

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

経皮吸収型・ $\beta_1$ 遮断剤

**ビソノ<sup>®</sup>テープ<sup>°</sup>2mg**  
**ビソノ<sup>®</sup>テープ<sup>°</sup>4mg**  
**ビソノ<sup>®</sup>テープ<sup>°</sup>8mg**

**Bisono<sup>®</sup> tape 2mg・4mg・8mg**

剤形	経皮吸収型製剤
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 <sup>®</sup> テープ 2mg：1枚（30.0mm×30.0mm）中ビソプロロール 2mg 含有 ビソノ <sup>®</sup> テープ 4mg：1枚（42.5mm×42.5mm）中ビソプロロール 4mg 含有 ビソノ <sup>®</sup> テープ 8mg：1枚（60.0mm×60.0mm）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・発売年月日	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 発売年月日：2mg 2019年6月7日 4mg・8mg 2013年9月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：トーアエイヨー株式会社 販売：アステラス製薬株式会社
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 信頼性保証部 TEL:0120-387-999 048-648-1070 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.toaeiyo.co.jp">https://med.toaeiyo.co.jp</a>

本 IF は 2019 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

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

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

#### 【IF の様式】

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

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF記載要領 2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領 2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

#### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

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

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

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

## IV. 製剤に関する項目

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

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 8
2. 用法及び用量 ..... 8
3. 臨床成績 ..... 9

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 24
2. 薬理作用 ..... 24

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 27
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 30
3. 吸収 ..... 31
4. 分布 ..... 32
5. 代謝 ..... 34
6. 排泄 ..... 35
7. トランスポーターに関する情報 ..... 37
8. 透析等による除去率 ..... 37

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 ..... 38
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） ..... 38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 ..... 39
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 ..... 39
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 39
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ..... 42
7. 相互作用 ..... 43
8. 副作用 ..... 47
9. 高齢者への投与 ..... 53
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 53
11. 小児等への投与 ..... 53
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 53
13. 過量投与 ..... 54
14. 適用上の注意 ..... 54
15. その他の注意 ..... 55
16. その他 ..... 55

---

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 56
2. 毒性試験 ..... 56

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 ..... 58
2. 有効期間又は使用期限 ..... 58
3. 貯法・保存条件 ..... 58
4. 薬剤取扱い上の注意点 ..... 58
5. 承認条件等 ..... 58
6. 包装 ..... 58
7. 容器の材質 ..... 58
8. 同一成分・同効薬 ..... 58
9. 国際誕生年月日 ..... 58
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 ..... 59
11. 薬価基準収載年月日 ..... 59
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の  
年月日及びその内容 ..... 59
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容  
..... 59
14. 再審査期間 ..... 59
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ..... 59
16. 各種コード ..... 59
17. 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

- その他の関連資料 ..... 63

## 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・ $\beta_1$ 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 $\beta$ 遮断薬を候補とし、 $\beta$ 遮断薬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・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 $\beta$ 遮断薬の投与が示されていること（心房細動治療（薬物）ガイドライン2013年改訂版）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・効果及び用法・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。<sup>\*</sup>

※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。<sup>1)</sup>

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、わが国で初めての経皮吸収型 $\beta_1$ 遮断剤であり、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。（5ページ参照）
- (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。（27～30ページ参照）
- (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。（10～23ページ参照）
- (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。（10～23ページ参照）
- (5) 本態性高血圧症の承認時までの副作用発現率は29.5%（233/789例）であり、その主なものは、適用部位そう痒感、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑等であった。  
頻脈性心房細動の承認時までの副作用発現率は17.4%（43/247例）であり、その主なものは、適用部位皮膚炎、適用部位そう痒感、心不全等であった。  
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。（47～51ページ参照）

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ビソノ<sup>®</sup>テープ 2mg

ビソノ<sup>®</sup>テープ 4mg

ビソノ<sup>®</sup>テープ 8mg

#### (2) 洋名

Bisono<sup>®</sup> tape 2mg

Bisono<sup>®</sup> tape 4mg

Bisono<sup>®</sup> tape 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）

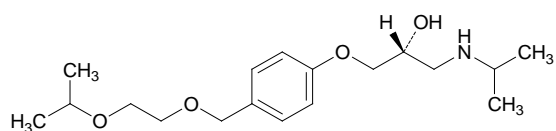
#### (2) 洋名（命名法）

Bisoprolol（JAN、r-INN）

#### (3) ステム

propranolol 系の  $\beta$ -遮断剤：-olol

### 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>

分子量：325.44

### 5. 化学名（命名法）

(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

### 7. CAS 登録番号

66722-44-9

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は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

本品はアセトニトリル、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

本品は吸湿性である。

##### (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、振とう法により本品の分配係数を求めた。(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)	変化なし	
加速試験	25℃60%RH 暗所	6 ヶ月		変化なし	
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 <sup>2</sup> 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）、微生物限度（苛酷試験を除く）、含量

#### 3. 有効成分の確認試験法

- 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）

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目







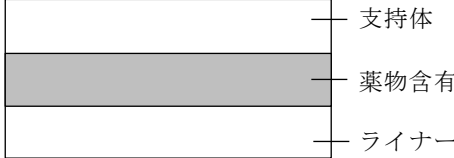
### 1. 剤形

#### (1) 投与経路

経皮（胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付する。）

患者用説明書 → 「XⅢ. 備考」参照

#### (2) 剤形の区別、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
成分・含量 (1枚中)	ビソプロロール 2mg	ビソプロロール 4mg	ビソプロロール 8mg
剤形・性状	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。		
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 		
大きさ	30.0mm×30.0mm (面積：8.9cm <sup>2</sup> )	42.5mm×42.5mm (面積：17.9cm <sup>2</sup> )	60.0mm×60.0mm (面積：35.7cm <sup>2</sup> )

#### (3) 製剤の物性

該当資料なし

#### (4) 識別コード

ビソノテープ 2mg : 643 (アルミ袋に表示)

ビソノテープ 4mg : 642 (アルミ袋に表示)

ビソノテープ 8mg : 641 (アルミ袋に表示)

支持体に製品名を表示している。

→「IV-1-(2) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

#### (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

#### (6) 無菌の有無

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ビソノテープ 2mg : 1 枚 (30.0mm×30.0mm) 中ビソプロロール 2mg 含有

ビソノテープ 4mg : 1 枚 (42.5mm×42.5mm) 中ビソプロロール 4mg 含有

ビソノテープ 8mg : 1 枚 (60.0mm×60.0mm) 中ビソプロロール 8mg 含有

#### (2) 添加物

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

#### (3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5. 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	変化なし
加速試験	40℃75%RH 暗所	6 ヶ月		変化なし
温度	50℃暗所	3 ヶ月		変化なし
苛酷試験	湿度	25℃90%RH 暗所	1 ヶ月	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 <sup>2</sup> 以上		不純物の増加 <sup>注1)</sup> ミリスチン酸イソプロピルの低下 <sup>注2)</sup>

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 照射時点で不純物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。

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

---

### 8. 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。

### 9. 生物学的試験法

該当しない

### 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

### 11. 製剤中の有効成分の定量法

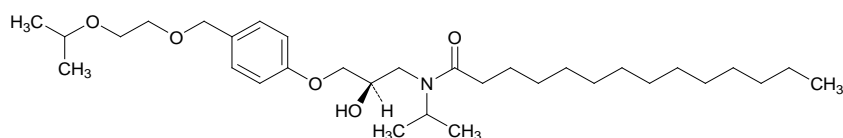
液体クロマトグラフィー

### 12. 力価

化学物質全体による。

### 13. 混入する可能性のある夾雑物

N-ミリストイルピソプロロール [分解生成物]



### 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

### 15. 刺激性

健康成人男子 24 例を対象に直径 0.6cm (0.28cm<sup>2</sup>) 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。<sup>2)</sup>

健康成人男子 24 例を対象に直径 0.6cm (0.28cm<sup>2</sup>) 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。<sup>3)</sup>

### 16. 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

1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）
2. 頻脈性心房細動

<参考>

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）	—	○	○
頻脈性心房細動	○	○	○

○：効能あり —：効能なし

### 2. 用法及び用量

#### 1. 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。

#### 2. 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。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 褐色細胞腫の患者では、本剤の単独投与により急激に血圧が上昇することがあるので、 $\alpha$  遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に  $\alpha$  遮断剤を併用すること。
- (2) 腎機能障害のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため低用量から投与を開始することを考慮すること。〔薬物動態〕の項参照]
- (3) 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・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)

- (1) 褐色細胞腫は、副腎髄質細胞あるいは髄外クロム親和性細胞から発生する腫瘍で、カテコールアミンを産生・放出することにより高血圧をはじめとする種々の症状をもたらす。未治療の褐色細胞腫に対して  $\beta$  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  $\alpha$  遮断剤による初期治療を行ってから  $\beta$  遮断剤を追加し、 $\beta$  遮断剤による治療開始後も、常に  $\alpha$  遮断剤を併用することとされている。<sup>4)</sup>
- (2) 腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした薬物動態試験において、腎機能正常及び腎機能軽度～高度低下高血圧症患者（eGFR<sup>\*</sup> 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）したときのビソプロロールの  $C_{max}$  及び  $AUC_{24}$  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。<sup>5)</sup> このことから腎機能障害のある患者では、障害の程度に応じて本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため低用量から投与を開始することを考慮することとした。

## V. 治療に関する項目

※eGFR の算出式

男性：eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × Cr<sup>-1.094</sup> × 年齢<sup>-0.287</sup>

女性：eGFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × Cr<sup>-1.094</sup> × 年齢<sup>-0.287</sup> × 0.739

→ 「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### 3. 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) 臨床効果

#### 1) 本態性高血圧症

##### ① 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；投与直前の坐位拡張期血圧が 95～109mmHg）患者 184 例に本剤 2、4、8mg 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、以下に示すとおりであり、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。<sup>6) 7)</sup>

			2mg 群	4mg 群	8mg 群	プラセボ
n <sup>a)</sup>			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 <sup>##</sup>			-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

[トーアエイヨー社内資料]

[松岡博昭, 他: Prog.Med.,33(11),p.2413-2420(2013)]

注) 本剤の承認されている本態性高血圧症（軽症～中等症）に対する用法・用量は「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。」である。

## V. 治療に関する項目

### ②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。<sup>8)</sup>

			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 <sup>a)</sup> 及び群間比較 <sup>##</sup>		調整平均推定値 [95%信頼区間]	-12.2±0.6 [-13.4～-10.9]	-11.8±0.6 [-13.1～-10.5]	-3.7±0.9 [-5.5～-1.9]
		本剤 8mg との差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	/		-0.4±0.9 [-2.2～1.4] <sup>c)</sup>
					-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

[Matsuoka,H.et al. : J.Clin.Hypertens.,15(11),p.806-814(2013)]

### 2) 頻脈性心房細動

#### 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、ビソノテープ 4mg 群とビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 群、ビソノテープ 8mg 群とビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 群を比較した。ビソノテープ群は 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。ビソノテープ 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、ビソノテープ 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）及びビソノテープ 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。<sup>9) 10)</sup>



## V. 治療に関する項目

		ビソノテープ 4mg 群	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg 群
n <sup>a)</sup>		55 (55)	55 (51)
24 時間ホルター心電図の平均心拍数 (拍/分) <sup>#</sup>	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 <sup>b)</sup> 及び群間比較 <sup>#</sup>	調整平均推定値 [95%信頼区間]	-12.3±0.9 [-14.1~-10.5]	-12.7±0.9 [-14.6~-10.9]
	ビソプロロールフマル酸塩錠 2.5mg との差 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]	0.5±1.2 [-1.9~2.9] <sup>d)</sup>	-

		ビソノテープ 8mg 群	ビソプロロールフマル酸塩錠 5mg 群
n <sup>a)</sup>		55 (55)	55 (54)
24 時間ホルター心電図の平均心拍数 (拍/分) <sup>#</sup>	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 <sup>b)</sup> 及び群間比較 <sup>#</sup>	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 <sup>c)</sup> [95%信頼区間]	0.5±1.2 [-1.9~2.9] <sup>e)</sup>	-

# : 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) ビソノテープー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

[トーアエイヨー社内資料]

[Yamashita,T.et al. : J.Cadiol.,73(5),p.386-393(2019)]

### (3) 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<sub>max</sub> 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。<sup>11)</sup>

[トーアエイヨー社内資料]

注) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。

#### 1. 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。

## V. 治療に関する項目

### 2. 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) 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。<sup>12)</sup>

[トーアエイヨー社内資料]

注) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。

#### 1. 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。

#### 2. 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。

### (4) 探索的試験

#### 本態性高血圧症

##### 1) 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。<sup>13)</sup>

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"> <li>・トラフ時の坐位拡張期血圧の変化値</li> <li>・トラフ時の坐位収縮期血圧の変化値</li> </ul> <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・トラフ時の坐位脈拍数の変化値 等</li> </ul>																																				
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 週後においては 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="379 1328 1407 1760"> <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<sup>a)</sup></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 <sup>a)</sup>		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 <sup>a)</sup>		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 <sup>a)</sup>	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。			

[トーアエイヨー社内資料]

注) 本剤の承認されている本態性高血圧症 (軽症～中等症) に対する用法・用量は「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。」である。

### 2) プラセボ対照用量探索試験 (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、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。<sup>7) 7)</sup>

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 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) の拡張期血圧 (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="width: 100%; text-align: center;"> <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"> <li>・トラフ時の坐位拡張期血圧の変化値</li> </ul> <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・トラフ時の坐位収縮期血圧の変化値</li> <li>・トラフ時の坐位脈拍数の変化値</li> <li>・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</li> </ul>																										
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 <sup>a)</sup>		47 (46)	46 (44)	44 (44)	47 (46)	
トラフ時坐位血圧 (sH <sub>mm</sub> )	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 <sup>##</sup>		-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

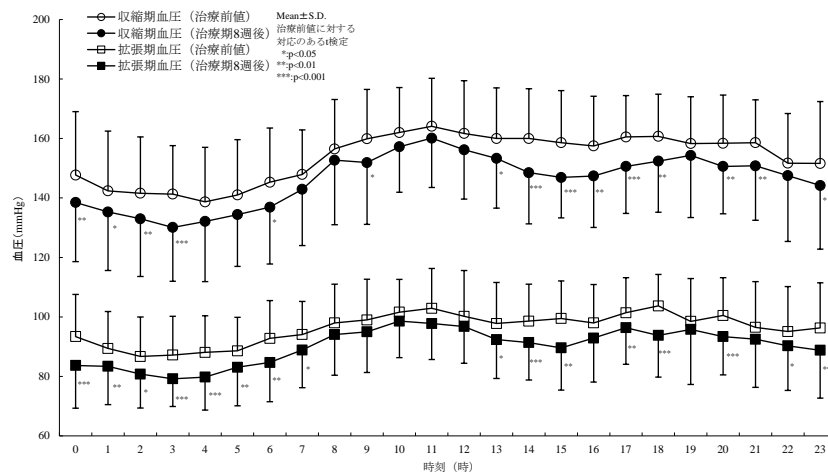
## V. 治療に関する項目

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)

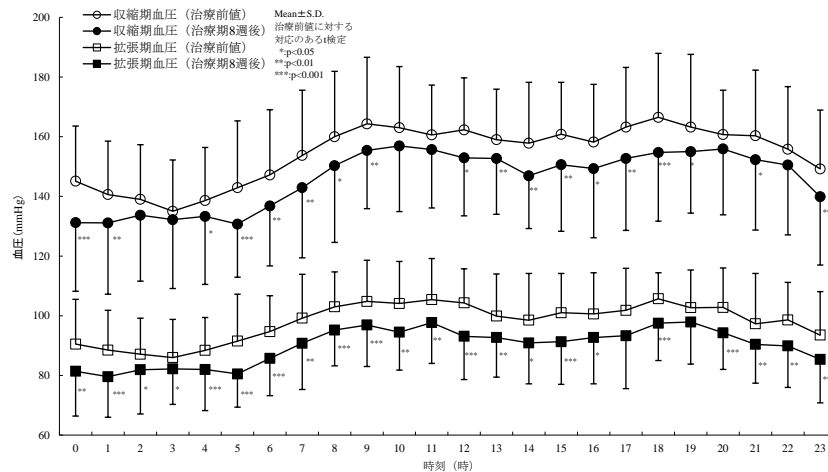
	2mg 群	4mg 群	8mg 群	プラセボ
n <sup>a)</sup>	47 (46)	46 (44)	44 (44)	47 (46)
治療前値 <sup>#</sup>	77.1±9.4	73.1±6.5	76.0±8.1	72.7±7.4
変化値 <sup>#</sup>	-9.0±7.7	-11.6±7.5	-14.5±6.0	-1.0±6.7
変化値の平均値におけるプラセボとの差 <sup>##</sup>	-8.1±1.5 [-11.0~-5.1]	-10.6±1.5 [-13.6~-7.7]	-13.5±1.3 [-16.2~-10.9]	

# : 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

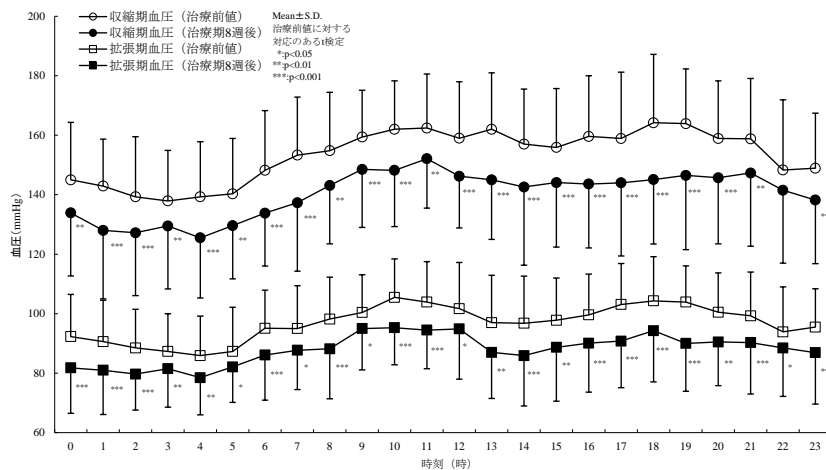


図 V-3. ABPM における収縮期血圧及び拡張期血圧の 1 時間ごとの推移 (8mg 群)

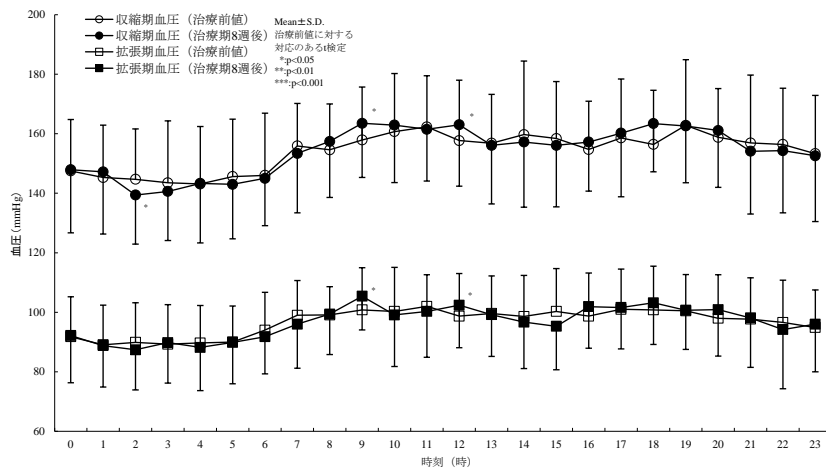


図 V-4. ABPM における収縮期血圧及び拡張期血圧の 1 時間ごとの推移 (プラセボ群)

[トーアエイヨー社内資料]

[松岡博昭, 他: Prog.Med.,33(11),p.2413-2420(2013)]

注) 本剤の承認されている本態性高血圧症 (軽症～中等症) に対する用法・用量は「通常、成人にはピ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。」である。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

→ 「V-3-(4)-2) プラセボ対照用量探索試験」の項参照

#### 2) 比較試験

→ 「V-3-(2)臨床効果」の項参照

## V. 治療に関する項目

### 3) 安全性試験

#### ① 本態性高血圧症

##### 24 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。<sup>14)</sup>

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
治療法	観察期（27 日間）： 本剤のプラセボを 1 日 1 回貼付する。 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。
評価基準	1) 主要評価項目 ・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 2) 副次評価項目 ・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



## V. 治療に関する項目

結果	有効性	<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>(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>(n=186、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	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)																			
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 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>																					

[トーアエイヨー社内資料]

### 52 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、安全性について临床上問題ないと考えられた。<sup>15)</sup>

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
主な選択基準	<p>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>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>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)

## V. 治療に関する項目

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"> <li>・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</li> </ul> <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・トラフ時の坐位拡張期血圧の変化値</li> <li>・トラフ時の坐位収縮期血圧の変化値</li> <li>・トラフ時の坐位脈拍数の変化値 等</li> </ul>																				
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> <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>		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）																		

[松岡博昭, 他 : Prog.Med.,33(11),p.2421-2431(2013)]

### ②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。<sup>16)</sup>

## V. 治療に関する項目

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	<p>(1) 慢性（持続性又は永続性）心房細動と診断された患者</p> <p>1) 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</p> <p>2) 永続性：電気的あるいは薬理的に除細動不能のもの</p> <p>(2) 同意取得時の満年齢が20歳以上、80歳以下である患者</p> <p>(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</p>
主な除外基準	<p>心疾患に関する以下の所見を有する患者 等</p> <p>1) 同意取得前6ヵ月以内の急性冠症候群（心筋梗塞、不安定狭心症）</p> <p>2) 同意取得前6ヵ月以内の冠血行再建術（PTCA、CABG等）</p> <p>3) 同意取得前3ヵ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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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（LVEF50%未満）</p> <p>7) 中等度以上の大動脈弁、僧帽弁の弁狭窄、弁逆流</p> <p>8) 同意取得前6ヵ月以内の異型狭心症</p>
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	<p>(1) 主要評価項目</p> <p>有害事象及び副作用</p> <p>(2) 副次評価項目</p> <p>1) 12誘導心電図による安静時心拍数</p> <p>2) 12誘導心電図による安静時心拍数の目標心拍数到達率</p>

## 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、<math>-17.0 \pm 14.9</math> 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達成率は 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><math>94.7 \pm 14.6</math></td> <td><math>77.6 \pm 12.8</math></td> <td><math>-17.0 \pm 14.9</math> (<math>-19.6 \sim -14.5</math>)</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><math>85.9 \pm 3.8</math></td> <td><math>65.7 \pm 8.4</math></td> <td><math>-20.1 \pm 6.8</math> (<math>-26.5 \sim -13.8</math>)</td> </tr> <tr> <td>4 mg (n=76)</td> <td><math>90.1 \pm 9.8</math></td> <td><math>75.0 \pm 12.0</math></td> <td><math>-15.1 \pm 13.3</math> (<math>-18.1 \sim -12.0</math>)</td> </tr> <tr> <td>8 mg (n=51)</td> <td><math>102.8 \pm 17.6</math></td> <td><math>83.3 \pm 12.1</math></td> <td><math>-19.5 \pm 17.6</math> (<math>-24.4 \sim -14.6</math>)</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><math>92.6 \pm 12.6</math></td> <td><math>76.9 \pm 12.7</math></td> <td><math>-15.7 \pm 13.5</math> (<math>-18.1 \sim -13.3</math>)</td> </tr> <tr> <td>併用あり (n=12)</td> <td><math>116.2 \pm 16.8</math></td> <td><math>85.7 \pm 10.8</math></td> <td><math>-30.5 \pm 21.4</math> (<math>-44.1 \sim -16.9</math>)</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	$94.7 \pm 14.6$	$77.6 \pm 12.8$	$-17.0 \pm 14.9$ ( $-19.6 \sim -14.5$ )		治療前値	最終評価時	変化値 (95%信頼区間)	2 mg (n=7)	$85.9 \pm 3.8$	$65.7 \pm 8.4$	$-20.1 \pm 6.8$ ( $-26.5 \sim -13.8$ )	4 mg (n=76)	$90.1 \pm 9.8$	$75.0 \pm 12.0$	$-15.1 \pm 13.3$ ( $-18.1 \sim -12.0$ )	8 mg (n=51)	$102.8 \pm 17.6$	$83.3 \pm 12.1$	$-19.5 \pm 17.6$ ( $-24.4 \sim -14.6$ )		治療前値	最終評価時	変化値 (95%信頼区間)	併用なし (n=122)	$92.6 \pm 12.6$	$76.9 \pm 12.7$	$-15.7 \pm 13.5$ ( $-18.1 \sim -13.3$ )	併用あり (n=12)	$116.2 \pm 16.8$	$85.7 \pm 10.8$	$-30.5 \pm 21.4$ ( $-44.1 \sim -16.9$ )
		治療前値	最終評価時	変化値 (95%信頼区間)																																		
心拍数	$94.7 \pm 14.6$	$77.6 \pm 12.8$	$-17.0 \pm 14.9$ ( $-19.6 \sim -14.5$ )																																			
	治療前値	最終評価時	変化値 (95%信頼区間)																																			
2 mg (n=7)	$85.9 \pm 3.8$	$65.7 \pm 8.4$	$-20.1 \pm 6.8$ ( $-26.5 \sim -13.8$ )																																			
4 mg (n=76)	$90.1 \pm 9.8$	$75.0 \pm 12.0$	$-15.1 \pm 13.3$ ( $-18.1 \sim -12.0$ )																																			
8 mg (n=51)	$102.8 \pm 17.6$	$83.3 \pm 12.1$	$-19.5 \pm 17.6$ ( $-24.4 \sim -14.6$ )																																			
	治療前値	最終評価時	変化値 (95%信頼区間)																																			
併用なし (n=122)	$92.6 \pm 12.6$	$76.9 \pm 12.7$	$-15.7 \pm 13.5$ ( $-18.1 \sim -13.3$ )																																			
併用あり (n=12)	$116.2 \pm 16.8$	$85.7 \pm 10.8$	$-30.5 \pm 21.4$ ( $-44.1 \sim -16.9$ )																																			
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>																																					

[山下武志, 他 : Prog.Med., 38(12),p.1377-2386(2018)]

### 4) 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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

選択的 $\beta_1$ 受容体遮断薬

アセブトロール塩酸塩、ベバントロール塩酸塩、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、ベタキソロール塩酸塩

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ビソプロロールはISA（内因性交感神経刺激作用）がなく、選択性が高い $\beta_1$ アンタゴニストである。

#### $\beta_1$ 受容体選択性（in vitro）

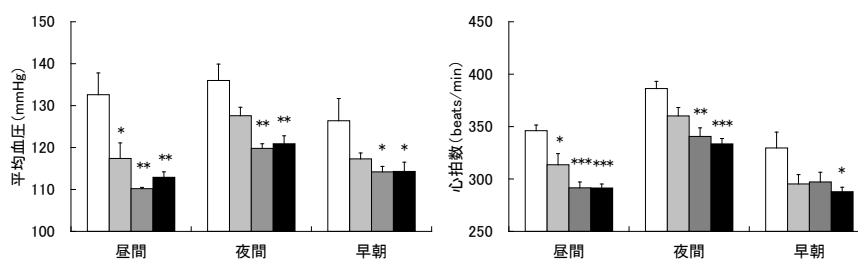
ヒトクローン $\beta_1$ 及び $\beta_2$ 受容体を用いてビソプロロールの $\beta$ 受容体親和性を検討した。ビソプロロールの $\beta_1$ 及び $\beta_2$ 受容体に対する $K_i$ 値は、それぞれ $4.51 \times 10^{-8}$ 及び $6.53 \times 10^{-7}$ mol/Lであり、 $\beta_1$ 受容体選択性（ $\beta_2$ 受容体の $K_i$ 値/ $\beta_1$ 受容体の $K_i$ 値）は14.5倍であった。プロプラノロール塩酸塩の $\beta_1$ 受容体選択性は0.18倍であり、ビソプロロールはプロプラノロール塩酸塩の80.6倍の $\beta_1$ 受容体選択性を示した。<sup>17)</sup>

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

[薬理試験]

##### 1) 降圧作用（ラット）

①高血圧自然発症ラット（SHR）を用い、本剤の3、6及び12cm<sup>2</sup>（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12cm<sup>2</sup>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）。<sup>18)</sup>



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

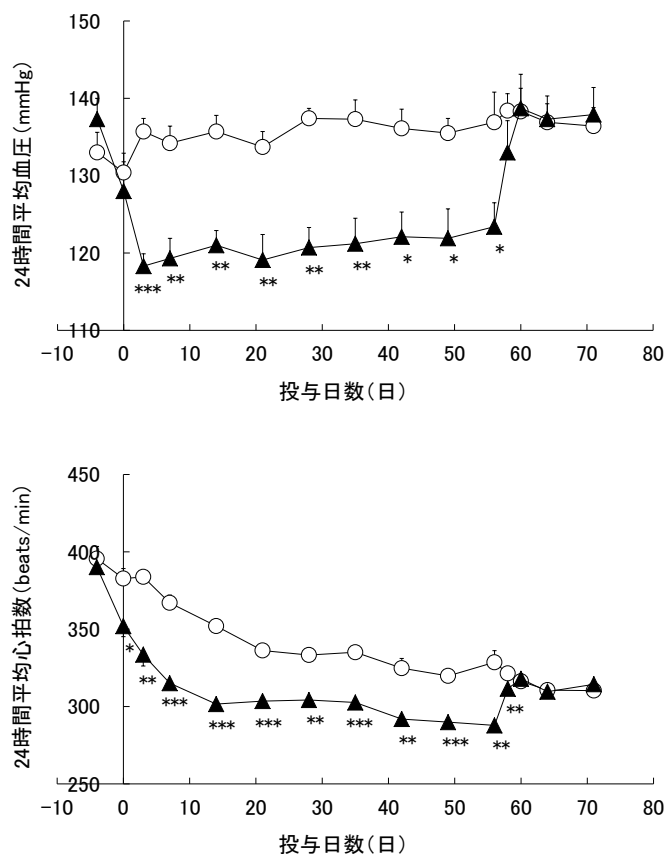
（平均値±標準誤差）

□：対照群（n=4） ■：本剤 3cm<sup>2</sup> 貼付群（n=4） ■：本剤 6cm<sup>2</sup> 貼付群（n=4） ■：本剤 12cm<sup>2</sup> 貼付群（n=4）

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01、\*\*\*：p<0.001（Dunnett 検定）

## VI. 薬効薬理に関する項目

②高血圧自然発症ラット（SHR）を用い、本剤の6cm<sup>2</sup>（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）。<sup>19)</sup>



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）

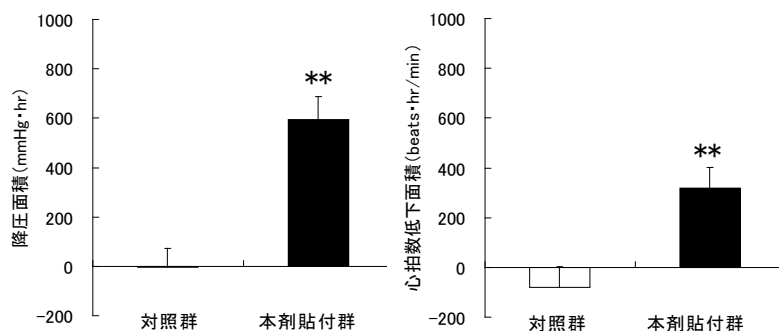
—○—：対照群（n=4：投薬3日のみ n=3） —▲—：本剤6cm<sup>2</sup>貼付群（n=4）

\*：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 20cm<sup>2</sup>（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）。<sup>20)</sup>



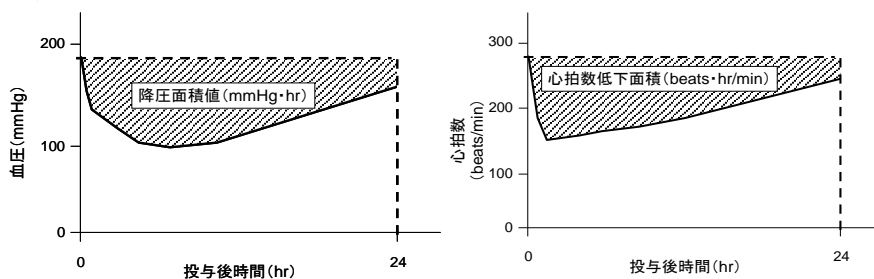
図VI-3. 腎性高血圧イヌにおける投薬最終日の降圧面積及び心拍数低下面積（平均値±標準誤差）

□：対照群（n=10） ■：本剤 20cm<sup>2</sup>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：対照群の投与前血圧値（平均血圧）を基準線にとり、投与後 24 時間までの血圧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。<sup>18)~20)</sup>

#### [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を 24 時間自由行動下血圧測定（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。<sup>21)</sup>

#### (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・測定法

#### (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。<sup>21)</sup> (221 試験)

#### (2) 最高血中濃度到達時間

本剤 4mg 単回投与（24 時間貼付）時の最高血中濃度到達時間：10.0±2.1 hr

本剤 8mg 単回投与（24 時間貼付）時の最高血中濃度到達時間：11.0±2.2 hr

（健康成人男子、n=10、平均値±標準偏差）<sup>22)</sup> (539 試験)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

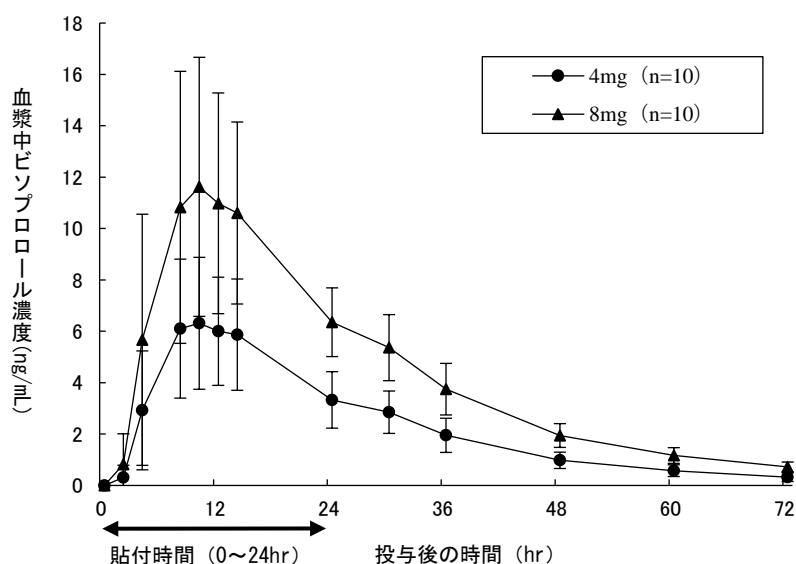
##### 1) 単回投与（539 試験）

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。<sup>22)</sup>

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 <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (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（平均値±標準偏差）



## VII. 薬物動態に関する項目

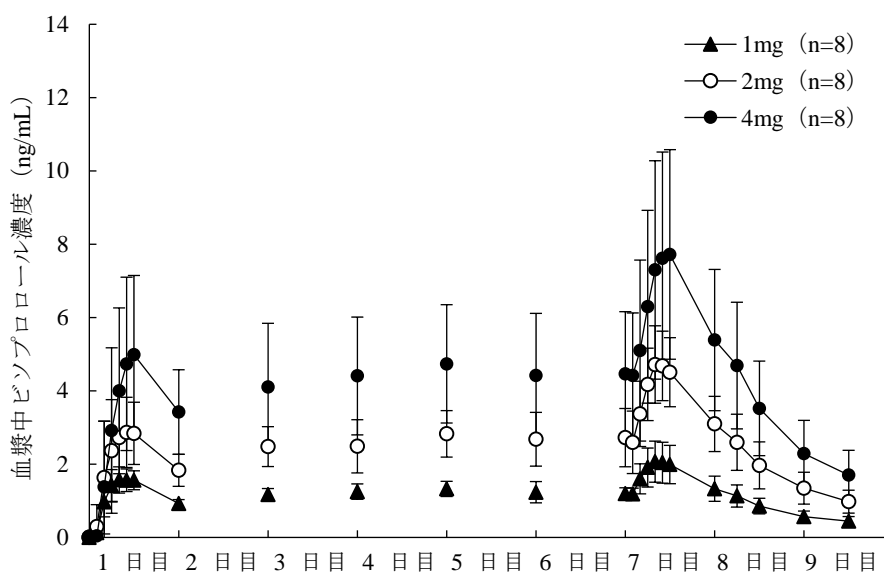
### 2) 反復投与 (549 試験)

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 4 mg の  $T_{max}$  及び  $T_{1/2}$  は同程度であり、7 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{24}$  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。<sup>23)</sup>

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) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。

#### 1. 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。

#### 2. 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。

## VII. 薬物動態に関する項目

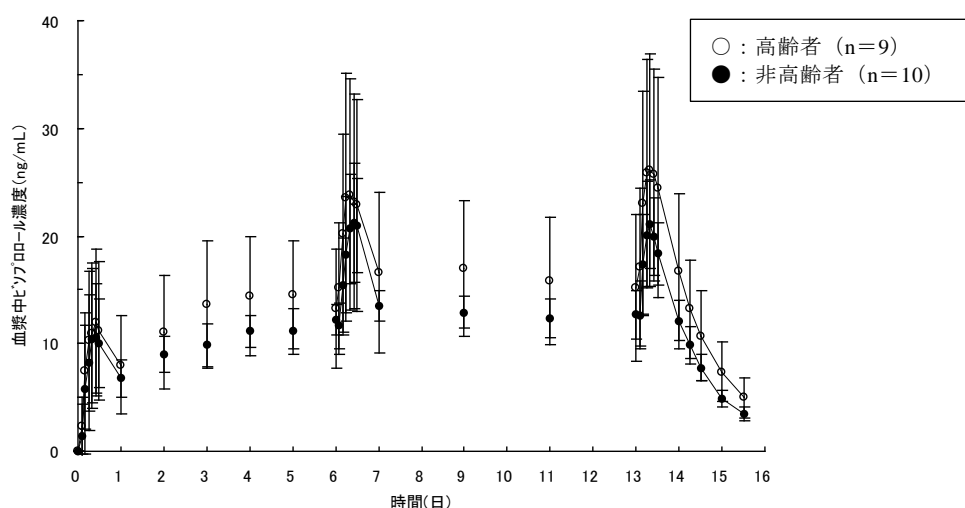
### 3) 反復投与 (519 試験)

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。<sup>24)</sup>

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 <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>24</sub> (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)



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)

### 4) 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) したときのビソプロロールの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>24</sub> 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。<sup>5)</sup>

※eGFR の算出式

$$\text{男性: eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

$$\text{女性: eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-4. 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 <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>24</sub> (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)

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

→「VIII-7. 相互作用」の項参照

### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

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。<sup>23)</sup> (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。<sup>22)</sup> (539 試験)

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 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±0.0035 hr<sup>-1</sup>

（健康成人男子、n=8、平均値±標準偏差）<sup>23)</sup> (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±0.00798 hr<sup>-1</sup>

本剤 8mg 単回投与（24 時間貼付）時の消失速度定数：0.04458±0.00576 hr<sup>-1</sup>

（健康成人男子、n=10、平均値±標準偏差）<sup>22)</sup> (539 試験)

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) 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）<sup>23)</sup>（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）<sup>22)</sup>（539試験）

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

### 1) 吸収部位・吸収経路

皮膚→末梢血管→全身循環

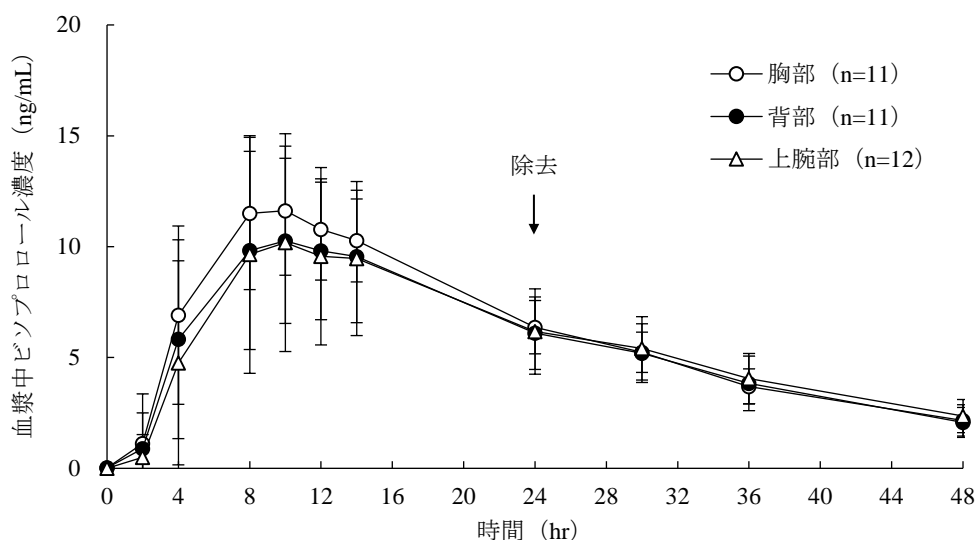
健康成人男子に本剤 8mg を胸部、背部及び上腕部に単回投与（24時間貼付）したときの血漿中ピソプロロール濃度は同様の推移であり、薬物動態パラメータについても貼付部位の違いにより大きく異なることはなかった。

<sup>25)</sup>（169試験）

表VII-5. 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 <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> (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)



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ピソプロロール濃度推移（平均値±標準偏差）

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 2) 吸収率

該当資料なし

→「VII-6-(2)排泄率」の項参照

<参考> (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測定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)。<sup>1)</sup>

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに <sup>14</sup>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。<sup>26)</sup>

→「VII-4-(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

該当資料なし

<参考>

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

<参考>

ラットに <sup>14</sup>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-6)。<sup>26)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-6. ラットに  $^{14}\text{C}$ -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

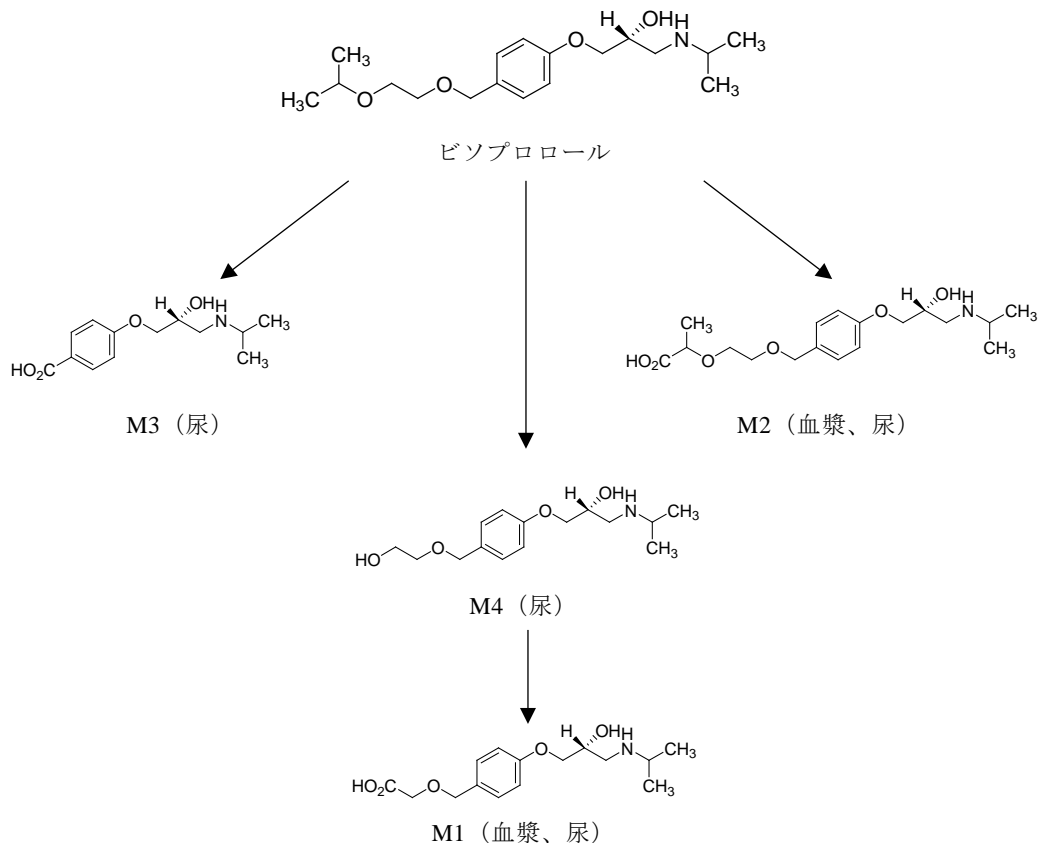
(n=3 の平均値)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 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。<sup>22)</sup>（539 試験）



図VII-5. ビソプロロールの代謝経路

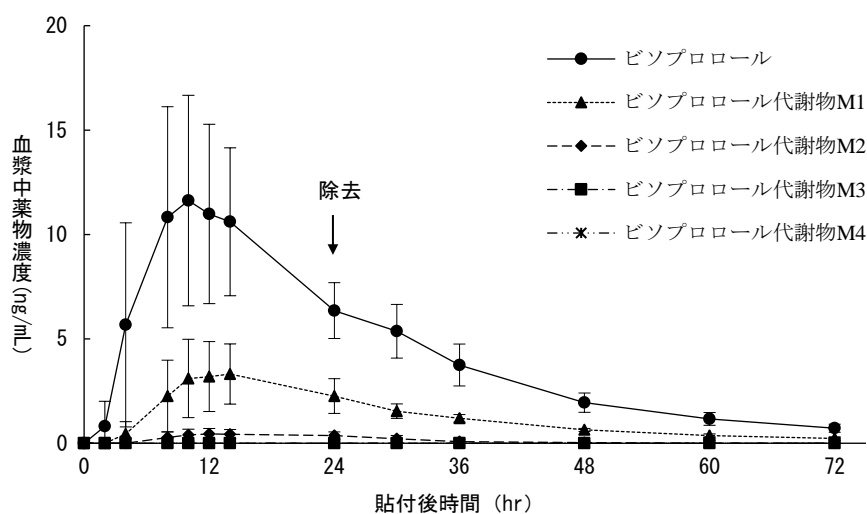
本剤 8mg を健康成人男子に単回投与（24 時間貼付）したとき、ビスプロロール及び代謝物（M1、M2、M3 及び M4）の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。<sup>22)</sup>（539 試験）

表VII-7. 本剤 8mg 単回投与（24 時間貼付）時のビス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)
ビスプロロール	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）時の血漿中ビン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  $^{14}\text{C}$ -ビンプロロール溶液を 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、ビン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。<sup>27)</sup>

#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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比率

該当資料なし

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

尿中に排泄される。



## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 排泄率

### (3) 排泄速度

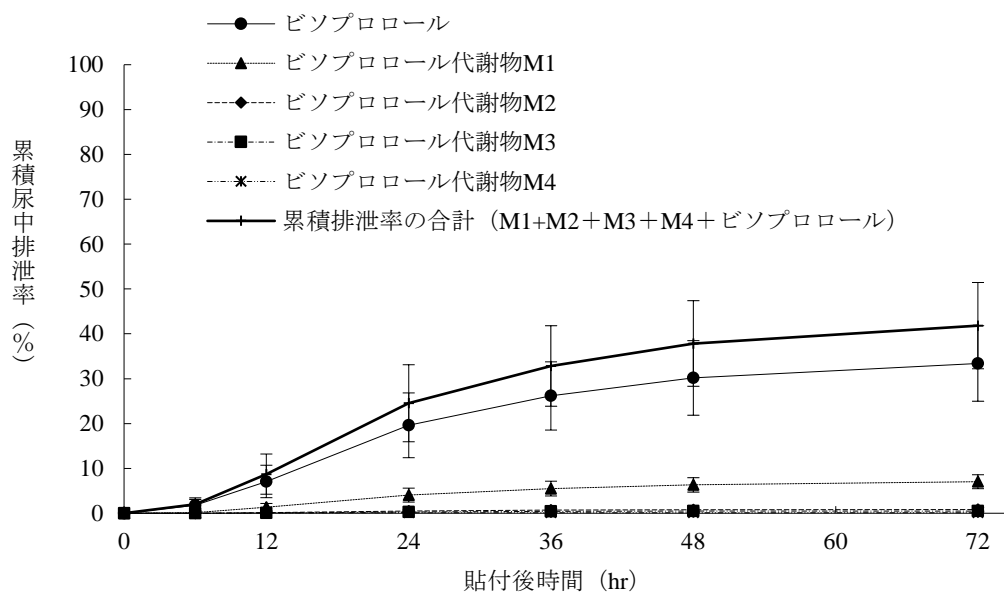
本剤 8mg を健康成人男子に単回投与（24 時間貼付）したとき、投与後 72 時間（剥離後 48 時間）までに尿中に排泄されたビソプロロール及び代謝物（M1、M2、M3 及び M4）の排泄量及び排泄率は以下のとおりであった。<sup>22)</sup>

（539 試験）

表VII-8. 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 <sup>14</sup>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。<sup>28)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 高度の徐脈（著しい洞性徐脈）、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者  
[症状を悪化させるおそれがある。]

（解説）

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. 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。]

（解説）

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。

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。]

（解説）

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。

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。]

（解説）

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。

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。]

（解説）

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。

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。]

（解説）

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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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。]

(解説)

本剤は $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断剤で、通常用量では $\beta_2$ 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 $\beta$ 遮断剤に比べ少ないと考えられるが、 $\beta_1$ 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。

### 8. 未治療の褐色細胞腫の患者

[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]

(解説)

$\beta$ 遮断剤の一般的な注意事項である。

褐色細胞腫の患者では、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 $\beta$ 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-2. 用法及び用量」の項参照

### 9. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

(解説)

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

なお、動物実験にて、胎児毒性、新生児毒性が報告されている。

→「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

### 10. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

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。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

#### (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。]

(解説)

本剤は $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断剤であり、通常用量での $\beta_2$ 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 $\beta$ 遮断剤に比べ少ないと考えられるが、 $\beta_1$ 選択性は相対的なものであるため慎重投与とした。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) うっ血性心不全のおそれのある患者

[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。]

#### (解説)

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 $\beta$ 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ため慎重投与とした。

### (3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者

[低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。]

#### (解説)

本剤は $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断剤であり、通常用量での $\beta_2$ 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 $\beta$ 遮断剤に比べ少ないと考えられるが、 $\beta_1$ 選択性は相対的なものであるため慎重投与とした。

### (4) 甲状腺中毒症の患者

[頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）

#### (解説)

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が、 $\beta$ 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ため、慎重投与とした。

→「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

### (5) 腎機能障害のある患者

[薬物の排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。]（「薬物動態」の項参照）

#### (解説)

腎機能障害を伴う高血圧症患者を対象とした薬物動態試験において、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。<sup>5)</sup>更に、本剤の薬物動態については、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、血漿中ピソプロロール濃度が大きく上昇する可能性が示唆されたため、腎機能障害のある患者を慎重投与とした。

→「VII-1-(3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

また、健康成人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。<sup>22)</sup>

→「VII-6. 排泄」の項参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 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<sup>29)</sup>、<sup>30)</sup> ことから、重篤な肝機能障害のある患者を慎重投与とした。

### (7) 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。]

#### (解説)

本剤は  $\beta_1$  選択性  $\beta$  遮断剤であり、通常用量での  $\beta_2$  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  $\beta$  遮断剤に比べ少ないと考えられるが、 $\beta_1$  選択性は相対的なものであるため慎重投与とした。

### (8) 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。]

#### (解説)

本剤は心刺激伝導系の  $\beta$  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ことから、慎重投与とした。

なお、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-(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

### (9) 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。]

#### (解説)

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。

### (10) 異型狭心症の患者

[症状を悪化させるおそれがある。]

#### (解説)

$\beta$  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、 $\beta$  遮断剤の投与により冠動脈は特に  $\alpha$  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、 $\alpha$  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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (11) 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。]

(解説)

$\beta$ 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。<sup>31)</sup>

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 $\beta$ 遮断剤を含む薬剤がある。<sup>32)</sup>

### (12) 高齢者

[「高齢者への投与」の項参照]

(解説)

一般的に、高齢者では生理機能が低下しているとともに、交感神経系の機能も低下していることがあり、本剤の薬理作用が強くあらわれる可能性があるため、慎重投与とした。

→「VIII-9. 高齢者への投与」の項参照

なお、本剤開発時の臨床試験における年齢別の副作用発現率は、65歳未満で30.3%（206/679例）、65歳以上で24.5%（27/110例）であった。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

(解説)

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。

(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。

(解説)

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、 $\beta$ 遮断剤の長期投与により $\beta$ 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、発現したものと考えられる。

(3) 甲状腺中毒症の患者では**急に投与を中止すると**、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には**徐々に減量**し、観察を十分に行うこと。

(解説)

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、 $\beta$ 遮断剤の長期投与により $\beta$ 受容体の up-regulation が生じ、急に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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 手術前 48 時間は投与しないことが望ましい。

(解説)

手術時には、麻酔により交感神経活性が抑制され、 $\beta$  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。

(5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には**自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。**

(解説)

降圧剤（ $\beta$  遮断剤）の一般的な注意事項である。

なお、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-(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

(6) 心不全を合併する患者では本剤投与により心不全の症状を悪化させる可能性があるため、心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。

(解説)

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。

(7) 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。

(解説)

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-14. 適用上の注意」の項参照

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 併用注意とその理由

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。	$\beta_2$ 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。
Ca拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。 定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用）を増強させる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン メチルジゴキシン	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。 定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用）を増強させる。特にCa拮抗剤との3剤併用時には注意を要する。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン、グアナベンズ投与中止後のリバウンド現象（急激な血圧上昇）が増強することがある。 クロニジンを中止する場合は、あらかじめ本剤の投与中止等適切な処置を行う。	クロニジンを中止した場合、血中ノルアドレナリンが上昇する。 $\beta$ 遮断剤と併用している場合、クロニジンの中止により、 $\alpha$ 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。

（次ページへつづく）

## 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
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する薬剤 降圧剤 硝酸剤	降圧作用が増強することがある。 定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する。	相加的に作用（降圧作用）を増強させる。
フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に併用すると重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

### （解説）

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。

#### 1)交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤（レセルピン等）

交感神経抑制作用の相加的増強により、過度の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）があらわれると考えられる。

#### 2)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、 $\beta_2$ 受容体遮断により抑制される。このため、 $\beta$ 遮断剤を投与していると低血糖状態になりやすく、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。<sup>33)</sup>

#### 3)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。<sup>34)</sup>

#### 4)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、 $\beta$ 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### 5)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 $\alpha_2$ 受容体に選択的に作用してノルアドレナリンの遊離を抑制しているため、急激な中止によって血中ノルアドレナリンの上昇が起こる。 $\beta$ 遮断剤併用時は、更に上昇したノルアドレナリンの作用のうち $\beta$ 作用が遮断されて $\alpha$ 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ずばいまず $\beta$ 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。<sup>35)</sup>

### 6)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）

それぞれの作用の増強を期待して併用されるが、過度の心抑制が出現しうするため慎重に行うこと。

### 7)非ステロイド性抗炎症剤（インドメタシン等）

非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害するため、降圧薬の効果を減弱させる可能性がある。<sup>36)</sup>

### 8)降圧作用を有する薬剤（降圧剤、硝酸剤）

相加的な血圧降下作用が考えられる。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

##### 本態性高血圧症

臨床試験（承認時まで）：

総症例数 789 例中、副作用が報告されたのは 233 例（29.5%）であり、その主なものは、適用部位そう痒感 56 例（7.1%）、適用部位皮膚炎 29 例（3.7%）、適用部位紅斑 17 例（2.2%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動は、血中トリグリセリド増加 20 例（2.5%）、ALT（GPT）の上昇 13 例（1.6%）、血中尿酸増加 12 例（1.5%）、好酸球百分率増加 12 例（1.5%）等であった。

##### 頻脈性心房細動

臨床試験（承認時まで）：

総症例数 247 例中、副作用が報告されたのは 43 例（17.4%）であり、その主なものは、適用部位皮膚炎 9 例（3.6%）、適用部位そう痒感 6 例（2.4%）、心不全 3 例（1.2%）等であった。また、臨床検査値異常変動が報告されたのは 3 例（1.2%）であり、肝機能検査値上昇 2 例（0.8%）、血小板数減少 1 例（0.4%）であった。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

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）があらわれることがあるので、心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

（解説）

本項に記載した副作用の完全房室ブロック、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

### (3) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満 <sup>注1)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
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 (GPT) の上昇	AST (GOT)、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		発疹、皮膚そう痒感	
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 (C-反応性蛋白) 増加	無力症、疲労、倦怠感、CK (CPK) 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

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臨床試験結果を合算した。

注 1) ビソプロロールフマル酸塩経口製剤の添付文書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添付文書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する。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する。
- ・同一活性成分のビソプロロールフマル酸塩経口製剤の添付文書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添付文書に記載のある副作用は頻度不明欄に記載した。
- ・副作用用語の記載に当たっては、原則として MedDRA の PT を用いた。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (4) 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)
第一度房室ブロック	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)
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)

## 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
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)
陰嚢水腫	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)
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)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	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)
血中アルカリホスファターゼ増加	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)

## 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
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)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		13 (1.6)	0 (0.0)	13 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		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)
高比重リポ蛋白減少		5 (0.6)	0 (0.0)	5 (0.5)
高比重リポ蛋白増加		1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白減少		3 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.3)
低比重リポ蛋白増加		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)
C-反応性蛋白増加		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)
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)



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

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（年齢、性別、体重、BMI、登録時収縮期血圧、登録時拡張期血圧、登録時脈拍数、高血圧症罹病期間、合併症の有無、糖尿病合併の有無、高脂血症合併の有無、高尿酸血症合併の有無、前治療薬の有無、併用薬の有無、腎機能の程度別、肝機能別）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 (歳)	65 未満	679	206 (30.3)	
	65 以上	110	27 (24.5)	
性別	男	566	166 (29.3)	
	女	223	67 (30.0)	
体重 (kg)	70 未満	405	126 (31.1)	
	70 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 (mmHg)	140 未満	91	31 (34.1)	
	140 以上 160 未満	549	170 (31.0)	
	160 以上	149	32 (21.5)	
登録時拡張期血圧 (mmHg)	100 未満	446	126 (28.3)	
	100 以上	343	107 (31.2)	
登録時脈拍数 (拍/分)	75 未満	409	118 (28.9)	
	75 以上	380	115 (30.3)	
高血圧症罹病期間 (年)	3 未満	264	82 (31.1)	
	3 以上	522	150 (28.7)	
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)	

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

発疹、皮膚そう痒感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。

### 9. 高齢者への投与

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

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。

[脳梗塞等がおこるおそれがある。]

(2) 高齢者では徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれやすいので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

(3) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。

[「重要な基本的注意」の項参照]

(解説)

(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 2014 において、高齢者における降圧目標は 65-74 歳では 140/90mmHg 未満、75 歳以上では 150/90mmHg 未満（忍容性があれば 140/90mmHg 未満）とされている。

(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。

(3)  $\beta$  遮断剤の長期投与により  $\beta$  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、徐々に減量すること。

→ 「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項目参照

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[動物実験（ラット）で胎児毒性（致死、発育抑制）及び新生児毒性（発育毒性等）が報告されている。]

(2) 投与中は授乳を避けさせること。

[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

(解説)

本項は、ビソプロロールフマル酸塩経口製剤の添付文書記載内容に準拠し設定した。

### 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(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ことから設定した。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 13. 過量投与

#### 症状

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

#### （解説）

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フマル酸塩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。

#### 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。

- (1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペーシングを適用すること。
- (2) 心不全の急性増悪：利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静脈内投与すること。
- (3) 低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
- (4) 気管支痙攣：イソプレナリン塩酸塩、 $\beta_2$ 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）

- (1) 徐脈等の症状は本剤の $\beta$ 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、 $\beta$ 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。
- (2) 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、症状に合わせて投与される。
- (3) 低血圧に対する一般的な処置である。
- (4) 気管支痙攣に対する一般的な処置である。

### 14. 適用上の注意

#### (1) 貼付部位

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。

#### （解説）

- 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ため注意喚起した。
- 2) 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ため設定した。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。
- 3) 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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

### (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。

(解説)

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。

### 15. その他の注意

$\beta$ 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 $\beta$ 交感神経刺激が抑制すると言われており、 $\beta$ 遮断剤がこれを遮断するために、アナフィラキシーが起りやすくなると考えられている。

### 16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### 1) 中枢神経系に及ぼす影響

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。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

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) 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。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 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。

#### 2) 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、ジメチルベンズアントラセン（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（2～8 mg/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。

#### 3) 局所刺激性試験

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。

#### 4) 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。

#### 5) 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/cm<sup>2</sup>/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。

## 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. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱及びアルミ袋に表示（製造後3年；安定性試験結果に基づく）

（使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

### 3. 貯法・保存条件

気密容器、遮光、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

→「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照

患者用説明書 → 「XⅢ. 備考」参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ビソノテープ 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）

### 7. 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

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：アセプトロール塩酸塩、ベバントロール塩酸塩、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、ベタキソロール塩酸塩

### 9. 国際誕生年月日

2013年6月28日

## X. 管理的事項に関する項目

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ビソノテープ 2mg	2019年1月8日	23100AMX00020
ビソノテープ 4mg	2013年6月28日	22500AMX00993
ビソノテープ 8mg		22500AMX00994

### 11. 薬価基準収載年月日

ビソノテープ 2mg : 2019年5月29日

ビソノテープ 4mg、8mg : 2013年8月27日

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果追加年月日 : 2019年1月8日

「頻脈性心房細動」の効能・効果が追加された。

用法・用量変更年月日 : 2019年1月8日

「2. 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・用量が追加された。

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 14. 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)	2013年6月28日～ 2021年6月27日(8年間)
頻脈性心房細動	2019年1月8日～ 2021年6月27日(残余期間)	2019年1月8日～ 2021年6月27日(残余期間)	2019年1月8日～ 2021年6月27日(残余期間)

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ビソノテープ 2mg	126694801	2149700S3020	622669401
ビソノテープ 4mg	122641601	2149700S1027	622264101
ビソノテープ 8mg	122642301	2149700S2023	622264201

### 17. 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] [DIR180389]
- 2) トーアエイヨー社内資料：皮膚安全性試験(2) [BTP0419] [DIR180390]
- 3) トーアエイヨー社内資料：皮膚安全性試験 [BTP0409] [DIR130049]
- 4) 荻原俊男, 他： $\beta$ 遮断薬のすべて,第3版,先端医学社,2009,p.370-373 [R-06290]
- 5) トーアエイヨー社内資料：腎機能別の薬物動態試験 [BTP0408] [DIR130048]
- 6) トーアエイヨー社内資料：本態性高血圧症 (I 度・II 度) に対するプラセボ対照用量探索試験 [BTP0412] [DIR130052]
- 7) 松岡博昭, 他：Prog.Med.,33(11),p.2413-2420(2013) [BTP-00014]
- 8) Matsuoka,H.et al.：J.Clin.Hypertens.,15(11),p.806-814(2013) [BTP-00015]
- 9) 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] [DIR180391]
- 10) Yamashita,T.et al.：J.Cadiol.,73(5),p.386-393(2019) [BTP-00117]
- 11) トーアエイヨー社内資料：忍容性試験；単回投与 [BTP0405] [DIR130045]
- 12) トーアエイヨー社内資料：忍容性試験；反復投与 [BTP0406] [DIR130046]
- 13) 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 [BTP0410] [DIR130050]
- 14) 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 [BTP0414] [DIR130054]
- 15) 松岡博昭, 他：Prog.Med.,33(11),p.2421-2431(2013) [BTP-00013]
- 16) 山下武志, 他：Prog.Med., 38(12),p.1377-2386(2018) [BTP-00110]
- 17) トーアエイヨー社内資料：受容体親和性 [BTP0201] [DIR130034]
- 18) トーアエイヨー社内資料：ラットにおける降圧作用 [BTP0202] [DIR130035]
- 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) [BTP0203] [DIR130036]
- 20) トーアエイヨー社内資料：イヌにおける降圧作用 [BTP0204] [DIR130037]
- 21) トーアエイヨー社内資料：ABPM による降圧効果の検討 [BTP0411] [DIR130051]
- 22) トーアエイヨー社内資料：薬物動態試験；単回投与 [BTP0402] [DIR130042]
- 23) トーアエイヨー社内資料：薬物動態試験；反復投与(2) [BTP0417] [DIR180392]
- 24) トーアエイヨー社内資料：薬物動態試験；反復投与 [BTP0407] [DIR130047]
- 25) トーアエイヨー社内資料：貼付部位検討試験 [BTP0404] [DIR130044]
- 26) トーアエイヨー社内資料：ラット組織内濃度 [BTP0205] [DIR130038]
- 27) トーアエイヨー社内資料：皮膚透過時の代謝 [BTP0206] [DIR130039]
- 28) トーアエイヨー社内資料：ラット尿・糞排泄 [BTP0207] [DIR130040]
- 29) Kirch,W.et al.: Clin. Pharmacokinet.,13(2),p.110-117(1987) [BTP-00001]
- 30) Hayes,P.C.et al.: Eur. Heart J.,8(suppl.M),p.23-29(1987) [BTP-00003]
- 31) Heng,M.C.Y.et al.: Int.J.Dermatol.,27(9),p.619-627(1988) [R-06289]
- 32) 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,p.1012-1016 [R-06282]
- 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,p.48 [R-06279]
- 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,p.335 [R-06280]
- 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,p.108 [R-06281]
- 36) 荻原俊男, 他： $\beta$ 遮断薬のすべて,第3版,先端医学社,2009,p.374-377 [BTP-00002]

## X I . 文 献

---

### 2. その他の参考文献

日本高血圧学会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 2014,日本高血圧学会,2014

日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2012 年度合同研究班報告) : 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013 年改訂版) [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_inoue\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf) (2019 年 5 月 13 日閲覧)

## 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。(2019年5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）

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

#### 【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[動物実験（ラット）で胎児毒性（致死、発育抑制）及び新生児毒性（発育毒性等）が報告されている。]

(2)投与中は授乳を避けさせること。

[動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。]

	分類
オーストラリア分類： Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	C <sup>注)</sup> Beta-adrenergic blocking agents may cause pharmacological effects such as bradycardia in the fetus and newborn infant.

#### <参考：分類の概要>

オーストラリア分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy<sup>注)</sup>

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.

注) Therapeutic Goods Administration : Prescribing medicines in pregnancy database

<<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2019/05/13 アクセス)

## XIII. 備考

### その他の関連資料

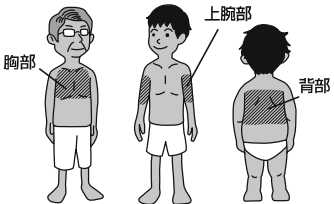
2mg 患者用説明書（大きさ：10.6cm×4.8cm）

### β **ピソ** テープ<sup>®</sup> 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。



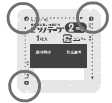


●注意●

・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。

(裏面もご確認ください)

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)をはかします。
- 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、ずらしながらはかします。
- 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。

**トアイ**

### ⅩⅢ. 備考

4mg、8mg 患者用説明書 (13.0cm×6.0cm)

## β ビソノテープ<sup>®</sup> 4mg 8mg

### ご使用の方へ

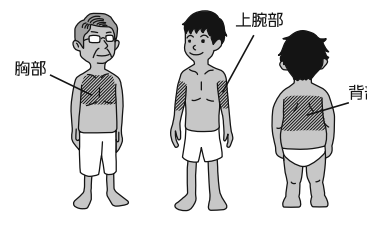
・主治医の指示に従って正しく使用してください。

・また、このお薬を家族や他の人にあげないでください。

※ビソノテープ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。



胸部      上腕部      背部

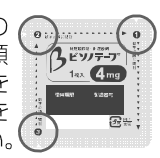
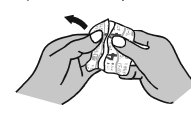
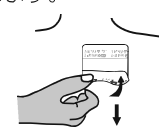
● 注意 ●

・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。

### 因トアイ



販売  
**アステラス製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

---

トアエイヨー株式会社 本社 / 〒104-0032 東京都中央区八丁堀 3-10-6