房細動〉

国内第Ⅲ相検証試験 (二重盲検並行群間比較試験) (344 試験)

慢性 (持続性・永続性) 心房細動 (投与直前の安静時心拍数が 80 拍/分以上) 患者 220 例を対象に、24 時間ホルター心電図の平均心拍数を指標とした二重盲検比較試験において、本剤 4mg 群とビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 群、本剤 8mg 群とビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 群を比較した。本剤群は 1 日 1 回 4mg から、ビソプロロールフマル酸塩錠群は 1 日 1 回 2.5mg から投与開始し、2 週時点で増量の要否を判断した。本剤 8mg 群 55 例中 8mg 増量例は 29 例、ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 群 54 例中 5mg 増量例は 31 例であり、各群の評価は増量例と増量されなかった例を併せて行った。

投与 4 週後の 24 時間ホルター心電図の平均心拍数の変化値 (調整平均) について、本剤 4mg 群のビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 群に対する非劣性 (非劣性限界値 : 6.0 拍/分) 及び本剤 8mg 群のビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 群に対する非劣性 (非劣性限界値 : 7.5 拍/分) が検証された。

本剤の副作用発現率は 10.0% (11/110 例) で、主な副作用は心不全 2.7% (3/110 例) であった^{10), 11)}。

| | | 本剤 4mg 群 | ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mg 群 |
|---|--|-------------------------------------|---------------------------|
| n ^{a)} | | 55 (55) | 55 (51) |
| 24 時間ホルター心電図の 平均心拍数 (拍/分) # | 治療前値 | 89.5±14.4 | 89.5±12.3 |
| | 変化値 | -11.6±6.9 | -12.1±6.3 |
| 24 時間ホルター心電図の 平均心拍数 (拍/分) の変化値の 調整平均 ^{b)} 及び群間比較 ^{##} | 調整平均推定値 | -12.3±0.9 | -12.7±0.9 |
| | [95%信頼区間] | [-14.1~-10.5] | [-14.6~-10.9] |
| | ビソプロロールフマル 酸塩錠 2.5mg との差 ^{c)} [95%信頼区間] | 0.5±1.2 [-1.9~2.9] ^{d)} | — |

V. 治療に関する項目

| | | 本剤 8mg 群 | ビソプロロール フマル酸塩錠 5mg 群 |
|---|--|-------------------------------------|----------------------------|
| n ^{a)} | | 55 (55) | 55 (54) |
| 24 時間ホルター心電図の 平均心拍数 (拍/分) # | 治療前値 | 91.6±13.8 | 90.0±10.5 |
| | 変化値 | -13.7±8.3 | -13.7±7.8 |
| 24 時間ホルター心電図の 平均心拍数 (拍/分) の変化値の 調整平均 ^{b)} 及び群間比較 ^{##} | 調整平均推定値 [95%信頼区間] | -13.8±0.9 [-15.6~-12.0] | -14.3±0.9 [-16.0~-12.5] |
| | ビソプロロールフマル 酸塩錠 5mg との差 ^{c)} [95%信頼区間] | 0.5±1.2 [-1.9~2.9] ^{e)} | - |

: 平均値±標準偏差 ## : 調整平均±標準誤差

a) カッコ内は変化値及び調整平均の解析対象例数 b) 治療前のβ遮断剤の有無及び治療前値で調整

c) 本剤-ビソプロロールフマル酸塩錠 d) 非劣性限界値 6.0 拍/分 e) 非劣性限界値 7.5 拍/分

2) 安全性試験

〈本態性高血圧症〉

①24 週間投与したときの安全性及び有効性の検討 (321 試験)

本態性高血圧症 (I 度・II 度) 患者 186 例を対象に、本剤 4 又は 8mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

本剤 4 又は 8mg の 6 ヶ月間の単独投与及びジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬との併用により、安定した降圧効果が得られ、安全性について臨床上問題ないと考えられた⁹⁾。

| | |
|--------|--|
| 目的 | 本態性高血圧症 (I 度・II 度) 患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 6 ヶ月間投与したときの安全性及び有効性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 |
| 対象 | 本態性高血圧症 (I 度・II 度) 患者 |
| 主な選択基準 | 1) 観察期用薬剤投与 2 週後に測定した坐位拡張期血圧が 90~109mmHg、4 週後に測定した坐位拡張期血圧が 95~109mmHg である患者 2) 観察期用薬剤投与 2 及び 4 週後に測定した坐位拡張期血圧の変動が 10mmHg 以下である患者 3) 20 歳以上 80 歳以下である患者 等 |
| 主な除外基準 | 1) 二次性高血圧症 (腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、血管性 (脈管性) 高血圧症、薬剤誘発性高血圧症等) が疑われる患者 2) 悪性高血圧症の合併又は既往のある患者 3) 観察期間中に測定した血圧値が、坐位収縮期血圧 180mmHg 以上又は坐位拡張期血圧 110mmHg 以上の患者 4) 観察期用薬剤投与 2 又は 4 週後に測定した坐位脈拍数測定値が 60 拍/分未満の患者 等 |
| 例数 | 186 例 |

V. 治療に関する項目

| 治療法 | <p>観察期（27日間）： 本剤のプラセボを1日1回貼付する。</p> <p>治療期（167日間）： 本剤4又は8mgを1日1回1枚胸部、背部又は上腕部に朝貼付する。ただし、本剤4mgから投与開始し、降圧効果及び脈拍数を判定（又は確認）し、本剤8mgに増量又はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を追加投与する。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|--|------------|-------------------------|-------|--------------|-----|----------|----------|------------------------|-----|------------|------------|-------------------------|--|------|-------|--------------|-----|----------|-----------|-------------------------|
| 評価基準 | <p>1)主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療期に認められた有害事象発現率及び治験薬との関連性が否定できない有害事象発現率 <p>2)副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トラフ時の坐位拡張期血圧の変化値 ・トラフ時の坐位収縮期血圧の変化値 ・トラフ時の坐位脈拍数の変化値 等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>有効性</p> <p>最終投与時用量4又は8mg、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の併用あり又は併用なしのいずれにおいても、最終評価時のトラフ時坐位拡張期、収縮期血圧及び脈拍数は治療前値から有意に低下した。</p> <p>1)トラフ時坐位拡張期及び収縮期血圧の変化値（mmHg）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>治療前値</th> <th>最終評価時</th> <th>変化値（95%信頼区間）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>拡張期</td> <td>99.5±4.0</td> <td>83.8±8.2</td> <td>-15.7±8.1（-16.9～-14.6）</td> </tr> <tr> <td>収縮期</td> <td>152.7±10.6</td> <td>131.8±11.8</td> <td>-20.9±12.9（-22.8～-19.1）</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（n=186、平均値±標準偏差）</p> <p>2)トラフ時坐位脈拍数の変化値（拍/分）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>治療前値</th> <th>最終評価時</th> <th>変化値（95%信頼区間）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脈拍数</td> <td>76.0±9.6</td> <td>64.5±10.0</td> <td>-11.5±10.1（-13.0～-10.1）</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（n=186、平均値±標準偏差）</p> <p>安全性</p> <p>治験薬との関連性が否定できない有害事象（症状・所見・疾患、臨床検査値）発現率は、全例で25.3%（47/186例）、発現時用量別では4mgで14.0%（26/186例）、8mgで23.1%（25/108例）、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の併用なしで19.9%（37/186例）、併用ありで16.3%（14/86例）であった。</p> | | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値（95%信頼区間） | 拡張期 | 99.5±4.0 | 83.8±8.2 | -15.7±8.1（-16.9～-14.6） | 収縮期 | 152.7±10.6 | 131.8±11.8 | -20.9±12.9（-22.8～-19.1） | | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値（95%信頼区間） | 脈拍数 | 76.0±9.6 | 64.5±10.0 | -11.5±10.1（-13.0～-10.1） |
| | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値（95%信頼区間） | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 拡張期 | 99.5±4.0 | 83.8±8.2 | -15.7±8.1（-16.9～-14.6） | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 収縮期 | 152.7±10.6 | 131.8±11.8 | -20.9±12.9（-22.8～-19.1） | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値（95%信頼区間） | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脈拍数 | 76.0±9.6 | 64.5±10.0 | -11.5±10.1（-13.0～-10.1） | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

②52 週間投与したときの安全性及び有効性の検討（331試験）

本態性高血圧症（Ⅰ度・Ⅱ度）患者179例を対象に、本剤4又は8mgを1日1回1年間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

本剤4又は8mgの単独投与及びジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬との併用により、安定した降圧効果が得られ、安全性について臨床問題ないと考えられた⁷⁾。

| | |
|--------|--|
| 目的 | 本態性高血圧症（Ⅰ度・Ⅱ度）患者を対象に、本剤を1日1回1年間投与したときの安全性及び有効性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 |
| 対象 | 本態性高血圧症（Ⅰ度・Ⅱ度）患者 |

V. 治療に関する項目

| 主な選択基準 | <p>1) 観察期用薬剤投与 2 週後に測定した坐位拡張期血圧が 90~109mmHg、4 週後に測定した坐位拡張期血圧 95~109mmHg である患者である患者</p> <p>2) 観察期用薬剤投与 2 及び 4 週後に測定した坐位拡張期血圧の変動が 10mmHg 以下である患者</p> <p>3) 20 歳以上 80 歳以下である患者 等</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|--|------------|-------------------------|--------------|--------------|-----|-----------|----------|------------------------|-----|------------|------------|-------------------------|--|------|-------|--------------|-----|----------|----------|------------------------|
| 主な除外基準 | <p>1) 二次性高血圧症（腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、内分泌性高血圧症、血管性（脈管性）高血圧症、薬剤誘発性高血圧症等）が疑われる患者</p> <p>2) 悪性高血圧症の合併又は既往のある患者</p> <p>3) 観察期間中に測定した血圧値が、坐位収縮期血圧 180mmHg 以上又は坐位拡張期血圧 110mmHg 以上の患者</p> <p>4) 観察期用薬剤投与 2 又は 4 週後に測定した坐位脈拍数測定値が 60 拍/分未満の患者 等</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 例数 | 179 例（安全性評価対象 179 例、有効性評価対象 178 例） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治療法 | <p>観察期（4 週間）： 本剤のプラセボを 1 日 1 回貼付する。</p> <p>治療期（52 週間）： 本剤 4 又は 8mg を 1 日 1 回 1 枚、胸部、背部又は上腕部に朝貼付する。ただし、本剤 4mg から投与開始し、降圧効果及び脈拍数を判定（又は確認）し、本剤 8mg に増量又はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を追加投与する。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価基準 | <p>1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療期に認められた有害事象発現率及び治験薬との関連性が否定できない有害事象発現率 <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トラフ時の坐位拡張期血圧の変化値 ・トラフ時の坐位収縮期血圧の変化値 ・トラフ時の坐位脈拍数の変化値 等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | <p>有効性</p> <p>最終投与時用量 4 又は 8mg、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の併用あり又は併用なしのいずれにおいても、最終評価時のトラフ時坐位拡張期、収縮期血圧及び脈拍数は治療前値から有意に低下した。</p> <p>1) トラフ時坐位拡張期及び収縮期血圧の変化値（mmHg）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>治療前値</th> <th>最終評価時</th> <th>変化値（95%信頼区間）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>拡張期</td> <td>100.2±3.6</td> <td>82.4±7.6</td> <td>-17.8±7.8（-18.9~-16.6）</td> </tr> <tr> <td>収縮期</td> <td>152.2±10.2</td> <td>127.2±12.0</td> <td>-25.1±13.5（-27.1~-23.1）</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（n=178、平均値±標準偏差）</p> <p>2) トラフ時坐位脈拍数の変化値（拍/分）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>治療前値</th> <th>最終評価時</th> <th>変化値（95%信頼区間）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脈拍数</td> <td>75.8±9.4</td> <td>62.3±8.9</td> <td>-13.5±8.8（-14.8~-12.2）</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（n=178、平均値±標準偏差）</p> | | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値（95%信頼区間） | 拡張期 | 100.2±3.6 | 82.4±7.6 | -17.8±7.8（-18.9~-16.6） | 収縮期 | 152.2±10.2 | 127.2±12.0 | -25.1±13.5（-27.1~-23.1） | | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値（95%信頼区間） | 脈拍数 | 75.8±9.4 | 62.3±8.9 | -13.5±8.8（-14.8~-12.2） |
| | | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値（95%信頼区間） | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 拡張期 | 100.2±3.6 | 82.4±7.6 | -17.8±7.8（-18.9~-16.6） | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 収縮期 | 152.2±10.2 | 127.2±12.0 | -25.1±13.5（-27.1~-23.1） | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値（95%信頼区間） | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脈拍数 | 75.8±9.4 | 62.3±8.9 | -13.5±8.8（-14.8~-12.2） | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性 | <p>治験薬との関連性が否定できない有害事象（症状・所見・疾患、臨床検査値）発現率は、全例で 27.4%（49/179 例）、発現時用量別では 4mg で 12.8%（23/179 例）、8mg で 25.0%（29/116 例）、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の併用なしで 19.6%（35/179 例）、併用ありで 18.8%（18/96 例）であった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

〈頻脈性心房細動〉

1 年間投与したときの安全性及び有効性の検討（354 試験）

慢性（持続性又は永続性）心房細動患者 137 例を対象に、本剤 2、4 又は 8mg を 1 日 1 回 1 年間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

本剤 2、4 又は 8mg の単独投与又はベラパミル、ジゴキシンとの併用投与の安全性は概ね問題なく、長期にわたり心拍数調節が可能であることが示された¹²⁾。

| | |
|--------|---|
| 目的 | 慢性（持続性・永続性）心房細動患者を対象に、本剤を 1 日 1 回、1 年間投与したときの安全性及び有効性を検討する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、非盲検試験 |
| 対象 | 慢性（持続性・永続性）心房細動 |
| 主な選択基準 | 1)慢性（持続性又は永続性）心房細動と診断された患者 ・ 持続性：発症後 7 日を超えて心房細動が持続しているもの ・ 永続性：電気的あるいは薬理的に除細動不能のもの 2)同意取得時の満年齢が 20 歳以上、80 歳以下である患者 3)観察期に測定した 12 誘導心電図における安静時心拍数が 80 拍/分以上 等 |
| 主な除外基準 | 心疾患に関する以下の所見を有する患者 等 1)同意取得前 6 ヶ月以内の急性冠症候群（心筋梗塞、不安定狭心症） 2)同意取得前 6 ヶ月以内の冠血行再建術（PTCA、CABG 等） 3)同意取得前 3 ヶ月以内の電気的除細動又はカテーテルアブレーションの施行 4)ペースメーカー、ICD、CRT 等により、心拍数が制御されている 5)房室ブロック（Ⅱ度、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群を含む重症不整脈 6)心原性ショック、心不全（NYHAⅡ度以上）、心筋症、心筋炎、心機能低下（LVEF 50%未満） 7)中等度以上の大動脈弁、僧帽弁の弁狭窄、弁逆流 8)同意取得前 6 ヶ月以内の異型狭心症 |
| 例数 | 137 例（有効性解析対象例数：134 例、安全性解析対象例数：137 例） |
| 治験方法 | 同意取得後、観察期に臨床観察を行い、選択基準に合致し除外基準に抵触しない慢性（持続性又は永続性）心房細動患者に対して、治療期（用量調節期及び用量維持期）に本剤を 4mg から投与開始し、安静時心拍数等により適宜 2mg への減量又は 8mg への増量を行い、1 年間投与する。なお、本剤 8mg 投与時に増量可と判定される場合には、併用制限薬（ベラパミル、ジゴキシン）の追加投与を可能とする。原則として、用量維持期においては、用量調節期終了時に投与していた治験薬及び併用制限薬の用量を治療期 52 週後まで継続することとするが、心拍数の調節が良好でない場合又は有害事象等により同一用量での投与継続が困難と判断される場合には、用量調節を可能とする。 |
| 評価基準 | 1)主要評価項目 ・ 有害事象及び副作用 2)副次評価項目 ・ 12 誘導心電図による安静時心拍数 ・ 12 誘導心電図による安静時心拍数の目標心拍数到達率 |

V. 治療に関する項目

| 結論 | 有効性 | <p>有効性解析対象集団において、最終評価時点の安静時心拍数の治療前値からの変化値は、-17.0 ± 14.9 拍/分であり、治験期間を通して治療前値からの有意な心拍数低下が認められた。また、最終評価時点の目標心拍数到達率は 61.2%であった。</p> <p>1)安静時心拍数の変化値 (拍/分)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>治療前値</th> <th>最終評価時</th> <th>変化値 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心拍数</td> <td>94.7 ± 14.6</td> <td>77.6 ± 12.8</td> <td>-17.0 ± 14.9 (-19.6~-14.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(n=134、平均値±標準偏差)</p> <p>最終投与時用量別及び併用制限薬の有無別の解析においても同様に治療前値からの有意な心拍数低下が認められた。</p> <p>2)最終投与時用量別の安静時心拍数の変化値 (拍/分)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>治療前値</th> <th>最終評価時</th> <th>変化値 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 mg (n=7)</td> <td>85.9 ± 3.8</td> <td>65.7 ± 8.4</td> <td>-20.1 ± 6.8 (-26.5~-13.8)</td> </tr> <tr> <td>4 mg (n=76)</td> <td>90.1 ± 9.8</td> <td>75.0 ± 12.0</td> <td>-15.1 ± 13.3 (-18.1~-12.0)</td> </tr> <tr> <td>8 mg (n=51)</td> <td>102.8 ± 17.6</td> <td>83.3 ± 12.1</td> <td>-19.5 ± 17.6 (-24.4~-14.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(n=134、平均値±標準偏差)</p> <p>3)併用制限薬の有無別の安静時心拍数の変化値 (拍/分)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>治療前値</th> <th>最終評価時</th> <th>変化値 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>併用なし (n=122)</td> <td>92.6 ± 12.6</td> <td>76.9 ± 12.7</td> <td>-15.7 ± 13.5 (-18.1~-13.3)</td> </tr> <tr> <td>併用あり (n=12)</td> <td>116.2 ± 16.8</td> <td>85.7 ± 10.8</td> <td>-30.5 ± 21.4 (-44.1~-16.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(n=134、平均値±標準偏差)</p> | | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値 (95%信頼区間) | 心拍数 | 94.7 ± 14.6 | 77.6 ± 12.8 | -17.0 ± 14.9 (-19.6~-14.5) | | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値 (95%信頼区間) | 2 mg (n=7) | 85.9 ± 3.8 | 65.7 ± 8.4 | -20.1 ± 6.8 (-26.5~-13.8) | 4 mg (n=76) | 90.1 ± 9.8 | 75.0 ± 12.0 | -15.1 ± 13.3 (-18.1~-12.0) | 8 mg (n=51) | 102.8 ± 17.6 | 83.3 ± 12.1 | -19.5 ± 17.6 (-24.4~-14.6) | | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値 (95%信頼区間) | 併用なし (n=122) | 92.6 ± 12.6 | 76.9 ± 12.7 | -15.7 ± 13.5 (-18.1~-13.3) | 併用あり (n=12) | 116.2 ± 16.8 | 85.7 ± 10.8 | -30.5 ± 21.4 (-44.1~-16.9) |
|--------------|--|--|--------------------------------|---------------|-------|---------------|-----|-----------------|-----------------|--------------------------------|--|------|-------|---------------|------------|----------------|----------------|-------------------------------|-------------|----------------|-----------------|--------------------------------|-------------|------------------|-----------------|--------------------------------|--|------|-------|---------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|-------------|------------------|-----------------|--------------------------------|
| | | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値 (95%信頼区間) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心拍数 | 94.7 ± 14.6 | 77.6 ± 12.8 | -17.0 ± 14.9 (-19.6~-14.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値 (95%信頼区間) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 mg (n=7) | 85.9 ± 3.8 | 65.7 ± 8.4 | -20.1 ± 6.8 (-26.5~-13.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 mg (n=76) | 90.1 ± 9.8 | 75.0 ± 12.0 | -15.1 ± 13.3 (-18.1~-12.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 mg (n=51) | 102.8 ± 17.6 | 83.3 ± 12.1 | -19.5 ± 17.6 (-24.4~-14.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 治療前値 | 最終評価時 | 変化値 (95%信頼区間) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用なし (n=122) | 92.6 ± 12.6 | 76.9 ± 12.7 | -15.7 ± 13.5 (-18.1~-13.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 併用あり (n=12) | 116.2 ± 16.8 | 85.7 ± 10.8 | -30.5 ± 21.4 (-44.1~-16.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性 | <p>安全性解析対象集団における有害事象及び副作用発現率は、それぞれ 82.5% (113/137 例) 及び 23.4% (32/137 例) であった。投与期間の長期化に伴い、本剤のリスクと考えられる有害事象も含めて特定の有害事象が増加する傾向は認められなかった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

(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

①本態性高血圧症 (軽症～中等症) 患者を対象とした使用成績調査 (終了) ¹⁶⁾

| | |
|---------|---|
| 目的 | 本剤の使用実態下における安全性情報を収集し、評価する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本態性高血圧症 (軽症～中等症) 患者 |
| 実施期間 | 平成 26 年 (2014 年) 4 月～平成 29 年 (2017 年) 9 月 |
| 観察期間 | 12 週 |
| 解析対象症例数 | 安全性 1,804 例、有効性 1,406 例 |

V. 治療に関する項目

| 安全性検討事項 | 徐脈、房室ブロック、適用部位の有害事象、低血圧（過度の血圧低下）、めまい・ふらつき等の低血圧関連事象、心不全、洞不全症候群、他の降圧剤からの切り替え時の安全性、複数降圧剤併用時の安全性、高齢者（特に75歳以上）、腎機能障害患者、肝機能障害患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|--|-----------------|---------|--|---------|----|-----|-----------------|-----------------|-------------|--|--|----|-----------|-----------|--------|----------|----------|-----------|---|-----------|--------------|-----------|-----------|-------------------|----------|-----------|-----|-----------|---|-----------|--|--|--------|----------|----------|
| 有効性に関する検討事項 | 使用実態下での有効性（降圧効果）の確認 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 主な調査結果 | <p>安全性</p> <p>安全性解析対象 1,804 例のうち 239 例に副作用が認められ、発現した副作用は適用部位皮膚炎 61 例、徐脈 48 例、適用部位そう痒感 26 例等であった。副作用発現割合は 13.2%（239/1,804 例）であり、承認時までの臨床試験（7 試験の併合）における副作用発現割合 29.5%（233/789 例）より高くなかった。安全性検討事項のうち、使用成績調査において検討された本剤の重要な特定されたりスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 1 のとおりであった。</p> <p>表 1 使用成績調査における副作用の発現状況</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>安全性解析対象症例数</th> <th colspan="2">1,804 例</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">安全性検討事項</th> <th>重篤</th> <th>非重篤</th> </tr> <tr> <th>発現症例数 (発現割合)</th> <th>発現症例数 (発現割合)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">重要な特定されたりスク</td> </tr> <tr> <td>徐脈</td> <td>16 (0.9%)</td> <td>43 (2.4%)</td> </tr> <tr> <td>房室ブロック</td> <td>1 (0.1%)</td> <td>1 (0.1%)</td> </tr> <tr> <td>適用部位の有害事象</td> <td>0</td> <td>94 (5.2%)</td> </tr> <tr> <td>低血圧（過度の血圧低下）</td> <td>10 (0.6%)</td> <td>15 (0.8%)</td> </tr> <tr> <td>めまい・ふらつき等の低血圧関連事象</td> <td>2 (0.1%)</td> <td>22 (1.2%)</td> </tr> <tr> <td>心不全</td> <td>11 (0.6%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">重要な潜在的リスク</td> </tr> <tr> <td>洞不全症候群</td> <td>1 (0.1%)</td> <td>1 (0.1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>使用成績調査の安全性解析対象のうち前治療薬（降圧剤）「有」の症例での副作用発現割合（17.0%（59/348 例））は、前治療薬（降圧剤）「無」の症例での副作用発現割合（12.4%（180/1,456 例））より高かったが、前治療薬（降圧剤）の種類別で発現した副作用の種類に大きな違いはみられず、前治療薬（降圧剤）の有無により適用部位の副作用発現割合には差がなかった。また、併用薬（降圧剤）「有」の症例での副作用発現割合は 13.4%（165/1,233 例）で、併用薬（降圧剤）「無」の症例での副作用発現割合（13.0%（74/571 例））と差はなかった。</p> <p>有効性</p> <p>有効性解析対象症例における本剤投与後 12 週以降又は中止時点での医師判断による本剤の有効性は、「有効」が 92.3%（1,298/1,406 例）、「無効」が 7.7%（108/1,406 例）であった。</p> | 安全性解析対象症例数 | 1,804 例 | | 安全性検討事項 | 重篤 | 非重篤 | 発現症例数 (発現割合) | 発現症例数 (発現割合) | 重要な特定されたりスク | | | 徐脈 | 16 (0.9%) | 43 (2.4%) | 房室ブロック | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 適用部位の有害事象 | 0 | 94 (5.2%) | 低血圧（過度の血圧低下） | 10 (0.6%) | 15 (0.8%) | めまい・ふらつき等の低血圧関連事象 | 2 (0.1%) | 22 (1.2%) | 心不全 | 11 (0.6%) | 0 | 重要な潜在的リスク | | | 洞不全症候群 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 安全性解析対象症例数 | 1,804 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 安全性検討事項 | 重篤 | 非重篤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 発現症例数 (発現割合) | 発現症例数 (発現割合) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重要な特定されたりスク | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 徐脈 | 16 (0.9%) | 43 (2.4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 房室ブロック | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 適用部位の有害事象 | 0 | 94 (5.2%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 低血圧（過度の血圧低下） | 10 (0.6%) | 15 (0.8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| めまい・ふらつき等の低血圧関連事象 | 2 (0.1%) | 22 (1.2%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心不全 | 11 (0.6%) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 重要な潜在的リスク | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 洞不全症候群 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

V. 治療に関する項目

②本態性高血圧症（軽症～中等症）患者を対象とした特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（終了）¹⁶⁾

| | |
|-------------|--|
| 目的 | 本剤の使用実態下における長期投与（1年間）の安全性情報を収集し、評価する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本態性高血圧症（軽症～中等症）患者で、医師が長期投与を必要と考えた症例 |
| 実施期間 | 平成26年（2014年）4月～平成30年（2018年）9月 |
| 観察期間 | 1年間（52週） |
| 解析対象症例数 | 安全性656例、有効性483例 |
| 安全性検討事項 | 使用実態下での長期投与における安全性、高齢者（特に75歳以上）、腎機能障害患者、肝機能障害患者 |
| 有効性に関する検討事項 | 使用実態下での有効性（降圧効果）の確認 |
| 主な調査結果 | <p>安全性</p> <p>安全性解析対象656例のうち94例に副作用が認められ、発現した副作用は、適用部位皮膚炎28例、適用部位そう痒感26例、徐脈11例等であった。副作用発現割合は14.3%（94/656例）であり、使用成績調査における副作用発現割合と大きな違いはなかった。投与開始からの期間に伴って副作用発現割合が高くなることはなく、発現した副作用の種類にも特段の傾向はなかった。</p> <p>有効性</p> <p>有効性解析対象症例における本剤投与後52週以降又は中止時点での医師判断による本剤の有効性は、「有効」が93.4%（451/483例）、「無効」が6.6%（32/483例）であった。</p> |

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

選択的 β_1 受容体遮断薬

一般名：ベバンプロロール塩酸塩、セリプロロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、アテノロール、ビソプロロールフマル酸塩、ベタキソロール塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ビソプロロールはISAがなく、選択性が高い β_1 アンタゴニストである。

β_1 受容体選択性 (*in vitro*)

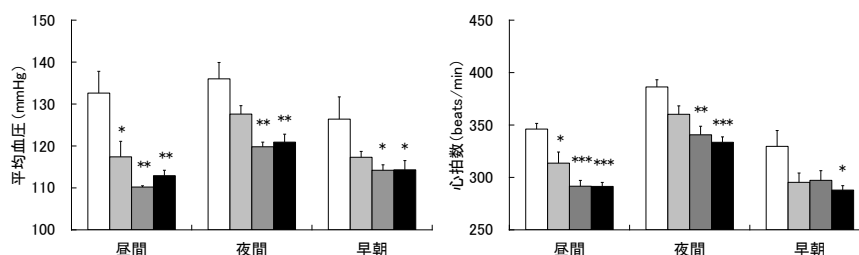
ヒトクローン β_1 及び β_2 受容体を用いてビソプロロールの β 受容体親和性を検討した。ビソプロロールの β_1 及び β_2 受容体に対する K_i 値は、それぞれ 4.51×10^{-8} 及び 6.53×10^{-7} mol/Lであり、 β_1 受容体選択性 (β_2 受容体の K_i 値/ β_1 受容体の K_i 値)は14.5倍であった。プロプラノロール塩酸塩の β_1 受容体選択性は0.18倍であり、ビソプロロールはプロプラノロール塩酸塩の80.6倍の β_1 受容体選択性を示した¹⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

[薬理試験]

1) 降圧作用 (ラット)

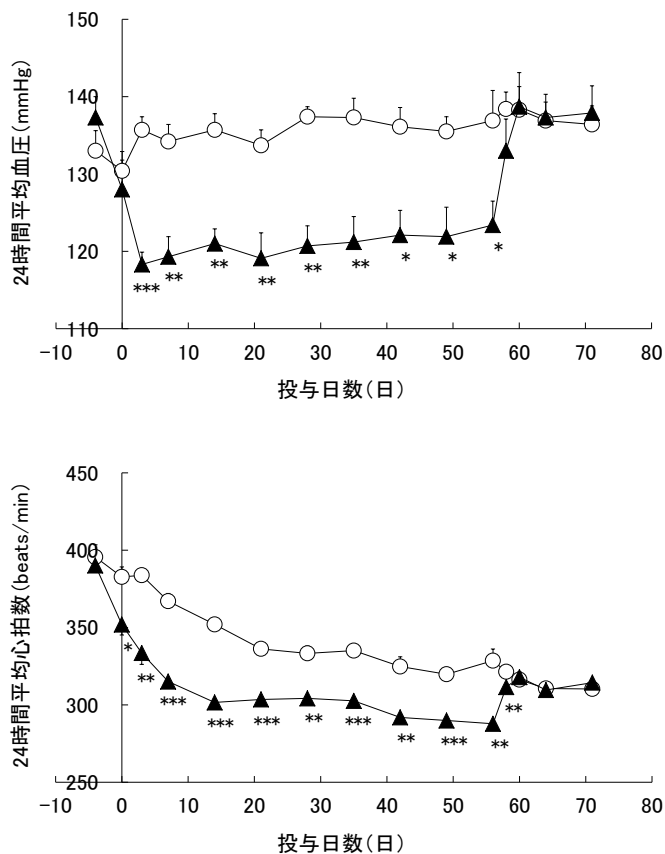
①SHRを用い、本剤の3、6及び12cm²(ビソプロロールをそれぞれ0.67、1.34及び2.69mg含有)を1日1回8日間反復貼付したときの血行動態に対する作用を検討した。対照群には本剤のプラセボを貼付した。本剤の3、6及び12cm²の貼付により、投薬7日(投薬最終日)の平均血圧及び心拍数は、昼間、夜間及び早朝のいずれの時間帯においても低下した(図VI-1)¹⁸⁾。



図VI-1. SHRにおける投薬最終日の昼間、夜間及び早朝の各時間帯における平均血圧及び心拍数(平均値±標準誤差)
□：対照群 (n=4) ■：本剤 3cm² 貼付群 (n=4) ■：本剤 6cm² 貼付群 (n=4) ■：本剤 12cm² 貼付群 (n=4)
* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001 (Dunnnett 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

②SHR を用い、本剤の 6cm^2 (ビソプロロールを 1.34mg 含有) を 1 日 1 回 57 日間反復貼付し、その後 15 日間休薬したときの血行動態に対する作用を検討した。対照群には本剤のプラセボを貼付した。本剤貼付により、24 時間平均血圧の低下は投薬 3 日でほぼ最大となり、その後投薬 56 日 (投薬最終日) まで同程度の作用が継続した。また、24 時間平均心拍数の低下が投薬開始日から投薬最終日まで観察された。その後の休薬により速やかに降圧作用及び心拍数低下作用は消失し、リバウンド性の過度の血圧上昇及び心拍数上昇は認められなかった (図VI-2)¹⁹⁾。



図VI-2. SHR における本剤 57 日間連続貼付時の 24 時間平均血圧推移及び 24 時間平均心拍数推移

(投薬開始日を 0 日とした。)(平均値±標準誤差)

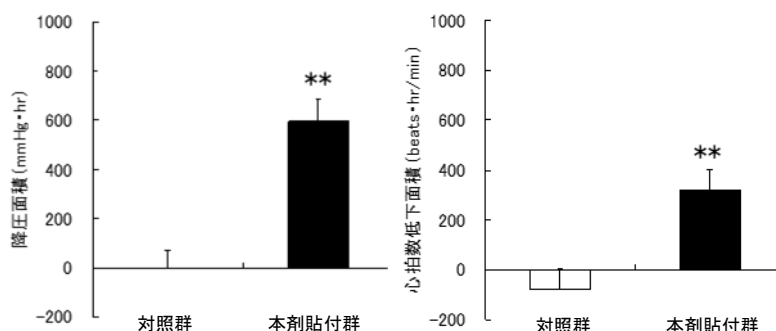
—○— : 対照群 (n=4 : 投薬 3 日のみ n=3) —▲— : 本剤 6cm^2 貼付群 (n=4)

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ 、*** : $p < 0.001$ (Student's t 検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 降圧作用 (イヌ)

腎性高血圧イヌを用い、本剤 20cm² (ビソプロロール 4.48mg 含有) を 1 日 1 回 15 日間反復貼付したときの血行動態に対する作用を検討した。対照群にはプラセボを貼付した。本剤貼付群において、降圧面積及び心拍数低下面積は投薬開始日及び投薬最終日ともに対照群に比較して有意な増加が認められた (図VI-3)²⁰⁾。



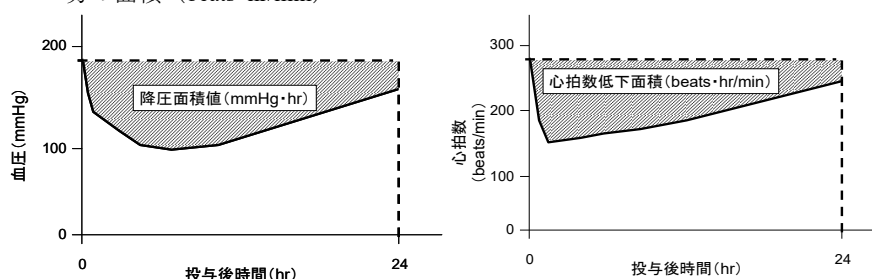
図VI-3. 腎性高血圧イヌにおける投薬最終日の降圧面積及び心拍数低下面積 (平均値±標準誤差)

□ : 対照群 (n=10) ■ : 本剤 20cm² 貼付群 (n=10) **: p<0.01 (Student's t 検定)

注) 降圧面積及び心拍数低下面積の定義

降 圧 面 積 : 対照群の投与前血压値 (平均血压) を基準線にとり、投与後 24 時間までの血压推移曲線とで囲まれた部分の面積 (mmHg·hr)

心拍数低下面積 : 対照群の投与前心拍数値を基準線にとり、投与後 24 時間までの心拍数推移曲線とで囲まれた部分の面積 (beats·hr/min)



図VI-4. 降圧面積及び心拍数低下面積の定義

3) 心拍数低下作用 (ラット、イヌ)

ラット及びイヌへの本剤の貼付による血行動態への作用を検討した結果、心拍数低下作用が確認された^{18)~20)}。

[臨床薬理試験]

24 時間自由行動下血圧測定による降圧効果の検討 (221 試験)

本態性高血圧症 (I 度・II 度) 患者 21 例を対象として本剤 8mg を 1 日 1 回、4 週間投与したときの降圧プロファイル ABPM により検討した。ABPM による収縮期血圧及び拡張期血圧 (昼間平均、夜間平均、早朝平均及び 24 時間平均) は、各時間帯で治療前値と比較して有意に低下し、時間帯による違いは認められず、安定した降圧効果が認められた²¹⁾。

(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

有効血中濃度は明らかではない。

本態性高血圧症（Ⅰ度・Ⅱ度）患者 20 例を対象に本剤 8mg を 1 日 1 回 4 週間投与（24 時間貼付）した結果、日内変動に影響を及ぼさずに降圧効果を発現することが示された。本剤を 4 週間投与したときのトラフ時の血漿中ビソプロロール濃度の平均値は 9.409ng/mL であった²¹⁾。（221 試験）

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

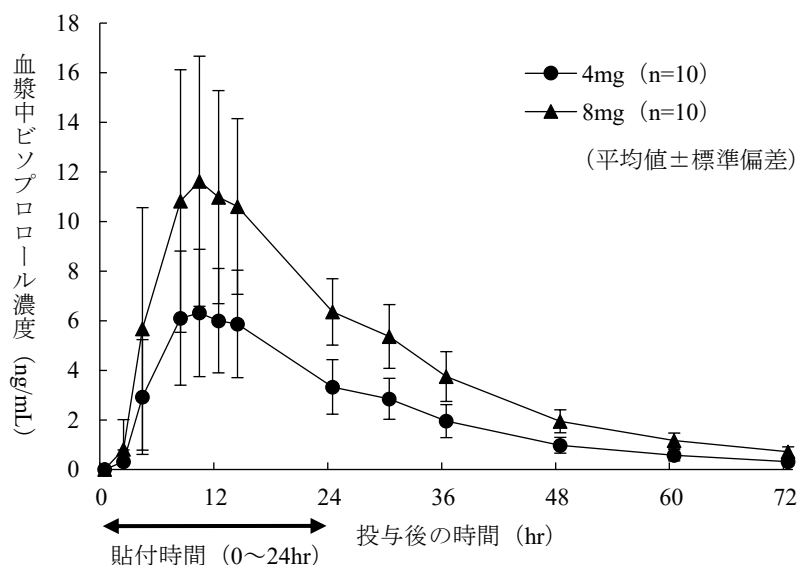
1) 単回投与（539 試験）

健康成人男子を対象に、本剤 4 又は 8mg を胸部に単回投与（24 時間貼付）したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった²²⁾。

表VII-1. 健康成人男子に本剤 4 又は 8mg を単回投与（24 時間貼付）したときの薬物動態パラメータ

| 投与量 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _∞ (ng・hr/mL) |
|------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 4mg (n=10) | 6.486±2.519 | 10.0±2.1 | 14.99±2.73 | 177.06±60.98 |
| 8mg (n=10) | 11.947±4.651 | 11.0±2.2 | 15.79±2.07 | 335.11±92.30 |

(平均値±標準偏差)



図VII-1. 健康成人男子に本剤 4 又は 8mg を単回投与（24 時間貼付）したときの血漿中ビソプロロール濃度推移

2) 反復投与（549 試験）

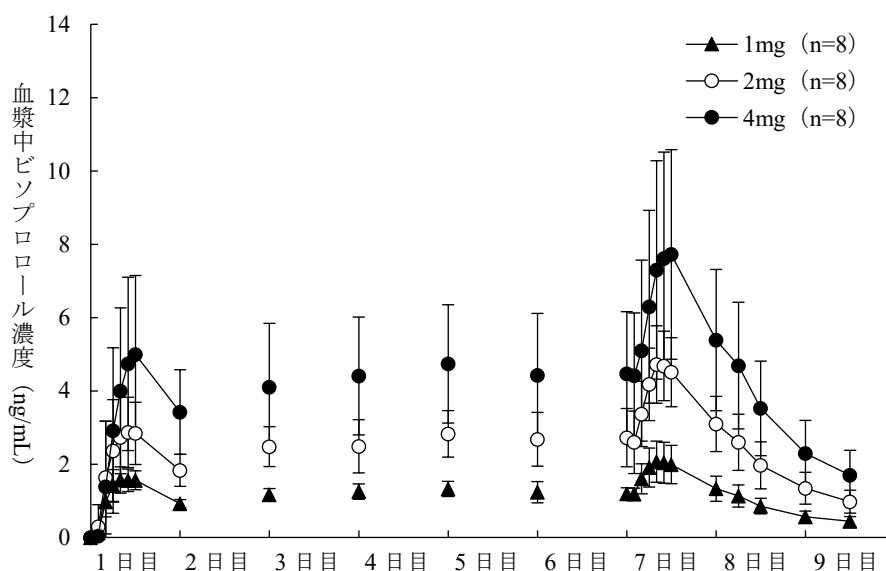
健康成人男子に本剤 1、2 又は 4mg を 7 日間反復投与（1 日 1 回 24 時間貼付）したとき、1、2 及び 4mg の T_{max} 及び T_{1/2} は同程度であり、7 日目の C_{max} 及び AUC₂₄ は、投与量に応じて増加したことが確認された。また、いずれの投与量においても、4 日目投与以降で定常状態に達することが確認された²³⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-2. 健康成人男子に本剤 1、2 又は 4mg を 7 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC ₂₄ (ng・hr/mL) |
|-----------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| 1mg (n=8) | 2.08±0.56 | 8.8±1.5 | 24.5±7.8 | 40.7±10.0 |
| 2mg (n=8) | 4.87±1.00 | 9.0±1.5 | 22.8±2.9 | 91.9±20.3 |
| 4mg (n=8) | 7.87±3.03 | 11.0±1.5 | 22.0±4.1 | 152.3±57.7 |

(平均値±標準偏差)



図VII-2. 健康成人男子に本剤 1、2 又は 4mg を 7 日間反復投与 (1 日 1 回 24 時間貼付) したときの血漿中ビソプロロール濃度推移 (平均値±標準偏差)

注) 本剤の承認された 1 日用量は本態性高血圧症 (軽症～中等症) 8mg、頻脈性心房細動 4mg である。なお、1 日最大投与量は 8mg である。

3) 反復投与 (519 試験)

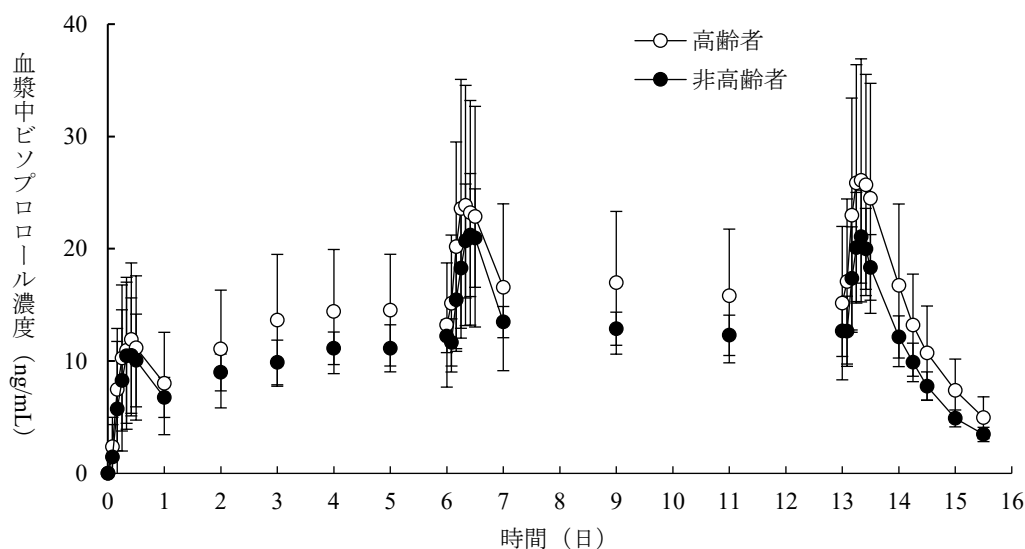
健康高齢者 (65 歳以上) 及び健康非高齢者 (20 歳以上 35 歳以下) に本剤 8mg を 14 日間反復投与 (1 日 1 回 24 時間貼付) したとき、いずれも投与 4 日で定常状態に達し、投与 14 日目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁴⁾。

表VII-3. 健康高齢者及び健康非高齢者に本剤 8mg を 14 日間反復投与 (1 日 1 回 24 時間貼付) したときの薬物動態パラメータ

| 対象 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC ₂₄ (ng・hr/mL) |
|-------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| 高齢者 (n=9) | 27.1000±10.7983 | 8.9±1.8 | 21.65±3.95 | 522.42±215.92 |
| 非高齢者 (n=10) | 22.4000±4.2413 | 7.8±2.0 | 20.80±4.48 | 396.28±66.69 |

(平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-3. 健康高齢者及び健康非高齢者に本剤 8mg を 14 日間反復投与（1 日 1 回 24 時間貼付）したときの血漿中ビソプロロール濃度推移（平均値±標準偏差）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 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

健康成人男子各 8 例に本剤 1、2 又は 4mg を 7 日間反復投与（1 日 1 回 24 時間貼付）したときの血漿中薬物濃度を用いて、モデルによらない解析により薬物動態パラメータを算出した²³⁾。(549 試験)

健康成人男子各 10 例に本剤 4 又は 8mg を単回投与（1 日 1 回 24 時間貼付）したときの血漿中薬物濃度を用いて、モデルによらない解析により薬物動態パラメータを算出した²²⁾。(539 試験)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

本剤 2mg 7 日間反復投与（1 日 1 回 24 時間貼付）時の消失速度定数： $0.0308 \pm 0.0035 \text{ hr}^{-1}$

（健康成人男子、n=8、平均値±標準偏差）²³⁾ (549 試験)

本剤 4mg 単回投与（24 時間貼付）時の消失速度定数： $0.04753 \pm 0.00798 \text{ hr}^{-1}$

本剤 8mg 単回投与（24 時間貼付）時の消失速度定数： $0.04458 \pm 0.00576 \text{ hr}^{-1}$

（健康成人男子、n=10、平均値±標準偏差）²²⁾ (539 試験)

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス

本剤 2mg 7日間反復投与（1日1回24時間貼付）時の全身クリアランス：22.7±5.1 L/hr

（健康成人男子、n=8、平均値±標準偏差）²³⁾（549試験）

本剤 4mg 単回投与（24時間貼付）時の全身クリアランス：24.844±7.466 L/hr

本剤 8mg 単回投与（24時間貼付）時の全身クリアランス：25.568±6.955 L/hr

（健康成人男子、n=10、平均値±標準偏差）²²⁾（539試験）

(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

吸収部位・吸収経路：皮膚→末梢血管→全身循環

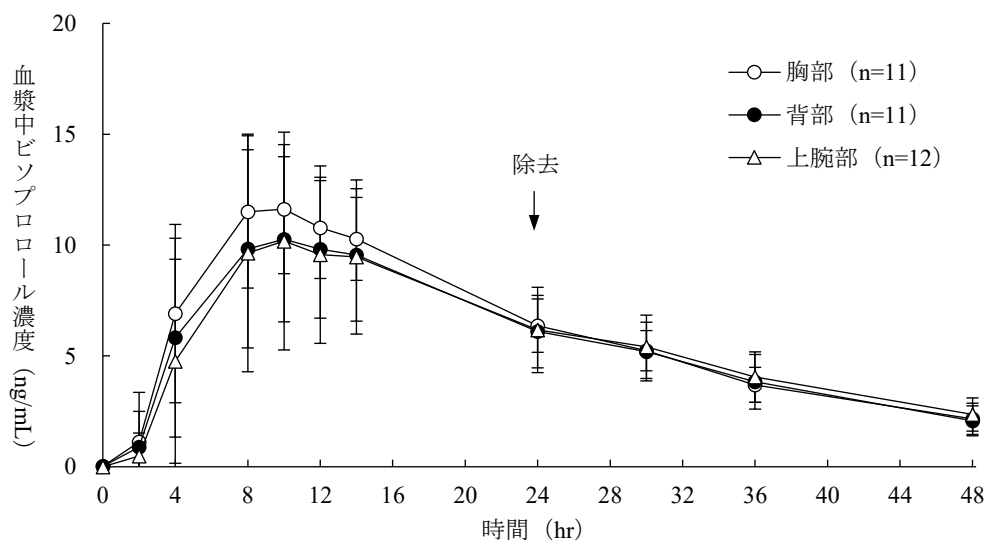
健康成人男子に本剤 8mg を胸部、背部及び上腕部に単回投与（24時間貼付）したときの血漿中ビソプロロール濃度は同様の推移であり、薬物動態パラメータについても貼付部位の違いにより大きく異なることはなかった⁹⁾。（169試験）

表VII-4. 本剤 8mg 単回投与（24時間貼付）時の貼付部位別の薬物動態パラメータ

| 貼付部位 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC _∞ (ng・hr/mL) |
|------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 胸部 (n=11) | 11.855±2.979 | 9.8±2.3 | 15.18±4.09 | 343.09±84.02 |
| 背部 (n=11) | 10.647±3.771 | 10.2±2.3 | 13.77±2.21 | 316.04±103.90 |
| 上腕部 (n=12) | 10.766±4.539 | 12.5±6.0 | 15.47±3.66 | 326.38±110.83 |

(平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-4. 本剤 8mg 単回投与（24 時間貼付）時の貼付部位別の血漿中ビソプロロール濃度推移（平均値±標準偏差）

24 時間貼付後の放出率（639 試験）

健康成人男子の胸部に本剤 8mg を 24 時間貼付し、除去後の製剤中薬物残存量から算出したビソプロロール放出率は $81.23 \pm 4.66\%$ であった（ $n=38$ 、平均値±標準偏差）¹⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに ^{14}C -ビソプロロールを 1mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、大脳及び小脳の放射能濃度は低く、ビソプロロールあるいはその代謝物は血液-脳関門を通過しにくいものと考えられた²⁵⁾。（「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照）

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

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。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

ラットに ^{14}C -ビソプロロール 1mg/kg を単回皮下投与したときの組織内放射能濃度は投与後 1 時間に最高値を示し、膀胱及び肝臓で最も高く、次いで下垂体、肺、顎下腺、腎臓、副腎、脾臓及び骨髄の順であった。大部分の組織で血漿中放射能濃度より高かったが、中枢神経系、眼球及び白色脂肪では低かった。投与後 3 時間においても膀胱及び肝臓、次いで腎臓で高かった。各組織からの放射能の消失は速やかであり、血漿中濃度に比較して明らかに長い消失半減期で放射能が消失した組織や放射能が残留する可能性のある組織は認められなかった (表VII-5) ²⁵⁾。

表VII-5. ラットに ^{14}C -ビソプロロールを 1mg/kg の用量で単回皮下投与したときのビソプロロールの組織内濃度

| 組織 | 濃度 (ng eq./mL 又は ng eq./g 組織) | | | T _{1/2} (hr) |
|---------|-------------------------------|-------|--------|-----------------------|
| | 1 時間 | 3 時間 | 24 時間 | |
| 血漿 | 278.3 | 161.0 | 1.257 | 3.38 |
| 血液 | 217.7 | 125.7 | 1.212 | 3.53 |
| 大脳 | 68.93 | 17.60 | 検出限界未満 | 1.84 |
| 小脳 | 61.60 | 18.17 | 0.4917 | 4.65 |
| 下垂体 | 1750 | 379.3 | 検出限界未満 | 1.34 |
| 眼球 | 132.0 | 59.20 | 1.237 | 4.17 |
| ハーダー腺 | 1030 | 246.0 | 8.180 | 4.99 |
| 甲状腺 | 664.7 | 221.3 | 検出限界未満 | 1.48 |
| 顎下腺 | 1493 | 421.3 | 3.190 | 3.36 |
| 胸腺 | 804.3 | 216.7 | 1.590 | 3.40 |
| 心臓 | 362.7 | 139.0 | 1.337 | 3.48 |
| 肺 | 1710 | 429.3 | 2.653 | 3.27 |
| 肝臓 | 5127 | 2367 | 22.20 | 3.48 |
| 腎臓 | 1367 | 954.3 | 5.833 | 3.26 |
| 副腎 | 1307 | 404.0 | 5.473 | 3.96 |
| 脾臓 | 1207 | 255.0 | 2.517 | 3.65 |
| 膵臓 | 916.3 | 279.3 | 1.763 | 3.32 |
| 白色脂肪 | 81.17 | 32.70 | 0.8227 | 4.77 |
| 褐色脂肪 | 744.7 | 254.7 | 2.287 | 3.66 |
| 骨格筋 | 362.3 | 142.0 | 1.200 | 3.32 |
| 皮膚 | 391.7 | 127.7 | 4.280 | 5.00 |
| 骨髄 | 1126 | 270.0 | 2.253 | 3.53 |
| 大動脈 | 272.3 | 116.8 | 検出限界未満 | 1.49 |
| 腸間膜リンパ節 | 961.0 | 251.3 | 2.190 | 3.47 |
| 精巣 | 275.0 | 245.3 | 17.27 | 5.94 |
| 精巣上体 | 504.7 | 302.3 | 2.557 | 3.28 |
| 前立腺 | 1033 | 199.3 | 2.627 | 3.81 |
| 胃 | 702.3 | 259.7 | 2.710 | 3.79 |
| 小腸 | 662.3 | 222.3 | 4.613 | 4.40 |
| 大腸 | 805.0 | 333.0 | 11.41 | 3.79 |
| 膀胱 | 10480 | 3515 | 10.96 | 2.55 |

(n=3 の平均値)

VII. 薬物動態に関する項目

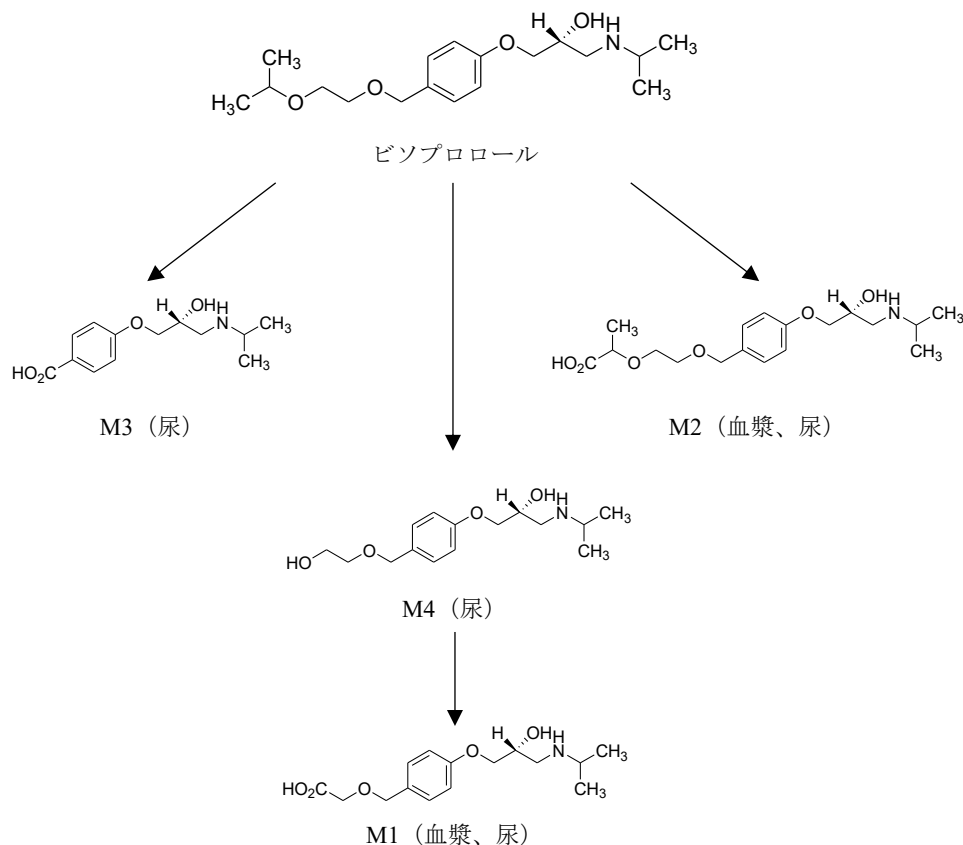
(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

本剤 8mg を健康成人男子に単回投与（24 時間貼付）したとき、以下の代謝物が認められた²²⁾。（539 試験）



図VII-5. ビンプロロールの代謝経路

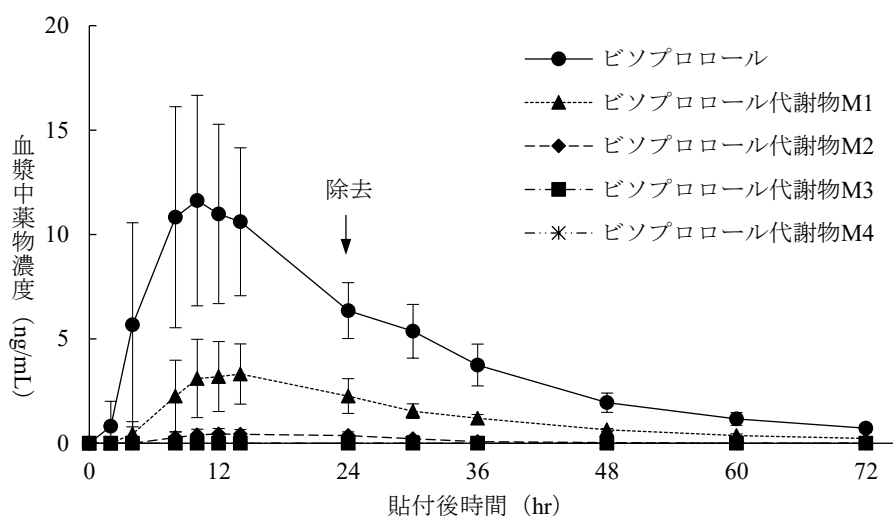
本剤 8mg を健康成人男子に単回投与（24 時間貼付）したとき、ビンプロロール及び代謝物（M1、M2、M3 及び M4）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²²⁾。（539 試験）

表VII-6. 本剤 8mg 単回投与（24 時間貼付）時のビンプロロール及び代謝物の薬物動態パラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC ₇₂ (ng · hr/mL) |
|---------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| ビンプロロール | 11.947±4.651 | 11.0±2.2 | 318.36±91.40 |
| M1 | 3.544±1.613 | 14.8±5.1 | 92.10±28.34 |
| M2 | 0.4822±0.2552 | 14.9±5.3 | 10.27±6.55 |
| M3 | 定量限界未満 | — | — |
| M4 | 定量限界未満 | — | — |

(n=10、平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目



図VII-6. 本剤8mg単回投与（24時間貼付）時の血漿中ビソプロロール及び代謝物濃度推移（n=10、平均値±標準偏差）

<参考>

皮膚における透過時の代謝

ヒト再構築皮膚モデルに¹⁴C-ビソプロロール溶液を4及び8時間塗布し、透過した放射能を分析した。その結果、未変化体以外に代謝物は認められず、ビソプロロールはヒト皮膚を透過するときにほとんど代謝を受けないと考えられた²⁶⁾。

(2)代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3)初回通過効果の有無及びその割合

皮膚から吸収されるため肝臓での初回通過効果は受けない。

(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

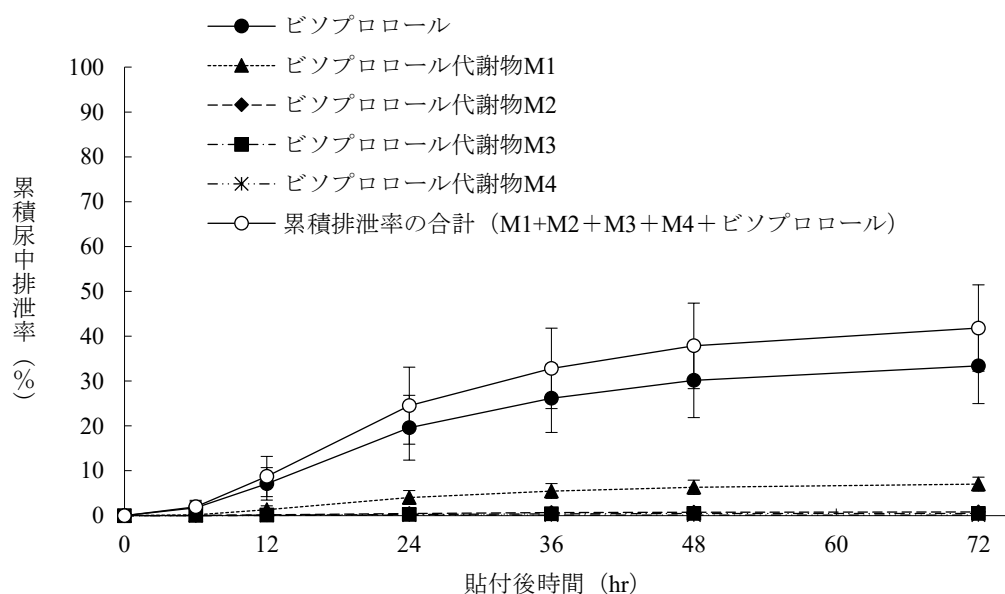
本剤8mgを健康成人男子に単回投与（24時間貼付）したとき、投与後72時間（剥離後48時間）までに尿中に排泄されたビソプロロール及び代謝物（M1、M2、M3及びM4）の排泄量及び排泄率は以下のとおりであった²²⁾。（539試験）

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-7. 本剤 8mg 単回投与（24 時間貼付）後 72 時間までの累積尿中排泄量及び排泄率

| | 排泄量 (mg) | 排泄率 (%) |
|---------|---------------|--------------|
| ビソプロロール | 2.6712±0.6731 | 33.390±8.413 |
| M1 | 0.5138±0.1136 | 7.030±1.554 |
| M2 | 0.0717±0.0388 | 0.821±0.444 |
| M3 | 0.0297±0.0095 | 0.477±0.152 |
| M4 | 0.0076±0.0067 | 0.109±0.097 |
| 合計 | — | 41.827±9.618 |

(n=10、平均値±標準偏差)



図VII-7. 本剤 8mg 単回投与（24 時間貼付）時の累積尿中排泄率 (n=10、平均値±標準偏差)

<参考>

ラットに ^{14}C -ビソプロロール 3mg/kg を単回経皮投与（投与後 24 時間に投与部位をふき取り）し、投与後の尿及び糞中放射能、投与後 24 時間に未吸収で塗布部に残存した放射能、並びに投与後 168 時間の塗布部皮膚の放射能を測定した。投与後 168 時間までに投与量の 19.0%及び 4.2%がそれぞれ尿及び糞中へ排泄され、その後もわずかながら排泄される傾向を示した。投与後 24 時間に塗布部に残存した未吸収の放射能は投与量の 44.5%、投与後 168 時間における塗布部皮膚の放射能は投与量の 28.0%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

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者における薬物動態（522 試験）

腎機能正常及び腎機能軽度～高度低下高血圧症患者（eGFR[※] 正常：90 以上、軽度低下：60～89、中等度低下：30～59、高度低下：15～29）に本剤 8mg を 7 日間反復投与（1 日 1 回 24 時間貼付）したときのピソプロロールの C_{max} 及び AUC₂₄ は、腎機能正常患者に比べて、腎機能軽度・中等度・高度低下患者ではそれぞれ約 1.2、1.7、2.4 倍及び約 1.2、2.0、2.9 倍であった²⁸⁾。（「VIII. 6. (2)腎機能障害患者」の項参照）

※eGFR の算出式

男性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × 年齢^{-0.287}

女性：eGFR (mL/min/1.73m²) = 194 × Cr^{-1.094} × 年齢^{-0.287} × 0.739

表VII-8. 本剤 8mg を 7 日間反復投与（1 日 1 回 24 時間貼付）したときの腎機能別薬物動態パラメータ

| 腎機能 | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) | AUC ₂₄ (ng・hr/mL) |
|---------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------|
| 正常患者 (n=8) | 22.073 ± 8.404 | 6.5 ± 2.6 | 16.80 ± 2.70 | 371.12 ± 124.89 |
| 軽度低下患者 (n=9) | 26.827 ± 13.930 | 8.2 ± 2.7 | 19.92 ± 2.77 | 476.96 ± 280.01 |
| 中等度低下患者 (n=7) | 34.96 ± 6.80 | 6.6 ± 1.9 | 25.14 ± 7.14 | 704.06 ± 130.19 |
| 高度低下患者 (n=5) | 48.56 ± 15.91 | 9.2 ± 1.8 | 27.76 ± 3.31 | 1034.08 ± 326.05 |

(平均値 ± 標準偏差)

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

設定されていない

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。〕

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、9.1.11 参照〕

2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 本剤は、刺激伝導系の β 受容体を遮断することから、高度の徐脈等のある患者に投与すると、症状を悪化させるおそれがある。

2.2 本剤には心収縮力抑制作用がある。一方、アシドーシスでは、血液のpH低下により心筋収縮力が低下し、また、心筋のカテコールアミンに対する反応性の低下が起こる。このような状態に、本剤を投与すると心収縮力の抑制が増強されるおそれがある。

2.3 本剤は、心収縮力抑制作用があるため、心機能が抑制され原疾患の症状を悪化させるおそれがある。

2.4 右心不全では静脈系への血液の滞留が考えられ、心拍出量を抑制する本剤の投与により、より症状が悪化するおそれがある。

2.5 本剤の心収縮力抑制作用が、極めて重篤な心不全症状をより悪化させるおそれがある。

2.6 病態が極めて不安定な心不全の急性増悪期においては、本剤の心収縮力抑制作用が病態をより悪化させるおそれがある。

2.7 本剤は β_1 選択性 β 遮断剤で、通常用量では β_2 受容体遮断作用による末梢血管拡張作用の抑制は非選択性 β 遮断剤に比べ少ないと考えられるが、 β_1 選択性は相対的なものであり、重度の末梢循環障害のある患者では、本剤投与により症状を更に悪化させるおそれがある。

2.8 β 遮断剤の一般的な注意事項である。褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、カテコールアミン等が大量に分泌されるため、未治療の患者に β 遮断剤を単独使用すると、急激に血圧が上昇する可能性がある。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の再投与により過敏症を引き起こす可能性が高いと考えられる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。徐脈又は低血圧の症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。また、必要に応じアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。

8.2 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。特に高齢者においては同様の注意をすること。

[9.8.2 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。

8.5 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがあるので、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。また、本剤の貼付に際しては貼付部位を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏等を投与するか、本剤を投与中止するなど適切な処置を行うこと。[14.1.1 参照]

（解説）

8.1 本剤には心拍数減少、心収縮力の抑制、降圧作用があることから、投与が長期にわたる場合は心機能検査を定期的に行い、投与中の徐脈や過度の血圧低下等を早期に発見し、適切な処置を行えるよう設定した。

8.2 類似化合物であるプロプラノロール塩酸塩を使用中の狭心症患者で急に投与を中止したことにより、症状が悪化したり、心筋梗塞を引き起こしたとの報告がある。原因としては、β遮断剤の長期投与によりβ受容体の up-regulation が生じ、急な投与中止により内因性及び外因性的カテコールアミンの刺激による過度の交感神経興奮状態となり、発現したものと考えられる。

8.3 手術時には、麻酔により交感神経活性が抑制され、β遮断剤投与により、更に活性が抑制され心機能が低下するおそれがあることから、手術前 48 時間は投与しないことが望ましいとされている。

8.4 降圧剤（β遮断剤）の一般的な注意事項である。本剤開発時の臨床試験においても、浮動性めまい、体位性めまい、傾眠の副作用（いずれも発現率 1%未満）が認められている。（「VIII. 8. (2)その他の副作用」の項参照）

8.5 本剤は貼付剤であり、同一活性成分の経口製剤にはない適用部位の副作用等のリスクがあることから、本剤の適用となる患者を適切に判断するよう注意喚起した。また、本剤開発時の臨床試験における適用部位の副作用発現率は 13.1%（103/789 例）であり、比較的高頻度で認められたことから、皮膚症状発現時の対処についても注意喚起した。（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

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

(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

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 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。症状を悪化させるおそれがある。

9.1.3 うっ血性心不全のおそれのある患者

観察を十分に行うこと。心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 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。

9.1.5 甲状腺中毒症の患者

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、症状を悪化させるおそれがある。また、頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。

9.1.6 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。

9.1.7 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。

9.1.8 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。

9.1.9 異型狭心症の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.10 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。

9.1.11 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者

本剤の単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがある。[2.8、7.1 参照]

（解説）

9.1.1 本剤は β_1 選択性 β 遮断剤であり、通常用量での β_2 受容体遮断作用による気管支拡張作用の抑制は、非選択性 β 遮断剤に比べ少ないと考えられるが、 β_1 選択性は相対的なものであるため注意が必要である。

9.1.2 本剤には心収縮力抑制作用があることから、心不全を合併している患者に本剤 2mg、4mg 又は 8mg で投与を開始すると過量投与となり、心不全症状を悪化させるおそれがあるため、十分留意する。慢性（持続性・永続性）心房細動患者を対象とした国内臨床試験及び市販後において、本剤の投与により心不全の症状が悪化した症例が報告されている。

9.1.3 心機能は、なんらかの負荷が生じた場合、交感神経の亢進が関与するなどして代償機序が働き維持されているが、心収縮力を抑制する β 遮断剤はこの作用に拮抗し症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 本剤は β_1 選択性 β 遮断剤であり、通常用量での β_2 受容体を介するグリコーゲン分解作用への影響は、非選択性 β 遮断剤に比べ少ないと考えられるが、 β_1 選択性は相対的なものであるため注意が必要である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 9.1.5 甲状腺中毒症の患者では、カテコールアミンが増加しており、 β 遮断剤の長期投与により β 受容体の up-regulation が生じる。急に β 遮断剤の投与を中止するとカテコールアミンの刺激による過度の交感神経興奮状態となり、頻脈等の交感神経興奮症状を発現する可能性がある。また、甲状腺中毒症の患者では、交感神経系の刺激によると考えられる頻脈がみられる。 β 遮断剤には心拍数低下作用があり、原疾患の頻脈等の症状をマスクすることが報告されていることから、このような患者に投与する際には、甲状腺機能の観察等を十分に行い、原疾患の悪化に留意する必要がある。
- 9.1.6 本剤は β_1 選択性 β 遮断剤であり、通常用量での β_2 受容体遮断作用による末梢血管拡張作用の抑制は、非選択性 β 遮断剤に比べ少ないと考えられるが、 β_1 選択性は相対的なものであるため注意が必要である。
- 9.1.7 本剤は心刺激伝導系の β 受容体を遮断することによる陰性変時作用があり、心拍数を減少させ徐脈を呈したり、房室伝導を更に延長させたりする可能性がある。
本剤開発時の臨床試験においても、徐脈（発現率1~5%未満）、房室ブロック（発現率1%未満）の副作用が認められている。（「VIII. 8. (2)その他の副作用」の項参照）
- 9.1.8 本剤は血圧降下作用を有するため、過度に血圧の低い患者では更に血圧を低下させるおそれがある。
- 9.1.9 β 遮断剤投与による異型狭心症の悪化の機序については明らかにされていないが、 β 遮断剤の投与により冠動脈は特に α 受容体の影響下に置かれ、ストレスなどによりノルアドレナリンの分泌が高まった場合、 α 受容体の刺激作用が強くあらわれて冠スパズムが惹起されると考えられている。
- 9.1.10 β 遮断剤の投与により、乾癬の悪化及び再発が報告されている²⁹⁾。乾癬の原因は不明であるが、遺伝的な要因が示唆されており、環境誘因は、炎症反応及びそれに続くケラチノサイトの過剰増殖を惹起すると考えられている。よく知られている誘因として β 遮断剤を含む薬剤がある³⁰⁾。
- 9.1.11 褐色細胞腫・パラガングリオーマは副腎髄質又は傍神経節のクロム親和性細胞から発生するカテコールアミン産生腫瘍で、前者を褐色細胞腫、後者をパラガングリオーマ、総称して褐色細胞腫・パラガングリオーマと呼ぶ。高血圧、動悸、頻脈など、多彩な臨床症状を示す。未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマに対して β 遮断剤を単剤使用すると急激に血圧が上昇する可能性があることから、必ず α 遮断剤による初期治療を行ってから β 遮断剤を追加し、 β 遮断剤による治療開始後も、常に α 遮断剤を併用することとされている¹³⁾。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

低用量から投与を開始することを考慮すること。薬物の排泄遅延により血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。[16.6.1 参照]

(解説)

腎機能正常及び腎機能軽度～高度低下高血圧症患者に本剤8mgを7日間反復投与（1日1回24時間貼付）したとき腎機能が低下するに従って C_{max} 及び AUC_{24} の増加、 $T_{1/2}$ の延長が認められ、特に腎機能高度低下患者において、血漿中ビンプロロール濃度が大きく上昇する可能性が示唆された。（「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照）腎機能正常患者、軽度低下患者、中等度低下患者及び高度低下患者の副作用発現率は、それぞれ12.5%（1/8例）、44.4%（4/9例）、37.5%（3/8例）及び66.7%（4/6例）であり、腎機能障害のある患者の副作用発現率は腎機能正常患者に比べて高い傾向を示した²⁸⁾。このことから腎機能障害のある患者では、低用量から投与を開始することを考慮することとした。

また、健康成人男子10例を対象に本剤8mgを単回投与（24時間貼付）したとき、投与後72時間までの累積尿中排泄率は約41.8%であり、未変化体は約33.4%という結果が得られている²²⁾。（「VII. 7. 排泄」の項参照）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

(解説)

本剤の高血圧症患者を対象とした臨床試験では肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、肝機能障害患者に関する除外基準を「ALT 又は AST が基準値上限の 2.5 倍以上」として実施した。そこで、本剤全投与例を対象とした統合解析において、AST 又は ALT が基準値範囲内の患者を肝機能正常患者、基準値を超えている患者を肝機能低下患者として層別解析を実施し安全性を評価したところ、肝機能正常患者及び肝機能低下患者の副作用発現率は、それぞれ 29.9% (198/663 例) 及び 27.8% (35/126 例) であり、発現率に違いはみられなかった。

しかし、本剤の臨床試験には重篤な肝機能障害のある患者は含まれていないこと、ピソプロロールフマル酸塩経口製剤を肝機能障害患者に投与したときの薬物動態として、肝機能障害により C_{max} 及び AUC は増加し、 $T_{1/2}$ は延長する可能性があることが海外で報告されている^{31), 32)}ことから、重篤な肝機能障害のある患者に投与する場合は注意が必要である。

(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[®]：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) ピソプロロールフマル酸塩の最大臨床用量の 5mg と動物試験における体表面積換算した無毒性量（体表面積換算に基づくヒト等価用量）との比較による。

(解説)

胎児・新生児の発育不全に関して、ヒトでもリスクを示唆する疫学研究が報告されている。胎児及び新生児の発育不全は、母体及び児の状態を観察し適切な処置を行うことでは臨床的に管理可能である。

(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。

(解説)

ピソプロロールフマル酸塩経口製剤の使用上の注意に準拠し設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

(解説)

小児等への本剤投与に関する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 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。また、脳梗塞等がおこるおそれがある。

9.8.2 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。なお、休薬を要する場合は、徐々に減量する。[8.2 参照]

(解説)

9.8.1 高齢者では、一般に過度の降圧は脳梗塞等を引き起こすおそれがあるため好ましくないとされていることから、少量から投与を開始するなど患者の状況を観察しながら慎重に投与すること。なお、わが国の高血圧治療ガイドライン 2019 において、高齢者における降圧目標は 65-74 歳では 130/80mmHg 未満、75 歳以上では 140/90mmHg 未満（忍容性があれば 130/80mmHg 未満）とされている。

9.8.2 高齢者では、一般に交感神経系の機能も低下していることがあり、徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれやすいため、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。β遮断剤の長期投与によりβ受容体の up-regulation が生じ、急な投与中止や急激な減量により内因性及び外因性的のカテコールアミンの刺激による過度の交感神経興奮状態となり、不整脈等を引き起こす可能性があるため、休薬を要する場合は、徐々に減量する。

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 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アドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。 |

(次ページへ続く)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| Ca拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩 等 | 徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等 があらわれることがある。 定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて 心電図検査を行い、異常が認められた 場合には、両剤の減量若しくは投与 を中止する。 | 相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制 作用、陰性変力作用、降圧作用）を増 強させる。特にジギタリス製剤との3剤 併用時には注意を要する。 |
| ジギタリス製剤 ジゴキシン メチルジゴキシン | 徐脈、房室ブロック等があらわれるこ とがある。 定期的に心電図検査を行い、異常が認 められた場合には、両剤の減量若しく は投与を中止する。 | 相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制 作用）を増強させる。特に Ca拮抗剤と の3剤併用時には注意を要する。 |
| クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩 | クロニジン、グアナベンズ投与中止後 のリバウンド現象（急激な血圧上昇） が増強することがある。 クロニジンを中止する場合は、あらか じめ本剤の投与中止等適切な処置を行 う。 | クロニジンを中止した場合、血中ノル アドレナリンが上昇する。β遮断剤と 併用している場合、クロニジンの中止 により、α作用が強調され、より急激 な血圧上昇を起こす。グアナベンズも 作用機序から同様な反応が予測され る。 |
| クラスI抗不整脈剤 ジソピラミドリン酸塩 プロカインアミド塩酸塩 アジマリン 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。 |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

併用により、薬理作用から効果が増強され副作用の発現のおそれがある薬剤、及び効果が減弱される可能性のある薬剤について例示し、併用する場合には用量に留意して慎重に投与するなど注意するよう設定した。

- 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の分解は、 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い。また低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状（頻脈、振戦や発汗等）をマスクし、より重篤な低血糖症状に移行させたり、血糖上昇作用を抑制し低血糖からの回復を遅らせるおそれがある³³⁾。

- 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が、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ため、心機能、血圧の低下に注意する必要がある。過剰な作用が起こった場合、いずれかの薬剤の投与を中止する必要がある³⁴⁾。

- ジギタリス製剤（ジゴキシン、メチルジゴキシン）

ジギタリス製剤は、心収縮力を増大し、心拍出量を増加する強心作用とともに、刺激伝導速度を抑制することによる徐脈作用を有する。このため、 β 遮断剤を併用することにより、過度の房室伝導時間の延長を来し、房室ブロック等が起こる可能性が考えられる。

- クロニジン塩酸塩、グアナベンズ酢酸塩

相互作用の機序は明らかにされていないが、次のように考えられている。クロニジンは α_2 受容体に選択的に作用してノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、クロニジンの急激な中止によって血中ノルアドレナリンの上昇が起こる。 β 遮断剤併用時は、上昇したノルアドレナリンの作用のうち β 作用が遮断されて α 作用だけが残る、これによる急激な血圧の上昇が発現する。クロニジンの急激な中止は行わず、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³⁵⁾。

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（0.6%）、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群（いずれも頻度不明）

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）

完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群については、本剤の開発時の臨床試験では発現していない。しかし、同一活性成分であるビソプロロールフマル酸塩経口製剤においてこれらの副作用の発現が認められており、ビソプロロールを有効成分とする本剤においても発現する可能性が否定できないことから、頻度不明として記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 1%未満 ^{注1)} | 頻度不明 ^{注2)} |
|--------|-----------------------------------|---|-----------------------------|
| 循環器 | 徐脈 | 房室ブロック、血圧低下、心室性期外収縮、動悸、胸痛 | 心房細動、心胸郭比増加 |
| 精神神経系 | | 頭痛、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい | 頭重感、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 | ALTの上昇 | AST、LDH、Al-P、ビリルビンの上昇 | γ-GTPの上昇、肝腫大 |
| 腎臓・泌尿器 | 尿中蛋白陽性 | クレアチニン、BUNの上昇 | 尿中ブドウ糖陽性、頻尿 |
| 呼吸器 | | 呼吸困難 | 気管支痙攣 |
| 過敏症 | | 皮膚そう痒感 | 発疹 |
| 眼 | | | 霧視、涙液分泌減少 |
| 適用部位障害 | (適用部位) 皮膚炎、紅斑、そう痒感 | (適用部位) 疼痛、熱感、乾燥、湿疹、変色、びらん | |
| その他 | 好酸球百分率増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、CRP増加 | 無力症、疲労、倦怠感、CKの上昇、血中コレステロール増加、HDLコレステロール増加、LDLコレステロール増加、血中ブドウ糖増加 | 浮腫、気分不快感、四肢冷感、悪寒、しびれ感、糖尿病増悪 |

注1)ビソプロロールフマル酸塩経口製剤の電子添文に記載されている副作用を参考に、本剤での臨床試験の副作用発現率が1%未満の副作用を記載した。

注2)本剤の承認時までの臨床試験では発現していないが、ビソプロロールフマル酸塩経口製剤の電子添文に記載のある副作用を、頻度不明として記載した。

(解説)

その他の副作用は、以下の条件に基づき設定した。

- ・発現頻度は本態性高血圧症、頻脈性心房細動の承認時までの承認用量の臨床試験結果を合算した。
- ・本剤の臨床試験において、1%以上に認められた副作用を記載した。ただし、本剤は貼付剤であることから、臨床試験で認められた適用部位の副作用についてはすべて記載した。
- ・同一活性成分のビソプロロールフマル酸塩経口製剤の電子添文に記載されている副作用を参考に、本剤での臨床試験の副作用発現率が1%未満の副作用を「1%未満」の欄に記載した。
- ・本剤の承認時までの臨床試験では発現していないがビソプロロールフマル酸塩経口製剤の電子添文に記載のある副作用は頻度不明欄に記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

| | 本態性高血圧症患者 (軽症～中等症) 適応承認時 | 頻脈性心房細動患者 適応追加時 | 合計 |
|------------|--------------------------------|--------------------|-------|
| 安全性解析対象例数 | 789 | 247 | 1,036 |
| 副作用発現例数 | 233 | 43 | 276 |
| 副作用発現率 (%) | 29.5 | 17.4 | 26.6 |
| 副作用発現件数 | 330 | 49 | 379 |

承認時までの副作用発現例数 (%)

| 副作用の種類 対象患者 | 本態性高血圧症患者 (軽症～中等症) 適応承認時 | 頻脈性心房細動患者 適応追加時 | 合計 |
|----------------|--------------------------------|--------------------|----------|
| 神経系障害 | 15 (1.9) | 2 (0.8) | 17 (1.6) |
| 頭痛 | 3 (0.4) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| 傾眠 | 4 (0.5) | 0 (0.0) | 4 (0.4) |
| 失神 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 浮動性めまい | 4 (0.5) | 0 (0.0) | 4 (0.4) |
| 体位性めまい | 5 (0.6) | 1 (0.4) | 6 (0.6) |
| 味覚異常 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| 眼障害 | 1 (0.1) | 1 (0.4) | 2 (0.2) |
| 眼窩周囲浮腫 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| 一過性黒内障 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 耳および迷路障害 | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 2 (0.2) |
| 耳鳴 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| 耳不快感 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| 心臓障害 | 23 (2.9) | 8 (3.2) | 31 (3.0) |
| 第Ⅰ度房室ブロック | 7 (0.9) | 0 (0.0) | 7 (0.7) |
| 徐脈 | 7 (0.9) | 1 (0.4) | 8 (0.8) |
| 洞性徐脈 | 7 (0.9) | 0 (0.0) | 7 (0.7) |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 動悸 | 1 (0.1) | 1 (0.4) | 2 (0.2) |
| 心不全 | 0 (0.0) | 3 (1.2) | 3 (0.3) |
| 急性心不全 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| うっ血性心不全 | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 2 (0.2) |
| 血管障害 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| 起立性低血圧 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類 | 対象患者 本態性高血圧症患者 (軽症～中等症) 適応承認時 | 頻脈性心房細動患者 適応追加時 | 合計 |
|-------------------|--|--------------------|------------|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (0.3) | 4 (1.6) | 6 (0.6) |
| アレルギー性気管支炎 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 喘息 | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 2 (0.2) |
| 呼吸困難 | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 2 (0.2) |
| 咳嗽 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 湿性咳嗽 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 胃腸障害 | 3 (0.4) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (0.3) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 悪心 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.3) | 2 (0.8) | 4 (0.4) |
| 湿疹 | 1 (0.1) | 1 (0.4) | 2 (0.2) |
| そう痒症 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| そう痒性皮疹 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 四肢痛 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| 陰囊水腫 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 111 (14.1) | 25 (10.1) | 136 (13.1) |
| 適用部位皮膚炎 | 29 (3.7) | 9 (3.6) | 38 (3.7) |
| 適用部位紅斑 | 17 (2.2) | 2 (0.8) | 19 (1.8) |
| 適用部位疼痛 | 2 (0.3) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 適用部位そう痒感 | 56 (7.1) | 6 (2.4) | 62 (6.0) |
| 適用部位熱感 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 適用部位乾燥 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 適用部位湿疹 | 5 (0.6) | 2 (0.8) | 7 (0.7) |
| 適用部位変色 | 2 (0.3) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 適用部位びらん | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 無力症 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 疲労 | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 2 (0.2) |
| 倦怠感 | 5 (0.6) | 0 (0.0) | 5 (0.5) |
| 末梢性浮腫 | 1 (0.1) | 1 (0.4) | 2 (0.2) |
| 胸部不快感 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| 胸痛 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| 口渇 | 0 (0.0) | 1 (0.4) | 1 (0.1) |
| 突然死 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類 | 対象患者 本態性高血圧症患者 (軽症～中等症) 適応承認時 | 頻脈性心房細動患者 適応追加時 | 合計 |
|-------------|--|--------------------|------------|
| 臨床検査 | 102 (12.9) | 3 (1.2) | 105 (10.1) |
| 血圧低下 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 心電図 ST 部分下降 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 心電図 ST-T 変化 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 血中 CK 増加 | 9 (1.1) | 0 (0.0) | 9 (0.9) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 血中 Al-P 増加 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 血小板数減少 | 1 (0.1) | 1 (0.4) | 2 (0.2) |
| 血小板数増加 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 白血球数増加 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 好酸球百分率増加 | 12 (1.5) | 0 (0.0) | 12 (1.2) |
| 好中球百分率減少 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 好中球百分率増加 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 単球百分率増加 | 5 (0.6) | 0 (0.0) | 5 (0.5) |
| リンパ球百分率減少 | 3 (0.4) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| リンパ球百分率増加 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| ALT 増加 | 13 (1.6) | 0 (0.0) | 13 (1.3) |
| AST 増加 | 7 (0.9) | 0 (0.0) | 7 (0.7) |
| 血中ビリルビン増加 | 3 (0.4) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| 肝機能検査値上昇 | 0 (0.0) | 2 (0.8) | 2 (0.2) |
| 血中コレステロール減少 | 2 (0.3) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 血中コレステロール増加 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| HDL 減少 | 5 (0.6) | 0 (0.0) | 5 (0.5) |
| HDL 増加 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| LDL 減少 | 3 (0.4) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| LDL 増加 | 6 (0.8) | 0 (0.0) | 6 (0.6) |
| 血中トリグリセリド減少 | 3 (0.4) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |
| 血中トリグリセリド増加 | 20 (2.5) | 0 (0.0) | 20 (1.9) |
| 血中ブドウ糖増加 | 9 (1.1) | 0 (0.0) | 9 (0.9) |
| 血中尿酸増加 | 12 (1.5) | 0 (0.0) | 12 (1.2) |
| CRP 増加 | 11 (1.4) | 0 (0.0) | 11 (1.1) |
| 血中クレアチニン増加 | 2 (0.3) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 血中尿素増加 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 尿中蛋白陽性 | 11 (1.4) | 0 (0.0) | 11 (1.1) |
| 血中カリウム減少 | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 血中カリウム増加 | 3 (0.4) | 0 (0.0) | 3 (0.3) |

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類 | 対象患者 | 本態性高血圧症患者 (軽症～中等症) 適応承認時 | 頻脈性心房細動患者 適応追加時 | 合計 |
|---------------|------|--------------------------------|--------------------|---------|
| 血中リン減少 | | 2 (0.3) | 0 (0.0) | 2 (0.2) |
| 血中リン増加 | | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| くも膜下出血 | | 1 (0.1) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

◆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

本態性高血圧症の承認時までの臨床試験で本剤を投与した全例を対象として、部分集団別に副作用発現頻度を検討した結果を以下に示す。

| 層別因子 | 水準 | 安全性評価 対象症例数 | 副作用発現 例数 (%) |
|----------|-----------------------|----------------|-----------------|
| 年齢 | 65 歳未満 | 679 | 206 (30.3) |
| | 65 歳以上 | 110 | 27 (24.5) |
| 性別 | 男 | 566 | 166 (29.3) |
| | 女 | 223 | 67 (30.0) |
| 体重 | 70kg 未満 | 405 | 126 (31.1) |
| | 70kg 以上 | 384 | 107 (27.9) |
| BMI | 25 未満 | 352 | 104 (29.5) |
| | 25 以上 | 437 | 129 (29.5) |
| 登録時収縮期血圧 | 140mmHg 未満 | 91 | 31 (34.1) |
| | 140mmHg 以上 160mmHg 未満 | 549 | 170 (31.0) |
| | 160mmHg 以上 | 149 | 32 (21.5) |
| 登録時拡張期血圧 | 100mmHg 未満 | 446 | 126 (28.3) |
| | 100mmHg 以上 | 343 | 107 (31.2) |
| 登録時脈拍数 | 75 拍/分未満 | 409 | 118 (28.9) |
| | 75 拍/分以上 | 380 | 115 (30.3) |
| 高血圧症罹病期間 | 3 年未満 | 264 | 82 (31.1) |
| | 3 年以上 | 522 | 150 (28.7) |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 層別因子 | | 水準 | 安全性評価 対象症例数 | 副作用発現 例数 (%) |
|-----------------|-------|-------|----------------|-----------------|
| 合併症 | なし | | 131 | 40 (30.5) |
| | あり | | 658 | 193 (29.3) |
| | 糖尿病 | なし | 724 | 214 (29.6) |
| | | あり | 65 | 19 (29.2) |
| | 高脂血症 | なし | 389 | 123 (31.6) |
| | | あり | 400 | 110 (27.5) |
| | 高尿酸血症 | なし | 605 | 181 (29.9) |
| あり | | 184 | 52 (28.3) | |
| 前治療薬 (原疾患治療) | | なし | 399 | 124 (31.1) |
| | | あり | 390 | 109 (27.9) |
| 併用薬 (合併症治療) | | なし | 453 | 134 (29.6) |
| | | あり | 336 | 99 (29.5) |
| 腎機能 | | 正常 | 187 | 58 (31.0) |
| | | 軽度低下 | 535 | 153 (28.6) |
| | | 中等度低下 | 61 | 18 (29.5) |
| | | 高度低下 | 6 | 4 (66.7) |
| 肝機能 | | 正常 | 663 | 198 (29.9) |
| | | 低下 | 126 | 35 (27.8) |

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

過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。

13.2 処置

過量投与の場合は、本剤を皮膚から除去するとともに、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。
- ・気管支痙攣：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。

(解説)

13.1 徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等は、本剤における臨床試験、及び同一活性成分のビソプロロール fumarate 経口製剤において副作用として報告されており、過量投与により、症状がより顕著にあらわれるおそれがある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13.2 徐脈、完全房室ブロックの症状は本剤の β 遮断作用による交感神経抑制に起因するものであることから、副交感神経遮断作用を有するアトロピン硫酸塩水和物や、 β アドレナリン受容体刺激作用を有するイソプレナリン塩酸塩等が使用される。

心不全症状の改善に向け、容量負荷の軽減、心収縮力の増強、前負荷の軽減等を目的に、症状に合わせて利尿薬、強心薬、血管拡張剤が投与される。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

14.1.1 貼付部位

- ・皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。
- ・貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるときは清潔なタオル等でよくふき取ってから本剤を貼付すること。特に夏期は、一般的に密封療法では皮膚症状が誘発されることが知られているので、十分に注意して投与すること。
- ・皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。[8.5 参照]

14.1.2 貼付期間中

本剤が皮膚から一部剥離した場合は、絆創膏等で剥離部を固定すること。

14.1.3 保管

使用するまではアルミ袋を開封しないこと。

(解説)

14.1.1 本剤の皮膚刺激性から、皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等が悪化するおそれがある。

発汗、湿潤、汚染等のある皮膚では、本剤の粘着性が損なわれる可能性がある。また、夏期は汗をかきやすく、テープ剤等で密封した状態では蒸れて皮膚症状が誘発されやすいことから、貼付前に清潔なタオル等で汗等をよくふき取ってから貼付することを注意喚起した。

本剤の副作用として、適用部位のそう痒感、皮膚炎、紅斑等が報告されており、同一箇所を繰り返し貼付することにより、皮膚症状が発現する可能性が高いため設定した。

14.1.2 開発時の臨床試験において、夏期を中心とした汗をかきやすい状況では、本剤の一部が剥離する事例があったことから、辺縁部の剥離部分が衣服等とこすれて全体が剥がれ落ちないように、剥離部分を絆創膏等で固定することを注意喚起した。

14.1.3 本剤の苛酷試験（無包装状態）において、湿度又は光照射によりミリスチン酸プロピルの低下や類縁物質の増加が認められている。（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

<参考>

貼り忘れた場合は、気がついた時にできるだけ早く1回分を貼る（貼りかえる）。ただし、次の貼付時間が近い場合は1回とばして、次の通常の貼付時間に1回分を貼る（貼りかえる）。絶対に2回分を1度に貼ることは避けること。

（貼り忘れ時の対応は、病態及び併用薬剤等により様々であり、個々のケースに応じた対応が望ましいと考えられるが、参考として目安を示した。）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

β 遮断剤使用中の患者では、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。

(解説)

アナフィラキシー反応のメディエーターであるヒスタミンの合成と放出を β 交感神経刺激が抑制すると言われており、 β 遮断剤がこれを遮断するために、アナフィラキシーが起こりやすくなると考えられている。

(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

1) 中枢神経系に及ぼす影響

ラットにビソプロロール 1、10 及び 100mg/kg を経皮投与し、中枢神経系に対する影響を機能観察総合評価法 (FOB) によって評価したとき、明らかな作用は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

ビーグル犬にビソプロロール 0.1、1 及び 10mg/kg を経皮投与したとき、血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、心拍数及び心電図 (PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTc、RR 間隔及び R 波電位) 並びに呼吸数に明らかな作用は認められなかった。

(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

| 動物種 | 性別 | 動物数 | 投与方法 | 投与量 (mg/kg) | 概略の致死量 (mg/kg) |
|-----|----|-----|------|-----------------|----------------|
| ラット | ♂ | 5 | 経皮 | 0、500、1000、2000 | >2000 |
| | ♀ | 5 | | | |
| イヌ | ♂ | 1 | 経皮 | 0、250、500 | >500 |
| | ♀ | 1 | | | |

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験

ラットにビソプロロール 20、100 及び 500mg/kg/日を 4 週間経皮投与したとき、100mg/kg/日以上で群で摂餌量の低値、貧血傾向、尿素窒素やトリグリセリドの高値、塗布部位の炎症性変化がみられ、500mg/kg/日群では小脳や肺の病理組織変化等も認められた。また、薬理作用に伴う変化として 20mg/kg/日以上で群で心臓重量の高値がみられた。無毒性量は、雌雄とも 20mg/kg/日と推察された。

2) ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験

ラットにビソプロロール 10、50 及び 250mg/kg/日を 13 週間経皮投与したとき、50mg/kg/日以上で群で尿素窒素及びβ-グロブリン量の高値、A/G比及びアルブミン量の低値がみられ、250mg/kg/日群では塗布部位の炎症性変化や乳腺の病理組織変化等も認められた。また、薬理作用に伴う変化として 10mg/kg/日以上で群で心臓重量の高値、顎下腺の腺房細胞の肥大がみられた。なお、これらの変化は 4 週間の休薬により回復性が認められた。無毒性量は、雌雄とも 10mg/kg/日と推察された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

3) イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験

イヌにビソプロロール 10、50 及び 250mg/kg/日を 4 週間経皮投与したとき、50mg/kg/日以上で投与部皮膚の炎症性変化がみられた。250mg/kg/日群では自発運動の減少、体重減少等が認められ、雌雄各 3 例中 1 例が死亡した。死因は皮膚の壊死によりビソプロロールの吸収が増加し、心機能抑制が過度に発現したためと推察された。また、薬理作用に伴う変化として 10mg/kg/日以上で心拍数の低下及び PR 間隔の延長がみられた。無毒性量は、雌雄とも 10mg/kg/日と推察された。

4) イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験

イヌにビソプロロール 10、40 及び 160mg/kg/日を 13 週間経皮投与したとき、40mg/kg/日以上で投与部皮膚の炎症性変化がみられ、160mg/kg/日群では自発運動の減少、体重減少等が認められた。また、薬理作用に伴う変化として 10mg/kg/日以上で心拍数の低下及び PR 間隔の延長がみられた。なお、これらの変化は 4 週間の休薬により回復性が認められた。無毒性量は、雌雄とも 10mg/kg/日と推察された。

(3) 遺伝毒性試験

ビソプロロールの遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験及びラット末梢血を用いる小核試験を実施したが、いずれも陰性であった。

(4) がん原性試験

マウスを用いた皮膚二段階発がん性試験を実施し、DMBA を用いたイニシエーション処置後の皮膚腫瘍発生にビソプロロール (2~8mg/匹、19 週間経皮投与) が与える影響を評価したとき、前がん病変又は腫瘍性病変の発生に対する影響は認められず、ビソプロロールには皮膚発がんに対するプロモーション作用はないと結論した。

(5) 生殖発生毒性試験

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。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける皮膚刺激性試験

ウサギに本剤を貼付し、皮膚一次刺激性及び皮膚累積刺激性を評価したとき、皮膚一次刺激性は認められず、皮膚累積刺激性は弱い刺激物に分類された。また、モルモットに本剤を貼付し、皮膚光毒性を評価したとき、皮膚光毒性は認められなかった。

2) ヒトにおける皮膚刺激性試験 (619 試験)

健康成人男子 24 例を対象に直径 0.6cm (0.28cm²) の円形状に打ち抜いた本剤パッチ、プラセボパッチ及び絆創膏を上背部の右側又は左側に 48 時間貼付し、経時的に臨床観察、皮膚刺激性の判定を実施したところ、本剤パッチ除去後 30 分で 24 例中 3 例 (12.5%) に「かるい紅斑」が認められたが、本剤パッチ除去後 24 時間では全例に反応は認められなかった。プラセボパッチ除去後 30 分で 24 例中 2 例 (8.2%) に「かるい紅斑」が認められたが、プラセボパッチ除去後 24 時間では全例に反応は認められなかった。絆創膏除去後 30 分で 24 例中 1 例 (4.2%) に「かるい紅斑」が認められたが、絆創膏除去後 24 時間では全例に反応は認められなかった³⁶⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性試験

モルモットに本剤を貼付し、皮膚感作性及び皮膚光感作性を評価したとき、皮膚感作性及び皮膚光感作性は認められなかった。

2) ラット 26 週間反復経皮投与皮膚毒性試験

ラットにビソプロロール 5、10 及び 20mg/匹/日 (0.25、0.50 及び 1.00mg/cm²/日) を 26 週間経皮投与したとき、20mg/匹/日群の雌の投与部皮膚に弱いながらも被験物質の刺激によると考えられる病理組織変化がみられた。しかし、ラットの 4 及び 13 週間反復経皮投与毒性試験と同様であり、投与期間の延長による新たな変化は認められなかった。また、20mg/匹/日群の雄、10mg/匹/日以下の群の雌雄には投与部皮膚への影響はみられなかった。

3) ヒト光毒性試験 (139 試験)

健康成人男子 24 例を対象に直径 0.6cm (0.28cm²) の円形状に打ち抜いた本剤パッチ及びプラセボパッチを上背部の左右にそれぞれ 48 時間貼付し、経時的に臨床観察及び光毒性の判定を実施したところ、本剤パッチ、プラセボパッチのいずれも異常は認められなかった³⁷⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ビソノテープ 2mg、4mg、8mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ビソプロロール 劇薬

2. 有効期間

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：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ビソノテープ 2mg をご使用の方へ、ビソノテープ 4mg、8mg をご使用の方へ

（「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ベパントロール塩酸塩、セリプロロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、アテノロール、ビソプロロールフマル酸塩、ベタキシロール塩酸塩

7. 国際誕生年月日

2013年6月28日

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 |
|------------|------------|------------------|------------|------------|
| ビソノテープ 2mg | 2019年1月8日 | 23100AMX00020000 | 2019年5月29日 | 2019年6月7日 |
| ビソノテープ 4mg | 2013年6月28日 | 22500AMX00993000 | 2013年8月27日 | 2013年9月10日 |
| ビソノテープ 8mg | 2013年6月28日 | 22500AMX00994000 | 2013年8月27日 | 2013年9月10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

効能又は効果追加年月日：2019年1月8日

「頻脈性心房細動」の効能又は効果が追加された。

用法及び用量変更年月日：2019年1月8日

「〈頻脈性心房細動〉

通常、成人にはビソプロロールとして1日1回4mgから投与開始し、効果が不十分な場合には1日1回8mgに増量する。本剤は胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後24時間ごとに貼りかえる。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は8mgとする。」の用法及び用量が追加された。

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2022年12月7日

再審査結果

カテゴリ1 「効能又は効果」「用法及び用量」に変更なし（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない）

11. 再審査期間

| 効能・効果 | ビソノテープ 2mg | ビソノテープ 4mg | ビソノテープ 8mg |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| 本態性高血圧症 (軽症～中等症) | — | 2013年6月28日～2021年6月27日（8年間、終了） | |
| 頻脈性心房細動 | 2019年1月8日～2021年6月27日（残余期間、終了） | | |

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 |
|------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| ビソノテープ 2mg | 2149700S3020 | 2149700S3020 | 126694802 | 622669401 |
| ビソノテープ 4mg | 2149700S1027 | 2149700S1027 | 122641602 | 622264101 |
| ビソノテープ 8mg | 2149700S2023 | 2149700S2023 | 122642302 | 622264201 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) トーアエイヨー社内資料: 生物学的同等性試験 [BTP0416]
- 2) トーアエイヨー社内資料: 本態性高血圧症 (I 度・II 度) に対するプラセボ対照用量探索試験 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.3) [BTP0412]
- 3) 松岡博昭ほか: Prog Med. 2013; 33(11): 2413-2420
- 4) Matsuoka H, et al.: J Clin Hypertens. 2013; 15(11): 806-814 (PMID: 24119112)
- 5) トーアエイヨー社内資料: 本態性高血圧症 (I 度・II 度) に対する第Ⅲ相検証試験 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.3) [BTP0413]
- 6) トーアエイヨー社内資料: 本態性高血圧症 (I 度・II 度) に対する 6 ヶ月長期投与試験 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.4) [BTP0414]
- 7) 松岡博昭ほか: Prog Med. 2013; 33(11): 2421-2431
- 8) トーアエイヨー社内資料: 本態性高血圧症 (I 度・II 度) に対する用量探索試験 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.4) [BTP0410]
- 9) トーアエイヨー社内資料: 貼付部位検討試験 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.1) [BTP0404]
- 10) Yamashita T, et al.: J Cadiol. 2019; 73(5): 386-393 (PMID: 30591320)
- 11) トーアエイヨー社内資料: 慢性心房細動に対する第Ⅲ相検証試験 [BTP0418]
- 12) 山下武志ほか: Prog Med. 2018; 38(12): 1377-1386
- 13) 荻原俊男ほか: β 遮断薬のすべて 第 3 版. 先端医学社. 2009: 370-373
- 14) トーアエイヨー社内資料: 忍容性試験; 単回投与 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.2) [BTP0405]
- 15) トーアエイヨー社内資料: 忍容性試験; 反復投与 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.2) [BTP0406]
- 16) ビソノテープ再審査報告書 (2022 年 12 月 7 日再審査結果公表)
- 17) トーアエイヨー社内資料: 受容体親和性 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.6.2.2) [BTP0201]
- 18) トーアエイヨー社内資料: ラットにおける降圧作用 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.6.2.2) [BTP0202]
- 19) トーアエイヨー社内資料: ラットにおける降圧作用 (長期) (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.6.2.2) [BTP0203]
- 20) トーアエイヨー社内資料: イヌにおける降圧作用 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.6.2.2) [BTP0204]
- 21) トーアエイヨー社内資料: ABPM による降圧効果の検討 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.4) [BTP0411]
- 22) トーアエイヨー社内資料: 薬物動態試験; 単回投与 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.2) [BTP0402]
- 23) トーアエイヨー社内資料: 薬物動態試験; 反復投与(2) [BTP0417]
- 24) トーアエイヨー社内資料: 薬物動態試験; 反復投与 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.2) [BTP0407]
- 25) トーアエイヨー社内資料: ラット組織内濃度 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.6.4.4) [BTP0205]
- 26) トーアエイヨー社内資料: 皮膚透過時の代謝 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.6.4.5) [BTP0206]
- 27) トーアエイヨー社内資料: ラット尿・糞排泄 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.6.4.6) [BTP0207]
- 28) トーアエイヨー社内資料: 腎機能別の薬物動態試験 (2013 年 6 月 28 日承認、申請資料概要 2.7.6.2) [BTP0408]
- 29) Heng M C Y, et al.: Int J Dermatol. 1988; 27(9): 619-627 (PMID: 2906634)
- 30) 福島雅典総監修: メルクマニュアル 第 18 版日本語版. 日経 BP 社. 2006: 1012-1016
- 31) Kirch W, et al.: Clin Pharmacokinet. 1987; 13(2): 110-117 (PMID: 2887325)
- 32) Hayes P C, et al.: Eur Heart J. 1987; 8(suppl M): 23-29 (PMID: 2897298)
- 33) 堀美智子監修: 医薬品相互作用ハンドブック 改訂第 2 版. じほう. 2002: 48
- 34) 堀美智子監修: 医薬品相互作用ハンドブック 改訂第 2 版. じほう. 2002: 335
- 35) 堀美智子監修: 医薬品相互作用ハンドブック 改訂第 2 版. じほう. 2002: 108

X I . 文献

- 36) トーアエイヨー社内資料: 皮膚安全性試験(2) [BTP0419]
- 37) トーアエイヨー社内資料: 皮膚安全性試験 (2013年6月28日承認、申請資料概要 2.7.6.5) [BTP0409]

2. その他の参考文献

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集: 高血圧治療ガイドライン 2019, 日本高血圧学会, 2019

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は外国では発売されていない。(2025年8月現在)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。
本邦における使用上の注意

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）ピソプロロールフマル酸塩の最大臨床用量の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。

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。

オーストラリア分類（Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）^{注）}

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.

Beta-adrenergic blocking agents may cause pharmacological effects such as bradycardia in the fetus and newborn infant.

注） Therapeutic Goods Administration : Prescribing medicines in pregnancy database

<<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

(2025/07/31 アクセス)

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

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

2mg 患者用説明書 (10.6cm×4.8cm、製品に封入)

ビソ[®]テープ^{2mg}
ご使用の方へ

・主治医の指示に従って正しく使用してください。
・また、このお薬を家族や他の人にあげないでください。

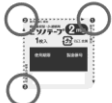


貼る場所
胸部、上腕部、背部(斜線部)の
どちらかに貼ってください。



●注意●
・同じ場所に貼り続けると、かゆみ、発赤、かぶれなどが生じる場合があります。貼りかえごとに場所を変えてください。
・傷や湿疹がある場所、汗をかきやすい場所には貼らないでください。
(裏面もご覧ください)

NTB1

貼り方

- 貼る場所を清潔なタオルなどでよくふいてください。
- アルミ袋は、3つの切り口を数字の順に開け、アルミ袋を大きく開いてお薬を取り出してください。
- 青い数字が印刷されている面を上にして山折りし、片方のプラスチック(ライナー)をはがします。
- あらわれた粘着面を皮膚に貼り、残った片方のプラスチック(ライナー)をひっくり返し、ずらしながらはがします。
- テープ全体をしっかりと押さえ、まんべんなく貼ってください。お薬がしっかりと貼れない場合は、絆創膏などで固定してください。
わからないことや、いつもと違うと感じた時は主治医または薬剤師にご相談ください。

アイー

4mg、8mg 患者用説明書（13.0cm×6.0cm、製品に封入）

β ビソ[®]テープ^{4mg} ^{8mg}

ご使用の方へ

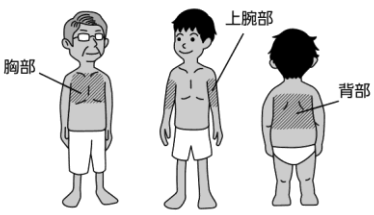
・主治医の指示に従って正しく使用してください。

・また、このお薬を家族や他の人にあげないでください。

※ビソテープ4mgと8mgの使い方は同じです。

貼る場所

胸部、上腕部、背部(斜線部)の
どちらかに貼ってください。



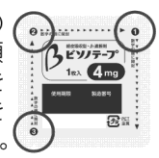
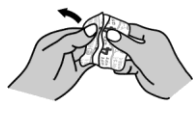

● 注意 ●

・同じ場所に貼り続けると、かゆみ、発赤、かぶれなどが生じる場合があります。貼りかえごとに場所を変えてください。

・傷や湿疹がある場所、汗をかきやすい場所には貼らないでください。

(裏面もご覧ください) NTA3

貼り方

- 1 貼る場所を清潔なタオルなどでよくふいてください。
- 2 アルミ袋は、3つの切り口を数字の順に開け、アルミ袋を大きく開いてお薬を取り出してください。
 
- 3 青い数字が印刷されている面を上にして山折りし、片方のプラスチック(ライナー)をはがします。
 
- 4 あらわれた粘着面を皮膚に貼り、残った片方のプラスチック(ライナー)をひっくり返し、ずらしながらはがします。
 
- 5 テープ全体をしっかりと押さえ、まんべんなく貼ってください。お薬がしっかりと貼れない場合は、絆創膏などで固定してください。

わからないことや、いつもと違うと感じた時は主治医または薬剤師にご相談ください。

トアイ