

審査報告書

平成 23 年 4 月 11 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①メインテート錠 2.5、同錠 5、②メインテート錠 0.625
[一 般 名]	ビソプロロールフマル酸塩
[申 請 者 名]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	①平成 22 年 11 月 19 日、②平成 23 年 3 月 28 日
[剤形・含量]	①1錠中、ビソプロロールフマル酸塩2.5 mg又は5 mgを含有する素錠 ②1錠中、ビソプロロールフマル酸塩0.625 mgを含有する素錠
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 10 月 29 日付 薬食審査発 1029 第 2 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 23 年 4 月 11 日

[販 売 名] ①メインテート錠 2.5、同錠 5、②メインテート錠 0.625
[一 般 名] ビソプロロールフマル酸塩
[申 請 者 名] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] ①平成 22 年 11 月 19 日、②平成 23 年 3 月 28 日
[審査結果]

平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ビソプロロールフマル酸塩（慢性心不全の追加）」に関する事前評価及び提出された資料からビソプロロールフマル酸塩の「次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ①メインテート錠2.5、同錠5
・本態性高血圧症（軽症～中等症）
・狭心症
・心室性期外収縮
・次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
②メインテート錠0.625
~~・本態性高血圧症（軽症～中等症）~~
~~・狭心症~~
~~・心室性期外収縮~~
~~・次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全~~

[用法・用量] ①メインテート錠 2.5、同錠 5
1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625 mg経口投与から開始する。1日1回0.625 mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25 mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5 mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5 mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5 mgを超えないこと。

② メインテート錠0.625

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、~~5 mgを1日1回経口投与する。~~1日1回0.625 mg経口投与から開始する。1日1回0.625 mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25 mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5 mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5 mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により~~適宜増減する。~~開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5 mgを超えないこと。

(二重取消し線部分今回削除、下線部今回追加)

審査報告

平成 23 年 4 月 11 日

I. 申請品目

- [販売名] ①メインテート錠 2.5、同錠 5、②メインテート錠 0.625
- [一般名] ビソプロロールフマル酸塩
- [申請者名] 田辺三菱製薬株式会社
- [申請年月日] ①平成 22 年 11 月 19 日、②平成 23 年 3 月 28 日
- [申請時効能・効果] ①メインテート錠 2.5、同錠 5
- ・本態性高血圧症（軽症～中等症）
 - ・狭心症
 - ・心室性期外収縮
 - ・次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
- ②メインテート錠 0.625
- ~~・本態性高血圧症（軽症～中等症）~~
 - ~~・狭心症~~
 - ~~・心室性期外収縮~~
 - ~~・次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者~~
~~虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全~~
- [申請時用法・用量] ①メインテート錠 2.5、同錠 5
1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
 2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全
通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1回0.625 mg、1日1回経口投与から開始する。1回0.625 mg、1日1回の用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は0.625、1.25、2.5、3.75又は5 mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1回1.25～5 mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。

②メインテート錠 0.625

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5 mg を 1 日 1 回経口投与する。1 日 1 回 0.625 mg 経口投与から開始する。1 日 1 回 0.625 mg の用量で 2 週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1 日 1 回 1.25 mg に増量する。その後忍容性がある場合には、4 週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は 1 回投与量を 0.625、1.25、2.5、3.75 又は 5 mg とし、必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1 日 1 回経口投与とする。通常、維持量として 1 日 1 回 1.25～5 mg を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は 1 日 1 回 5 mg を超えないこと。

(二重取消し線部分今回削除、下線部今回追加)

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ビソプロロールフマル酸塩（以下、「本薬」）はドイツの Merck KGaA 社において開発された β_1 選択的な β 遮断薬であり、内因性交感神経刺激作用（ISA）を示さない。本邦においては、1990 年に田辺製薬株式会社（現：田辺三菱製薬株式会社）が「本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮」の効能・効果でメインテート錠 2.5 及び同錠 5（以下、「本剤」）の承認を取得している。

従来 β 遮断薬は心抑制作用のため心不全に対して禁忌とされてきたが、1975 年に Waagstein らにより慢性心不全に対する β 遮断薬の有効性が報告され（Waagstein F, et al. *Br Heart J*, 37:1022-36, 1975）、本薬は、海外大規模臨床試験（CIBIS II investigators and Committees. *Lancet*, 353:9-13, 1999、日本不参加）の成績等に基づき、1999 年以降、スウェーデン、ドイツ、フランス、イギリス等で慢性心不全に関する効能・効果が承認され、2011 年 4 月現在 90 カ国で承認されている。欧米の慢性心不全の治療ガイドラインでは、慢性心不全治療に用いる β 遮断薬として、カルベジロール、メトプロロールコハク酸塩（本邦ではメトプロロール酒石酸塩が承認されている）とともに本薬の使用が推奨されている。

本邦では、現在慢性心不全の効能を取得している β 遮断薬はカルベジロールのみであるが、国内の慢性心不全の治療ガイドラインでも欧米と同じ 3 剤の使用が推奨されている。本薬については、2002 年 6 月より日本人慢性心不全患者を対象とした検証試験としてプラセボ対照二重盲検比較試験が実施されたが、事前に定めた仮説が検証できなかった。その後、開始用量からの増量の段階を増やし、増量幅をより小さくした用量調節法（申請時用法・用量と同様）に変更し、本薬の有効性及び安全性を検証する第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験が開始され（2009 年 11 月治験届提出）、2011 年 4 月現在実施中である。一方、国内臨床現場においては、本薬を低用量から徐々に増量して慢性

心不全に用いる治療実態がある。

このような状況を踏まえ、本剤の慢性心不全の適応を追加する必要性が認められたため、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本剤の既存データの収集及び評価が行われ、平成22年10月6日開催の第5回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：ビソプロロールフマル酸塩（慢性心不全の追加）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

公知申請の該当性報告書を基に平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の「次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」の適応について、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

また、検討会議において、慢性心不全患者に本薬を適切に投与するために本薬0.625 mg錠が必要と判断されたことから、本適応追加の申請に先立ち、平成22年10月19日に「メインテート錠0.625」が既存の効能・効果「本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮」で承認申請され、平成23年3月24日に承認された。さらに、平成23年3月28日に「次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」の効能・効果と用法・用量を追加するとともに、既承認の効能・効果と用法・用量を削除する承認事項一部変更承認申請がなされた。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成22年10月29日付 薬食審査発1029第2号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付 事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会でも事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出されている。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）の妥当性等を検討した。なお、公知申請の該当性報告書では、用法・用量は「通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1回0.625 mg、1日1回経口投与から開始する。1回0.625 mg、1日1回の用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は必ず段階的に行い、1回投与量は0.625、1.25、2.5、3.75又は5 mgのいずれかとし、いずれの用量においても、1日1回経口投

与とする。通常、維持量として1回1.25～5 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減する。」とされたが、本薬の漸増方法や最高投与量をより明確にするために、以下のように変更することが適切と判断した。

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625 mg経口投与から開始する。1日1回0.625 mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25 mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5 mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5 mgを経口投与する。なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5 mgを超えないこと。

(下線部変更箇所)

(2) 添付文書(案)について

従来β遮断薬は心抑制作用のため心不全に対して禁忌とされており、現在、本薬の添付文書においても「うっ血性心不全のある患者」は「禁忌」とされているが、公知申請の該当性報告書では、添付文書において慢性心不全患者に本薬を適用する場合の注意喚起を適切に行った上で、本薬の効能・効果に「次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」を追加することが妥当と判断している。

日本人慢性心不全患者を対象に、申請時用法・用量とは異なる用量調節方法(1日1回0.625、1.25、2.5又は5 mgの用量で段階的に増減)で実施された本薬のプラセボ対照二重盲検比較試験では、主要評価項目である「心血管系の原因による死亡又は心不全悪化による入院」において本薬のプラセボに対する優越性は示されなかった[イベント発現例数：本薬群13/100例、プラセボ群14/100例、ハザード比(95%信頼区間)：0.93(0.44-1.97)]。申請者は、本薬1.25、2.5、5 mg/日と段階的に増量する用量調節期に心不全の悪化により入院した症例が本薬群で多かった(本薬群9/100例、プラセボ群2/100例)ことを踏まえ、用量調節が性急であったことが本薬の有効性が検証できなかった理由の1つであると主張し、今般の申請時用法・用量においては、用量調節の段階に3.75 mgの中間用量を追加した。

β遮断薬による心不全治療において注意すべき副作用である投与初期及び増量時における心不全の悪化を回避する方策として、緩徐に増量することの重要性は成書等にも記載されているものの、機構は、上記の試験成績等を踏まえ、本薬の投与初期及び増量時は心不全の悪化に注意し、慎重に用量調節する必要がある旨、添付文書(案)の「警告」において注意喚起を行うとともに、日本人慢性心不全患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の成績についても添付文書(案)において情報提供する必要があると判断し、これらの修正を求めたところ、申請者は適切に対応した。

また、添付文書(案)では、慢性心不全の適応の追加に伴い「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」及び「非代償性の心不全患者」を新たに禁忌としており、機構

は、添付文書（案）における慢性心不全の適応に関する注意喚起は妥当と判断した。

(3) 本薬 0.625 mg 錠の効能・効果について

本薬 0.625 mg 錠の既承認の効能・効果は「本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮」であるが、一般的に、既承認の用量・用量である通常 1 日 1 回 5 mg を投与するために、本薬 0.625 mg 錠が処方されることはないと考えられること、今回の一部変更承認申請に先立ち行われた本薬 0.625 mg 錠の剤型追加は、本薬が慢性心不全に保険適用される措置に伴う申請であったことを踏まえ、機構は、本薬 0.625 mg 錠の適応を慢性心不全に限ることは妥当と判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 10 月 29 日付 薬食審査発 1029 第 2 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成22年10月29日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本申請を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

①メインテート錠2.5、同錠5

- ・本態性高血圧症（軽症～中等症）
- ・狭心症
- ・心室性期外収縮

・次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

②メインテート錠0.625

- ~~・本態性高血圧症（軽症～中等症）~~
- ~~・狭心症~~
- ~~・心室性期外収縮~~

~~・~~次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者
虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

[用法・用量]

①メインテート錠 2.5、同錠 5

1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、1日1回0.625 mg経口投与から開始する。1日1回0.625 mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25 mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5 mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5 mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により、開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5 mgを超えないこと。

②メインテート錠0.625

通常、成人にはビソプロロールフマル酸塩として、~~5 mgを1日1回経口投与する。~~1日1回0.625 mg経口投与から開始する。1日1回0.625 mgの用量で2週間以上経口投与し、忍容性がある場合には、1日1回1.25 mgに増量する。その後忍容性がある場合には、4週間以上の間隔で忍容性をみながら段階的に増量し、忍容性がない場合は減量する。用量の増減は1回投与量を0.625、1.25、2.5、3.75又は5 mgとして必ず段階的に行い、いずれの用量においても、1日1回経口投与とする。通常、維持量として1日1回1.25～5 mgを経口投与する。

なお、年齢、症状により~~適宜増減する。~~開始用量は更に低用量に、増量幅は更に小さくしてもよい。また、患者の本剤に対する反応性により、維持量は適宜増減するが、最高投与量は1日1回5 mgを超えないこと。

(二重取消し線部分今回削除、下線部今回追加)