

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ビソノテープ 4 mg、同テープ 8 mg

[一 般 名] ビソプロロール

[申請者名] トーアエイヨー株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 7 月 2 日

[審議結果]

平成 25 年 4 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は劇薬及び毒薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

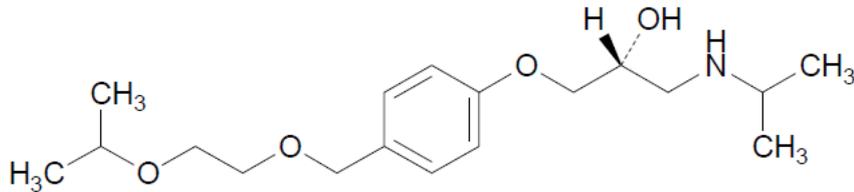
審査報告書

平成 25 年 4 月 12 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] ビソノテープ 4 mg、同テープ 8 mg
[一般名] ビソプロロール
[申請者名] トーアエイヨー株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 2 日
[剤形・含量] 1 枚中、ビソプロロールとして、それぞれ 4 mg 及び 8 mg を含有する貼付剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



及び鏡像異性体

分子式：C₁₈H₃₁NO₄

分子量：325.44

化学名：(日本名) (2*RS*)-1-(4-{[2-(1-メチルエトキシ)エトキシ]メチル}フェノキシ)-3-[(1-メチルエチル)アミノ]プロパン-2-オール

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

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 4 月 12 日

[販 売 名] ビソノテープ 4 mg、同テープ 8 mg
[一 般 名] ビソプロロール
[申 請 者 名] トーアエイヨー株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 2 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の本態性高血圧症（軽症～中等症）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。なお、血圧低下及び徐脈に関連する有害事象、適用部位の有害事象の発現状況、腎機能障害、肝機能障害を有する患者及び高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）に投与したとき等の安全性及び有効性については、製造販売後調査で情報収集する必要がある。

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] 本態性高血圧症（軽症～中等症）
[用法・用量] 通常、成人にはビソプロロールとして 8 mg 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 4 mg から投与を開始し、1 日最大投与量は 8 mg とする。

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 6 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ビソノテープ 4 mg、同テープ 8 mg
- [一 般 名] ビソプロロール
- [申 請 者 名] トーアエイヨー株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 24 年 7 月 2 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 枚中、ビソプロロールとして、それぞれ 4 mg 及び 8 mg を含有する貼付剤
- [申請時効能・効果] 本態性高血圧症 (I 度・II 度)
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはビソプロロールとして 8 mg を 1 日 1 回、胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付する。
- なお、年齢、症状により 1 日 1 回 4 mg から投与を開始し、1 日最大投与量は 8 mg とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「本薬」）は、内因性交感神経刺激作用（ISA）を有さない選択的 β_1 遮断薬である。本邦では、本薬を含有する製剤は承認されていないが、本薬フマル酸塩の経口製剤が1990年に本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症及び心室性期外収縮を効能・効果として承認され、2011年には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・効果が追加で承認されている。

本邦における高血圧症の治療においては、降圧目標の達成のため、24時間にわたる降圧、多剤併用療法、及びアドヒアランスの改善が必要とされている（高血圧治療ガイドライン2009（日本高血圧学会編））。降圧薬の経皮吸収型製剤は、血中薬物濃度を持続させ24時間にわたる安定した血圧コントロールと、嚥下困難をはじめとする経口投与が困難な状態にある患者への適用が容易となるという点で臨床的意義があると考えられた。降圧薬の経皮吸収型製剤を開発するにあたり、比較的経皮吸収性が良好である β 遮断薬を候補とした。その中で、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本薬を選択した。

本薬の経皮吸収型製剤（以下、「本剤」）の開発は \blacksquare 年からトーアエイヨー株式会社及び日東電工株式会社により行われ、今般、国内の臨床試験成績等に基づき、「本態性高血圧症（I度・II度）」を申請効能・効果として、製造販売承認申請がなされた。なお、海外では本剤の申請、承認のいずれも行われていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は室温では白色のろう状の塊若しくは粉末、又は無色澄明の粘稠性のある液であり、一般特性として、外観、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数（2級アミノ基）、分配係数、旋光度について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）により確認されている。

2) 製造方法

原薬は、[REDACTED]により原薬等登録原簿（以下、「MF」）に登録されている[REDACTED]（MF登録番号 [REDACTED]）から[REDACTED]合成される。

重要工程として [REDACTED]工程が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、溶解性、吸湿性）、確認試験 [REDACTED]、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV」）、IR]、純度試験 [塩化物、重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））]、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表1：原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	5℃	—	PE袋/Al袋(シリカゲル入り) ^a	30ヵ月
加速試験	3ロット	25℃	60%RH		6ヵ月

a：ポリエチレン袋に入れ密閉し、シリカゲルとともにアルミラミネートフィルム袋に入れ、シールしたもの

原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603004号）に基づき、ポリエチレン袋に入れて口を結束バンドで縛り、シリカゲルとともにアルミラミネートフィルム袋に入れ、シールし、これをファイバードラムに入れて2~8℃で保存するとき、36ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED]ヵ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、1枚（17.9又は35.7 cm²）中に原薬4又は8 mgを含有し、支持体、有効成分を含む膏体及びライナーから成るマトリックス型の経皮吸収型製剤である。製剤の膏体には、ポリイソブチレン、脂環族飽和炭化水素樹脂、ミリスチン酸イソプロピルが添加剤として含まれ、支持体には、ライナーにはポリエステルフィルムが使用されている。

2) 製造方法

製剤は、からなる工程により製造される。なお、工程が重要工程とされ、これらの工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC-UV）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））〕、製剤均一性（HPLC）、粘着力試験、放出試験（溶出試験）、GC及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表2：製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	Al袋 ^a	24ヵ月
加速試験	3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

a：アルミラミネートフィルム包材に入れシールした状態（1次包装品）

製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日付医薬審発第0603004号）に基づき、アルミ袋で包装し、室温保存するとき36ヵ月と設定された。なお、長期保存試験はヵ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

なお、本剤には、新添加物である添加物^{*}使用されている。機構は、提出された資料から、本剤に使用するの規格及び試験方法並びに安定性について、医薬品添加物規格のと若干の規格の差異はあるものの、問題ないと判断した。また、新添加物に係る毒性試験成績も踏まえ、本剤におい

て、使用前例のない ██████████ を使用することに安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* でのアドレナリン β 受容体に対する親和性 (添付資料 4.2.1.1-01)

ヒトクローン β_1 及び β_2 受容体を用いて、放射性リガンドの結合を指標に、 β 受容体に対するピソプロロール (以下、「本薬」)、本薬フマル酸塩及びプロプラノロール塩酸塩の親和性を検討した結果、 β_1 及び β_2 受容体に対する阻害定数 (以下、「 K_i 」) は、それぞれ本薬で 4.51×10^{-8} 及び 6.53×10^{-7} mol/L、本薬フマル酸塩で 3.30×10^{-8} 及び 7.11×10^{-7} mol/L、プロプラノロール塩酸塩で 4.82×10^{-9} 及び 8.74×10^{-10} mol/L であった。 β_1 受容体選択性 (β_2 受容体に対する K_i/β_1 受容体に対する K_i) は、本薬で 14.5 倍、本薬フマル酸塩で 21.5 倍、プロプラノロール塩酸塩で 0.18 倍であった。

2) 高血圧動物モデルにおける降圧作用

① 高血圧自然発症ラット

i) 15 日間反復経皮投与 (添付資料 4.2.1.1-02)

雄性高血圧自然発症ラット (以下、「SHR」) (10 週齢、 $n=9$ 、各群の例数、以下同様) に本薬 3 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復経皮投与 (塗布)、又は本薬フマル酸塩 35.4 mg/kg (本薬として 30 mg/kg) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した。経皮投与対照群にはコーン油を塗布し、経口投与対照群には蒸留水を経口投与した。各測定日の収縮期血圧推移から、降圧面積*を算出したところ、経皮投与対照群、本薬経皮投与 3 及び 10 mg/kg 群 (以下同順) の降圧面積は、投与開始日に 483.8 ± 97.5 (平均値 \pm 標準誤差、以下同様)、 914.7 ± 59.3 及び 1154.8 ± 105.5 mmHg \cdot h、最終投与日に 630.4 ± 94.7 、 1024.2 ± 90.3 及び 1252.2 ± 119.4 mmHg \cdot h であり、いずれの測定日においても、経皮投与対照群と本薬経皮投与 3 及び 10 mg/kg 群との間に有意差が認められた。本薬フマル酸塩経口投与群と、経口投与対照群との比較でも同様に、いずれの測定日においても有意差が認められた。

ii) 8 日間反復貼付 (添付資料 4.2.1.1-04)

雄性 SHR (10 週齢、 $n=3\sim 4$) に本剤 3、6 及び 12 cm² (本薬をそれぞれ 0.67、1.34 及び 2.69 mg 含有) を 1 日 1 回 8 日間反復貼付、又は本薬フマル酸塩 1.2、3.5 及び 10.6 mg/kg (本薬として 1、3 及び 9 mg/kg) を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した。対照群には、本剤から有効成分を除いたプラセボを貼付するとともに蒸留水を経口投与した。最終投与日の血圧の測定結果について、本剤 3、6 及び 12 cm² 貼付群では、24 時間平均血圧は対照群と比較して有意に低く、6 cm² 貼付群において最大効果を示した。一方、本薬フマル酸塩経口投与群では、いずれの投与群においても対照群と比較して 24 時間平均血圧の低下は認められなかった。また、同一の実験系において、投与直後から投与後 10 時間までの飼育

*各投与経路の対照群の各測定日における投与前の血圧の平均値に測定時間 (24 時間) を乗じた面積から、各測定日における各個体の血圧と投与後時間から台形法にて算出した血圧曲線下面積 (AUC) を減じた値 (mmHg \cdot h)

室が明期の時間帯を昼間、投与後 10 時間から投与後 22 時間までの飼育室が暗期の時間帯を夜間、投与後 22 時間から投与後 24 時間までの飼育室が再び明期となる時間帯を早朝とし、最終投与日における各時間帯の平均血圧を比較したところ、本剤貼付群の平均血圧はいずれの時間帯においても対照群と比較して低かった。一方、本薬フマル酸塩経口投与群では、対照群と比較して、平均血圧は昼間の時間帯のみ低い傾向が観察された。

iii) 57 日間反復貼付 (添付資料 4.2.1.1-05)

雄性 SHR (10 週齢、n=3~4) に本剤 6 cm² (本薬を 1.34 mg 含有) を 1 日 1 回 57 日間反復貼付、又は本薬フマル酸塩 11.8 mg/kg (本薬として 10 mg/kg) を 1 日 1 回 57 日間反復経口投与し、その後 15 日間休薬した。対照群には、本剤から有効成分を除いたプラセボを貼付するとともに蒸留水を経口投与した。本剤貼付により、対照群と比較した場合の 24 時間平均血圧の低下は投与 3 日目ではほぼ最大となり、その後最終投与日まで同程度の降圧作用が持続した。一方、本薬フマル酸塩経口投与群でも対照群と比較した場合の 24 時間平均血圧の低下が観察されたが、本剤貼付群と比較して降圧作用が弱い傾向にあった。なお、本剤貼付群及び本薬フマル酸塩経口投与群のいずれにおいても、休薬により速やかに降圧作用は消失し、リバウンド性の過度の血圧上昇は認められなかった。

②腎性高血圧イヌ

i) 15 日間反復経皮投与 (添付資料 4.2.1.1-06)

腎性高血圧イヌ (2 腎 1 クリップ型、体重 9.80~13.40 kg、n=5) に溶媒、本薬 0.1、0.3 及び 1 mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復経皮投与 (塗布)、又は本薬フマル酸塩 0.12 mg/kg (本薬として 0.1 mg/kg) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した。いずれの用量の本薬経皮投与群及び本薬フマル酸塩経口投与群においても投与開始日には明確な降圧作用は認められなかったが、最終投与日には対照群と比較して平均血圧が低かった。対照群、本薬経皮投与 0.1、0.3、1 mg/kg 群及び本薬フマル酸塩 0.12 mg/kg 経口投与群 (以下同順) における最終投与日の平均血圧推移から算出した降圧面積は、21.6±155.3、286.0±61.0、233.4±178.9、612.2±114.3 及び 563.8±45.0 mmHg・h であり、本薬 1 mg/kg 経皮投与群及び本薬フマル酸塩 0.12 mg/kg 経口投与群において対照群との間に有意差が認められた。

ii) 15 日間反復貼付 (添付資料 4.2.1.1-07)

腎性高血圧イヌ (2 腎 1 クリップ型：体重 7.65~11.70 kg、n=10) に本剤 20 cm² (本薬を 4.48 mg 含有) を 1 日 1 回 15 日間反復貼付、又は本薬フマル酸塩 0.12 mg/kg (本薬として 0.1 mg/kg) を 1 日 1 回 15 日間反復経口投与した。対照群には本剤から有効成分を除いたプラセボを貼付した。対照群、本剤貼付群及び本薬フマル酸塩経口投与群 (以下同順) における平均血圧推移から算出した降圧面積は、投与開始日に -67.5±56.8、192.5±91.7 及び 21.8±110.1 mmHg・h、最終投与日に -2.8±74.9、596.1±90.9 及び 290.8±94.2 mmHg・h であり、本剤貼付群ではいずれの測定日においても対照群と比較して有意に大きかった。なお、本薬フマル酸塩経口投与群の最終投与日の降圧面積は本剤貼付群と比較して有意に小さかった。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-01)

雄性 SD ラット (6 週齢、n=8) に溶媒、本薬 1、10 及び 100 mg/kg を経皮投与 (塗布) し、機能観察総合評価法 (FOB) により中枢神経系に対する影響を検討した。本薬 10 mg/kg 群では本薬の塗布 4 時間後に用量に依存しない覚醒度の低下がみられた。また、本薬 100 mg/kg 群では本薬の塗布 1 時間後に排尿数の増加、4 時間後に着地開脚幅の減少がみられたが、いずれの症状も本薬投与前から同群で排尿数の多い個体及び着地開脚幅の小さい個体が溶媒群より多く認められていたことから、本薬投与に基づく作用である可能性は低いと考えられた。

2) 呼吸及び心血管系に及ぼす影響 (添付資料 4.2.1.3-02)

テレメトリー送信器を埋め込んだ雄性ビーグル犬 (15~18 ヶ月齢、n=4) に溶媒、本薬 0.1、1 及び 10 mg/kg の順に一定の休薬期間を設けて経皮投与 (塗布) した。本薬のいずれの用量を投与時にも、溶媒投与時と比較して血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、心拍数、心電図 (PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc、RR 間隔及び R 波電位) 並びに呼吸数に明らかな変化は認められなかった。

(3) 薬力学的薬物相互作用試験

1) カルシウム拮抗薬との併用効果 (添付資料 4.2.1.4-01)

雄性 SHR (10 週齢、n=9~12) に本薬 3 mg/kg を単独経皮投与 (塗布)、アムロジピンベシル酸塩 6 mg/kg を単独経口投与、本薬 3 mg/kg とアムロジピンベシル酸塩 6 mg/kg の併用投与又は各投与経路の溶媒の併用投与 (対照群) を 1 日 1 回 15 日間行ったときの血行動態について検討した。各投与群の最終投与日の収縮期血圧推移から算出した降圧面積について、各単独投与群において、最終投与日に対照群と比較して有意に大きく、併用投与群では各単独投与群と比較して有意に大きかった。

<審査の概略>

申請者は、本剤の降圧作用について、以下のように説明した。アドレナリン β 受容体に対する親和性を検討した *in vitro* 試験の結果より、アドレナリン β_1 及び β_2 受容体に対する本薬の親和性は、本薬フマル酸塩の親和性と同程度であることが確認された。さらに、高血圧症モデル動物である SHR 及び腎性高血圧イヌにおいて、本薬の反復経皮投与 (塗布) により降圧作用が示され、24 時間にわたる持続的な降圧作用が観察された。一方、SHR に対する本剤 3、6 及び 12 cm² の反復貼付により投与最終日に 24 時間平均血圧の低下作用が認められたのに対し、本薬フマル酸塩 10.6 mg/kg の反復経口投与によりこの作用は認められなかった。SHR における本薬フマル酸塩 10.6 mg/kg の反復経口投与時の血漿中本薬濃度の最高血漿中濃度 (以下、「C_{max}」) 及び投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC₂₄」) は、持続的な降圧作用を示した本剤 6 cm² 貼付時と比較して高かったが、血漿中からの消失は早く、投与後 8 時間にはほとんど検出されなかった。以上のことから、24 時間にわたる持続的な降圧作用を得るためには、本薬の血漿中濃度の持続が重要であると考えられた。

機構は、以下のように考える。本薬はアドレナリン β_1 受容体に高い親和性を示し、その親和性

及び β_1 受容体選択性には、既承認医薬品である本薬フマル酸塩と比較して大きな差がないことが *in vitro*試験において確認されたこと、並びに、高血圧モデル動物において本薬経皮投与及び本剤貼付による降圧作用が認められていることから、 β_1 受容体遮断作用を介した本剤の降圧作用は期待できる。なお、安全性薬理試験においては本薬経皮投与時に心血管系への影響は認められなかったものの、毒性試験において心拍数低下及び心電図の変化が認められていることから（「3. (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）、本剤の臨床使用時には、本薬フマル酸塩と同様に本薬の心抑制作用について注意する必要がある。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、非臨床薬物動態に関する資料として、本薬経皮及び皮下投与時並びに本薬フマル酸塩経口投与時の薬物動態を検討した7試験（添付資料4.2.2.2-01～06、4.2.2.3-01）が評価資料として提出され、本薬フマル酸塩経口投与時の薬物動態を検討した公表論文が参考資料として提出された。以下に、評価資料の試験成績の概略を記載する。

本薬の血漿中濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS法）を用いて測定され、ラットを用いた試験での定量下限は試験によって異なり1又は10 ng/mLであり、ウサギ及びイヌを用いた試験での定量下限はいずれも1 ng/mLであった。生体試料中放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定され、生体試料中の本薬及び各代謝物は薄層クロマトグラフィーにより分離され、ラジオルミノグラフィーにより定量された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値を示す。

(1) 吸収

1) 単回投与（添付資料4.2.2.2-01、4.2.2.2-03～06）

雄性有色ラット（n=3/群）に本薬の ^{14}C -標識体3及び10 mg/kgを単回経皮投与（塗布）し、塗布24時間後に投与部位を拭き取ったとき、血漿中放射能濃度の最高濃度到達時間（以下、「 t_{\max} 」）は2.3及び3.3時間、 C_{\max} は57及び228 ng eq./mL、投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{∞} 」）は598及び3930 ng eq.·h/mLであった。3 mg/kg群の消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は6.84時間、10 mg/kg群の血漿中放射能濃度は二相性に消失し、 α 相及び β 相の $t_{1/2}$ はそれぞれ8.70時間及び1.72日であった。10 mg/kg群では血漿中本薬濃度も定量し、 t_{\max} は2.7時間、 C_{\max} は42 ng/mL、 AUC_{∞} は421 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は6.20時間であった。

雄性白色ラット（n=3/群）に本薬の ^{14}C -標識体0.3、1及び3 mg/kgを単回皮下投与したとき、血漿中放射能濃度の t_{\max} は1.7、1.0及び2.0時間、 C_{\max} は94.13、291.0及び935.7 ng eq./mL、 AUC_{∞} は317.7、972.3及び3290 ng eq.·h/mL、 $t_{1/2}$ は1.277、1.373及び1.410時間であり、血漿中本薬濃度の t_{\max} はいずれの投与量でも0.50時間、 C_{\max} は39.00、105.5及び429.3 ng/mLであった。血漿中本薬濃度は、0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ投与2、4及び4時間後に定量下限未満となり、1及び3 mg/kg群での AUC_{∞} は183.0及び772.0 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は0.8863及び1.323時間であった。雄性白色ラット（n=3）に本薬フマル酸塩の ^{14}C -標識体1 mg/kg（本薬換算）を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度の t_{\max} は1.0時間、 C_{\max} は424.7 ng eq./mL、 AUC_{∞} は1330 ng eq.·h/mL、血漿中放射能濃度は二相性に消失し、 α 相及び β 相の $t_{1/2}$ はそれぞれ1.373

及び 5.890 時間であった。血漿中本薬濃度はいずれの測定時点でも定量下限未満であった。

雄性イヌ (n=3/群) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与及び本薬フマル酸塩の ^{14}C -標識体 1 mg/kg (本薬換算) を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度の t_{\max} は 4.0 及び 2.7 時間、 C_{\max} は 384.3 及び 469.7 ng eq./mL、 AUC_{∞} は 5203 及び 6083 ng eq.·h/mL、 $t_{1/2}$ は 6.053 及び 6.433 時間であり、血漿中本薬濃度の t_{\max} は 1.7 及び 2.0 時間、 C_{\max} は 185.3 及び 177.0 ng/mL、 AUC_{∞} は 1402 及び 1603 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 4.130 及び 7.443 時間であった。

正常皮膚及び角質に損傷を施した雄性ウサギ (各 n=5) に本剤 6.4 mg/body を 24 時間単回貼付したとき、血漿中本薬濃度の t_{\max} は 4.4 及び 1.8 時間、 C_{\max} は 53.36 及び 167.8 ng/mL、 AUC_{24} は 577.0 及び 844.4 ng·h/mL であった。

2) 反復投与 (添付資料 4.2.2.2-02)

雄性有色ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を 1 日 1 回 24 時間 6 日間反復経皮投与したとき (24 時間毎に投与部位を拭き取り、新たに薬液を塗布)、塗布 24 時間後の血漿中放射能濃度は、投与回数に伴い上昇したが、3 回投与後以降はほぼ一定であった。反復投与 6 日目の血漿中放射能濃度の t_{\max} は 6.7 時間、 C_{\max} は 62 ng eq./mL、 AUC_{∞} は 1560 ng eq.·h/mL、 $t_{1/2}$ は 13.6 時間であった。

(2) 分布

1) 組織分布 (添付資料 4.2.2.2-03)

雄性白色ラット (n=3/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与し、投与 1、3、6、10 及び 24 時間後の組織内放射能濃度を測定したとき、いずれの組織においても投与 1 時間後に最高濃度を示し、膀胱、肝臓、下垂体、肺、顎下腺、腎臓、副腎、脾臓及び骨髄の順で高かった。組織内放射能濃度は大部分の組織で血漿中放射能濃度より高く、大脳、小脳、眼球及び白色脂肪では低かった。血漿からの消失と比較して明らかに消失が遅い組織は認められなかった。

2) 投与部位皮膚内分布 (添付資料 4.2.2.2-01、4.2.2.3-01)

雄性有色ラット (n=1/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経皮投与 (塗布) し、オートラジオグラフィによって塗布後の投与部位皮膚における放射能分布を評価した。なお、塗布 24 時間後に投与部位を拭き取り薬液を除去した。塗布 3 及び 168 時間後のいずれにおいても、角質層の放射能が最も高く、表皮及び真皮にも放射能が認められたが、投与 168 時間後の放射能は投与 3 時間後よりも低かった。投与 3 時間後には筋層及び皮下組織に放射能が認められたが、投与 168 時間後ではわずかに認められるのみであった。また、いずれの時間においても皮脂腺、毛包等の付属器官及びメラニン含有細胞に放射能は認められなかった。

雄性有色ラット (n=1) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を 1 日 1 回 24 時間 6 日間反復経皮投与し、オートラジオグラフィによって投与部位皮膚における放射能分布を評価した。なお、24 時間毎に投与部位を拭き取り、新たに薬液を塗布した。最終塗布 168 時間後における投与部位皮膚では、角質層に最も高い放射能が認められ、表皮、真皮上部にも放射能が認められたが、皮脂腺、真皮下部、皮下組織、筋層にはほとんど放射能は認められず、毛包等の付属器官に放射能は認められなかった。

(3) 代謝 (添付資料 4.2.2.2-03、4.2.2.2-06)

ラットに本薬皮下投与及び本薬フマル酸塩経口投与、並びにイヌに本薬皮下投与及び本薬フマル酸塩経口投与したときの血漿中代謝物プロファイルが検討された。

雄性白色ラット (n=3/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中放射能に対する本薬の割合は、投与 0.5、1 及び 3 時間後で 42.37、13.40 及び 4.33%と時間の経過とともに減少し、投与 6 時間後には認められなかった。投与 0.5~6 時間後では M3 (本薬の酸化的代謝物) が 22.13~37.90%、投与 0.5~3 時間後には M4 (本薬の *O*-脱イソプロピル体) が 5.83~7.53%の範囲で推移した。M1 (M4 の酸化的代謝物) は時間経過とともに上昇し、投与 0.5 及び 6 時間後には 3.50 及び 23.97%認められた。投与量に対する投与 24 時間後までの尿中に排泄された本薬、M3、M4 及び M1 の割合はそれぞれ 17.00、21.77、7.70 及び 9.70%、投与 24 時間後までの胆汁中に排泄された本薬、M3、M4 及び M1 の割合はそれぞれ 8.00、1.57、0.97 及び 0.80%であった。

雄性白色ラット (n=3/時点) に本薬フマル酸塩の ^{14}C -標識体 1 mg/kg (本薬換算) を単回経口投与したとき、血漿中放射能に対する本薬の割合は、投与 0.5 及び 1 時間後で 4.10 及び 1.93%であり、投与 3 及び 6 時間後には認められなかった。M3 は時間経過とともに減少し、投与 0.5 及び 6 時間後で 46.80 及び 24.73%であり、M4 は投与 0.5~3 時間後には 3.97~5.87%で推移した。M1 は時間経過とともに上昇し、投与 0.5 及び 6 時間後には 9.50 及び 27.07%認められた。投与量に対する投与 24 時間後までの尿中に排泄された本薬、M3、M4 及び M1 の割合はそれぞれ 4.53、24.70、8.30 及び 15.03%、投与 24 時間後までの胆汁中に排泄された本薬、M3、M4 及び M1 の割合はそれぞれ 7.50、1.23、1.27 及び 0.77%であった。

雄性イヌ (n=3/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中放射能に対する本薬の割合は、投与 0.5、2、4 及び 8 時間後で 90.90、68.20、55.60 及び 39.57%と時間の経過とともに減少し、投与 24 時間後では 24.70%であった。血漿中代謝物は投与 2 時間後より認められ、M1 は時間経過とともに上昇し、投与 2 及び 24 時間後では 2.93 及び 15.00%であった。M4 は投与 2~24 時間後に 4.40~8.40%の範囲で推移し、M3 は投与 2 及び 4 時間後に 4%程度認められたのみであった。投与量に対する投与 24 時間後までの尿中に排泄された本薬、M1、M4 及び M3 の割合はそれぞれ 28.86、16.73、11.07 及び 2.43%であった。

雄性イヌ (n=3/時点) に本薬フマル酸塩の ^{14}C -標識体 1 mg/kg (本薬換算) を単回経口投与したとき、投与 0.5、2、4 及び 8 時間後で 54.63、41.33、32.83 及び 30.50%と時間の経過とともに減少し、投与 24 時間後では 24.27%であった。血漿中 M1 は時間経過とともに上昇し、投与 2 及び 24 時間後では 6.30 及び 22.00%であった。血漿中 M3 は時間経過とともに減少し、投与 0.5 及び 8 時間後で 9.67 及び 4.43%であった。投与 0.5~8 時間後に M4 は 6.30~8.00%の範囲で推移した。投与量に対する投与 24 時間後までの尿中に排泄された本薬、M1、M4 及び M3 の割合はそれぞれ 23.86、18.23、10.50 及び 4.20%であった。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄

①単回投与 (添付資料 4.2.2.2-01、4.2.2.2-03、4.2.2.2-06)

雄性白色ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経皮投与 (塗布) し、塗布 24 時間後に投与部位を拭き取ったとき、塗布 24 時間後までに、投与放射能量の 22.0%が尿中

へ、4.4%が糞中へ排泄され、塗布 168 時間後までには投与放射エネルギーの 25.9%が尿中へ、7.8%が糞中へ排泄された。また、塗布 24 時間後に、投与放射エネルギーの 37.9%が塗布部溶液中に残存し、塗布 168 時間後に 24.1%が塗布部皮膚に認められた。雄性有色ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を単回経皮投与 (塗布) し、塗布 24 時間後に投与部位を拭き取ったとき、塗布 24 時間後までに投与放射エネルギーの 14.7%が尿中へ、2.3%が糞中へ排泄され、塗布 168 時間後までに投与放射エネルギーの 19.0%が尿中へ、4.2%が糞中へ排泄された。また、塗布 24 時間後に、投与放射エネルギーの 44.5%が塗布部溶液中に残存し、塗布 168 時間後に 28.0%が塗布部皮膚に認められた。

雄性白色ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 96 時間後までに投与放射エネルギーの 73.83%が尿中へ、25.67%が糞中へ排泄された。

雄性イヌ (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 96 時間後までに投与放射エネルギーの 88.23%が尿中へ、10.33%が糞中へ排泄された。雄性イヌ (n=3) に本薬フマル酸塩の ^{14}C -標識体 1 mg/kg (本薬換算) を 1 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに投与放射エネルギーの 81.47%が尿中へ、15.40%が糞中へ排泄された。

②反復投与 (添付資料 4.2.2.2-02)

雄性有色ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 3 mg/kg を 1 日 1 回 24 時間 6 日間反復経皮投与したとき (24 時間毎に投与部位を拭き取り、新たに薬液を塗布)、6 日間の総投与放射エネルギーに対する最終塗布 168 時間後までの累積尿中及び糞中排泄率は 27.2 及び 5.9%であった。

2) 胆汁中排泄 (添付資料 4.2.2.2-03)

胆管カニューレを施した雄性白色ラット (n=3) に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 48 時間後までに投与放射エネルギーの 22.37%が胆汁中に、77.30%が尿中に、0.47%が糞中に排泄された。

<審査の概略>

申請者は、本薬を経皮投与したときの薬物動態について以下のように説明した。本薬の ^{14}C -標識体を経皮投与したとき、投与後の血漿中に放射能及び本薬が検出されたことから、本薬は経皮吸収され、全身循環に移行することが確認された。経皮投与された本薬は、皮膚に移行した量のうち半量程度が投与 24 時間後までに全身循環に移行し、残りの半量程度は投与後長期にわたって皮膚に存在し、継続的に全身循環に移行することが示唆された。メラニン含有細胞への放射能の集積は認められず、投与部位皮膚に存在した放射エネルギーに有色ラットと白色ラットで差はなかったことから、メラニン色素への結合によって皮膚に存在するものではないと考えられる。角質に損傷を施したウサギ皮膚に本剤を貼付して皮膚透過性を評価した結果、正常皮膚に貼付したときと比較して、 C_{\max} の上昇、 AUC_{24} の増大及び t_{\max} の短縮が認められたため、本剤貼付時の皮膚透過過程には、角質が生物学的利用能に影響する要因として重要であると考えられる。

機構は、以下のように考える。非臨床薬物動態試験において、本薬は経皮吸収され全身循環に移行し、本薬経皮投与時には本薬フマル酸塩経口投与時と比較して血中から緩やかに消失しており、本薬フマル酸塩経口投与時と比較して、本剤貼付時に安定した血中濃度が維持されることが

期待できる。また、本薬フマル酸塩経口投与時と本薬皮下投与時の血漿中代謝物プロファイル及び排泄プロファイルは類似していた。なお、申請者が参考資料として提出した公表論文によると、本薬フマル酸塩経口投与時の生物学的利用率はラット、イヌ及びヒトでそれぞれ 10、80 及び 90% 程度 (*J Cardiovasc Pharmacol* 8: S21-8, 1986、*J Clin Pharmacol* 26: 616-21, 1986) であり、代謝物の生成比も動物種により異なることから、経口投与時の薬物動態には種差があることが示されている。したがって、ヒトでも本薬フマル酸塩経口投与時と比較して、本剤貼付時に安定した血中濃度が維持されているかどうかは臨床試験成績に基づいて判断する必要がある。

白色及び有色ラットに本薬の ^{14}C -標識体を単回経皮投与したとき、本薬塗布後 168 時間後まで本薬由来の放射能が投与部位皮膚に認められたが、皮膚内放射能は特定の皮膚内組織に結合することなく時間経過に伴って減少したこと、毒性試験において、本剤は皮膚光毒性、皮膚感作性及び皮膚光感作性を示さず、投与部位皮膚で認められた刺激性は軽度であったこと（「3. (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）から、本剤経皮投与時の本薬の投与部位皮膚への残存が安全性上大きな問題とはならないと判断した。また、貼付部位の状態によって本薬の吸収量及び吸収速度が変わる可能性があるため、皮膚損傷、湿疹・皮膚炎等が認められる部位や同一部位への連続投与は避けるよう、添付文書上で注意喚起すると申請者の対応は妥当であると考えられる。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験（皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験、不純物の毒性試験、皮膚毒性試験、新添加物の毒性試験）が実施された。

(1) 単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1-01～02）

ラット及びイヌにおける単回経皮投与毒性試験が実施された。本薬の概略の致死量は、ラットにおいては 2000 mg/kg 超、イヌにおいては 500 mg/kg 超と判断された。投与後の所見として、ラットにおいては自発運動の減少、異常歩行、体温低下、振戦、投与部位の硬化及び落屑が認められたが、イヌにおいては明らかな毒性徴候は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（4 週間及び 13 週間）、イヌ（4 週間及び 13 週間）における反復経皮投与毒性試験が実施された。主な所見として、心臓重量の高値（ラット）、心拍数の低下、PR 及び QT 間隔の延長（イヌ）が本薬の薬理作用に起因する変化として認められ、肺の泡沫細胞の増加（ラット）、小脳白質の空胞化（ラット）、プルキンエ細胞の変性及び壊死（ラット）、乳腺腺房細胞のびまん性過形成（ラット）、顎下腺の腺房細胞肥大（ラット及びイヌ）等が認められた。また、投与部位皮膚においては、痂皮、潰瘍、表皮又は真皮の細胞浸潤、表皮肥厚、角化亢進（ラット及びイヌ）、真皮の線維化等（イヌ）の所見が認められた。

ラット及びイヌの 13 週間反復経皮投与時の無毒性量（いずれも 10 mg/kg/日）における曝露量 (C_{\max} 及び AUC) は、本剤 8 mg をヒトに 7 日間経皮投与したときの血漿中曝露量 (C_{\max} 27.67 ng/mL、AUC 458.65 ng・hr/mL) と比較して、 C_{\max} についてラットで約 2.0 倍、イヌで約 6.2 倍、AUC についてラットで約 0.6 倍、イヌで約 4.9 倍であった。

1) ラット 4 週間反復経皮投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-03)

雌雄 SD ラット (雌雄各 n=10/群) に、本薬 0 (媒体、以下同様)、20、100 及び 500 mg/kg/日 を 4 週間経皮投与したとき、20 mg/kg/日 群の雌で心臓重量の高値、100 mg/kg/日 以上の群の雌雄で尿素窒素の高値、顎下腺の腺房細胞肥大、心臓重量の高値、雄で摂餌量の低値、胸腺の萎縮、雌で貧血傾向、トリグリセリドの高値、500 mg/kg/日 群の雌雄で自発運動の減少、異常歩行、体温低下等の一般状態の変化、摂餌量の低値、尿 pH の低値、摂水量及び尿量の高値、尿浸透圧の低値、貧血傾向、網赤血球率及びフィブリノーゲン量の高値、白血球数の高値、アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) の高値、 α -及び β -グロブリン比の高値、アルブミン比及びアルブミン/グロブリン (以下、「A/G」) 比の低値、胸腺の萎縮、肝臓重量の高値、肺の泡沫細胞の増加、小脳白質の空胞化、プルキンエ細胞の変性及び壊死、脾臓重量の高値及び髄外造血亢進、腋窩リンパ節炎、副腎重量の高値及び副腎皮質細胞肥大、雄で体重増加量の低下、血小板数の高値、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、グルコースの高値、精囊及び前立腺重量の低値、大腿骨及び胸骨骨髓の細胞密度の増加、雌でナトリウムの高値、腎臓重量の高値、胸腺重量の低値、小脳分子層の空胞化が認められた。投与部位皮膚への影響として、100 mg/kg/日 群の雌雄で紅斑、落屑、角化亢進、表皮及び真皮の細胞浸潤、雄で真皮の出血、500 mg/kg/日 群で紅斑、落屑、角化亢進、表皮剥離、表皮肥厚、出血、痂皮形成、潰瘍が認められた。なお、20 mg/kg/日 群の雌及び 100 mg/kg/日 以上の群の雌雄で心臓重量の高値が認められたが、薬理作用に関連する変化と考えられ、病理組織学的変化は認められなかったことから申請者は毒性と判断せず、無毒性量は 20 mg/kg/日 と判断された。

2) ラット 13 週間反復経皮投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-04)

雌雄 SD ラット (雌雄各 n=12~18/群) に、本薬 0、10、50 及び 250 mg/kg/日 を 13 週間経皮投与したとき、10 mg/kg/日 以上の群の雌雄で顎下腺の腺房細胞肥大、雌で心臓重量の高値、50 mg/kg/日 以上の群の雄でグルコースの低値、ハーダー腺の腺房細胞変性、雌で尿素窒素の高値、A/G 比及びアルブミン量の低値、 β -グロブリン量の高値、250 mg/kg/日 群の雌雄で異常歩行、体温低下、振戦、赤血球数の低値、フィブリノーゲン量及び分葉核好中球数の高値、尿素窒素の高値、A/G 比及びアルブミン量の低値、角膜の細胞浸潤及び血管新生、脾臓重量の高値、副腎重量の高値及び副腎皮質細胞肥大、大腿骨及び胸骨骨髓の細胞密度増加、皮膚脂肪組織の減少及び筋肉の変性、雄で摂餌量の低値、体重増加抑制、血小板数の低値、活性化トロンボプラスチン時間の短縮、単球数の高値、 α 1-グロブリン量の低値、ALP の高値、クレアチニン及び γ -グロブリン量の高値、精囊及び前立腺重量の低値、乳腺腺房細胞のびまん性萎縮、雌で摂水量の高値、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、白血球数の高値、トリグリセリドの高値、肝臓及び腎臓重量の高値、角膜混濁、腺胃の糜爛、乳腺腺房細胞のびまん性過形成が認められた。投与部位皮膚への影響として、250 mg/kg/日 群の雌雄で、紅斑、落屑、痂皮形成、表皮又は真皮の細胞浸潤、表皮肥厚、角化亢進、潰瘍、真皮の出血が認められた。250 mg/kg/日 群で認められた角膜の変化については、刺激性のある被験物質を高用量塗布したことによるグルーミング回数の増加に伴い、角膜を傷つける頻度が増加したことが原因であり、本薬の直接的な影響ではないと考察されている。4 週間の回復期間後では、角膜の変化を除き、回復性が認められた。なお、10 mg/kg/日 群の雌雄で顎下腺の腺房細胞肥大、雌で心臓重量の高値が認められたが、薬理作用に伴う生理的变化であり軽微な変化であることから、無毒性量は 10

mg/kg/日と判断された。

3) イヌ 4 週間反復経皮投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-05)

雌雄ビーグル犬 (雌雄各 n=3/群) に、本薬 0、10、50 及び 250 mg/kg/日を 4 週間経皮投与したとき、250 mg/kg/日群の雌雄各 1 例に死亡が認められた。死亡個体における病理組織学的変化はいずれも直接的な死因とは判断されなかった。いずれの死亡個体も投与部位皮膚における表皮及び真皮に壊死がみられており、壊死を起こした投与部位皮膚から本薬の吸収が増大したことにより、薬理作用に基づく心機能抑制が過度に発現したものと申請者は推察した。生存動物においては、50 mg/kg/日以上群で心拍数の低下、PR 間隔及び QT 間隔の延長、胸腺重量の低値、250 mg/kg/日群の雌雄で断続的な首の上下動、自発運動の減少、体重減少、摂餌量の低値、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及びリンパ球比の低値、フィブリノーゲン量の高値、クレアチンキナーゼ、アルブミン量及び A/G 比の低値、グロブリン量の高値、胸腺の萎縮、腋窩及び頸部リンパ節のマクロファージの腫大又は色素沈着、肝臓中心静脈周囲の形質細胞浸潤、副腎重量の高値、雄で血小板数の高値、雌で胸骨骨髓の細胞密度増加が認められた。投与部位皮膚への影響として、50 mg/kg/日以上群で痂皮、表皮肥厚、真皮の線維化、潰瘍、隆起巣、250 mg/kg/日群で潮紅、丘疹、赤色斑、膿瘍が認められた。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

4) イヌ 13 週間反復経皮投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-06)

雌雄ビーグル犬 (雌雄各 n=4~6/群) に、本薬 0、10、40 及び 160 mg/kg/日を 13 週間経皮投与したとき、10 mg/kg/日以上群の雌雄で心拍数の低下、PR 間隔の延長、40 mg/kg/日以上群の雌雄で QT 間隔の延長、雌で顎下腺の腺房細胞肥大、胸腺の萎縮、160 mg/kg/日群の雌雄で、断続的な首の動き、自発運動の減少、流涎等の一般状態の変化、体重減少、摂餌量の低値、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及びリンパ球比の低値、血小板数、フィブリノーゲン量、白血球数及び分葉核好中球比の高値、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質及び ALP の高値、顎下腺重量の高値及び腺房細胞肥大、胸腺の萎縮、雄で消瘦が認められた。投与部位皮膚への影響として、40 mg/kg/日以上群で丘疹、潰瘍、外皮の反応性増生、真皮の線維化、角化亢進、160 mg/kg/日群で膿瘍、痂皮、赤色斑が認められた。4 週間の回復期間後では、全ての変化について回復性が認められた。10 mg/kg/日以上群で認められた心拍数の低下及び PR 間隔の延長は薬理作用に基づく変化であり申請者は毒性と判断せず、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-01、4.2.3.3.1-02、4.2.3.3.2-01)

本薬を用いた *in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験として、ラット末梢血を用いる小核試験が実施され、いずれの試験においても結果は陰性であった。

(4) がん原性試験

申請者は、本薬フマル酸塩経口投与時のがん原性 (湯浅啓史ら、*基礎と臨床* 23: 2313-2319, 1989) が評価済みであると判断し、長期間同一部位に経皮投与したときの皮膚腫瘍発生に与える

影響を評価するため、マウス皮膚二段階発がん性試験を実施した。

1) マウス皮膚二段階発がん性試験 (添付資料 4.2.3.4.2-02)

雌性 ICR マウス (n=10~20/群) に、皮膚発がんイニシエーター7,12-Dimethylbenz[a]anthracene (以下、「DMBA」) 100 µg/body を単回経皮投与し、1週間後に、DMBA 処置動物には本薬 0、2、4 及び 8 mg/body/日 (0、0.25、0.50 及び 1.00 mg/cm²)、DMBA 非処置動物には本薬 0 及び 8 mg/body/日を 19 週間反復経皮投与した。陽性対照群では、皮膚発がんプロモーター 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) 4 µg/body を DMBA 処置 1週間後より週 2 回 19 週間反復経皮投与した。本薬投与終了後の病理組織学的変化では、本薬投与量の増加に伴う腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬は皮膚発がんに対するプロモーション作用をもたないと判断された。なお、非腫瘍性病変として、表皮肥厚、真皮の細胞浸潤が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

申請者は、本薬フマル酸塩経口投与時の生殖発生毒性試験 (鈴木登志郎ら、*基礎と臨床* 23: 768-778, 1989) が評価済みであると判断したこと、本薬の臨床での曝露量は本薬フマル酸塩の曝露量を上回らないこと (「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照)、投与経路の変更による本薬の血漿中代謝プロファイルに差異はないこと (「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)、本薬の経皮投与毒性試験で本薬フマル酸塩と比較して新たに危惧すべき毒性の発現は認められなかったこと、及び本薬の遺伝毒性は認められなかったこと等から、生殖発生毒性試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギ皮膚一次刺激性試験 (添付資料 4.2.3.6-01)

雄性 NZW ウサギ (n=6) に、本剤 6.25 cm² (本薬を 1.4 mg 含有) 及びプラセボを 24 時間健常及び損傷部位に分け貼付し、投与 24、48 及び 72 時間後に Draize 基準により皮膚一次刺激性を評価したとき、皮膚一次刺激指数は健常及び損傷部位共に本剤 0、プラセボ 0 であり、「弱い刺激物」と評価された。皮膚反応は認められず、本剤に皮膚一次刺激性は認められなかった。

2) ウサギ皮膚累積刺激性試験 (添付資料 4.2.3.6-02)

雄性 NZW ウサギ (n=6) に、本剤 6.25 cm² (本薬を 1.4 mg 含有) 及びプラセボを、健常及び損傷部位に分け、1 日 24 時間、14 日間反復貼付し、各投与 24 時間後に Draize 基準により皮膚累積刺激性を評価したとき、総平均評点は健常及び損傷部位共に本剤 1.07、プラセボ 1.11 であり、「弱い刺激物」と評価された。皮膚反応として、紅斑、軽度の炎症性細胞浸潤及び表皮肥厚が認められたが、発生頻度及び程度において本剤及びプラセボに差は認められなかった。以上より、本剤に皮膚累積刺激性は認められないと判断された。

3) モルモット皮膚光毒性試験 (添付資料 4.2.3.6-03)

雌性 Hartley モルモット (n=10) に、本剤 2.25 cm² (本薬を 0.5 mg 含有) 及びプラセボを 24 時間貼付し、剥離後に UV (10 J/cm²) を照射したとき、光毒性を示唆する変化は認められず、本剤に皮膚光毒性は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

1) モルモット皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験（添付資料 4.2.3.7.1-01、4.2.3.7.1-02）

雌性Hartleyモルモットに本剤及びプラセボを投与する、Adjuvant and Patch法による皮膚感作性試験及びAdjuvant and Strip法による皮膚光感作性試験が実施され、いずれの試験も結果は陰性であった。

2) 不純物（ 類縁物質A* ）の安全性評価（添付資料 4.2.3.7.6-01、4.2.3.7.6-02、4.2.3.7.6-03、4.2.3.7.6-04、4.2.3.7.6-05）

本剤の安定性試験において増加した製剤中類縁物質である 類縁物質A* について、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験が実施され、また、 類縁物質A* を■%添加した製剤を用い、ラット反復投与毒性試験、ウサギ皮膚累積刺激性試験及びモルモット皮膚感作性試験が実施された。その結果、 類縁物質A* の規格限度値（■■%）において安全性は確認されたと申請者は判断した。

3) ラット 26 週間反復経皮投与皮膚毒性試験（添付資料 4.2.3.7.7-01）

雌雄SDラット（雌雄各n=15/群）に、本薬0、5、10及び20 mg/body/日（0、0.25、0.50及び1.00 mg/cm²）を26週間経皮投与したとき、10 mg/body/日以上以上の群の雌雄で尿素窒素の高値、20 mg/body/日群の雌雄で塩素の高値、総たん白質及びアルブミンの低値、雄で摂餌量の低値、体重増加抑制、雌でβ-グロブリン比及びクレアチンキナーゼ活性の高値、A/G比及びアルブミン比の低値が認められた。投与部位皮膚への影響として、20 mg/body/日群の雌で痂皮、表皮/真皮の細胞浸潤、潰瘍、表皮肥厚、角化亢進が認められたが、これらの変化は、ラットの4及び13週間反復経皮投与毒性試験で認められた所見と同様であり、投与期間の延長により新たな変化は認められなかった。

<審査の概略>

本剤貼付時の本薬の曝露量は既承認の本薬フマル酸塩錠（以下、「経口製剤」）の経口投与時と同程度であり（「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）、本薬皮下投与後の血漿中の本薬の代謝物プロファイルは本薬フマル酸塩の経口投与時とほぼ同様である（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）。長期投与時の全身毒性については、すでに経口製剤の承認申請時に評価されている。機構は、本剤 8 mg 経皮投与時のヒトでの曝露量は、経口製剤 5 mg 投与時の曝露量とほぼ同様であり、ヒトでの臨床使用の経験も積まれていることを踏まえると、本薬フマル酸塩の経口投与時の長期毒性試験成績により本剤長期投与時の全身毒性について評価することに問題はないと考える。なお、申請者は、本薬の 13 週間までの反復経皮投与毒性試験においては、本薬フマル酸塩経口投与時と概ね同様の毒性所見が認められた一方、経口投与では認められていない顎下腺の腺房細胞肥大（ラット 4、13 週間及びイヌ 13 週間）、小脳のプルキンエ細胞の変性/壊死、白質及び分子層の空胞化（ラット 4 週間）、乳腺腺房細胞のびまん性過形成（ラット 13 週間）も認められたと説明した。経口投与では認められていない所見については、本薬の薬理作用等から説明し得る変化であり、本薬に特異的な毒性として発現が危惧される変化とまでは言えず、また、ヒトの曝露量と比較し、120～300 倍以上の曝露量で発現した所見であることから、機構は、本剤の長期経皮投与時の全身毒性について経口製剤を上回る毒性が発現する懸念はないと

考える。また、本薬の長期反復経皮投与時の投与部位の皮膚毒性については、ラット 26 週間反復経皮投与皮膚毒性試験及びマウス皮膚二段階発がん性試験において評価されており、安全性上問題となる所見は認められていない。

以上より、機構は本薬について毒性学的な観点からは大きな懸念はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要

<提出された資料の概略>

臨床試験では、本薬並びに本薬の代謝物である M1、M2、M3 及び M4 の血漿及び尿中の濃度は、いずれもバリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法で測定され、本薬、M1、M2 及び M4 の血漿中濃度の定量下限はいずれも 0.2 ng/mL、M3 では 0.5 ng/mL であった。本薬の尿中濃度の定量下限は試験によって異なり 0.2~10 ng/mL であり、M1、M2 及び M4 の尿中濃度の定量下限はいずれも 10 ng/mL、M3 では 5 ng/mL であった。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差を記す。

(1) 製剤選択試験 (119 試験、添付資料 5.3.1.2-01)

本薬の単位面積当たりの濃度及び添加剤組成の異なる 2 つの製剤 (TY-0201-1 及び TY-0201-2) を用いて、健康成人男性 12 例に本剤 4.24 mg を 2 群 2 期のクロスオーバー法 (休薬期間 6 日間) により単回経皮投与 (胸部に 24 時間貼付) したとき、TY-0201-1 投与時 (n=12) 及び TY-0201-2 投与時 (n=11) の血漿中本薬濃度の最高濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) は 11.8 ± 1.8 及び 13.3 ± 5.9 時間、最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) は 6.078 ± 1.877 及び 6.035 ± 2.351 ng/mL、投与開始から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{∞} 」) は 191.50 ± 47.62 及び 174.96 ± 58.52 ng·h/mL、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 14.779 ± 2.278 及び 15.144 ± 2.942 時間であった。TY-0201-1 及び TY-0201-2 の貼付前値と貼付後 24 時間で除去した製剤中の薬物残存量から算出した本薬放出率は 86.12 ± 4.09 及び $88.27 \pm 3.55\%$ であった。

以下の臨床試験では TY-0201-2 を用いた。

(2) 最終製剤を用いた単回投与試験 (539 試験、添付資料 5.3.1.2-04)

健康成人男性 20 例に本剤 4 及び 8 mg を単回経皮投与 (胸部に 24 時間貼付) したときの血漿中本薬濃度の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 : 本剤単回投与 (胸部に 24 時間貼付) 時の薬物動態パラメータ

	t_{max} (時間)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (時間)
4 mg (n=10)	10.0±2.1	6.486±2.519	177.06±60.98	14.99±2.73
8 mg (n=10)	11.0±2.2	11.947±4.651	335.11±92.30	15.79±2.07

平均値±標準偏差

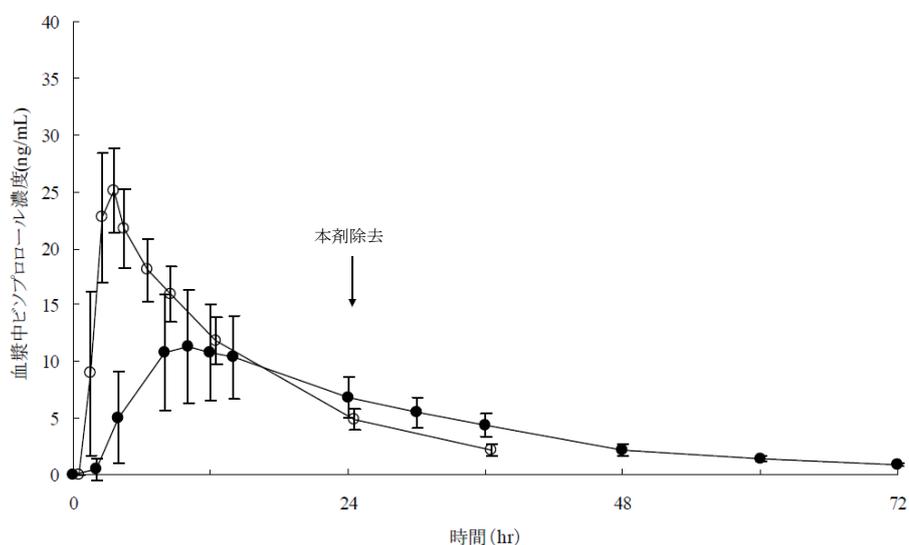
また、本剤 8 mg 群の血漿中 M1 及び M2 濃度の t_{max} は 14.8 ± 5.1 及び 14.9 ± 5.3 時間、 C_{max} は 3.544 ± 1.613 及び 0.4822 ± 0.2552 ng/mL、投与開始から 72 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{72} 」) は 92.10 ± 28.34 及び 10.27 ± 6.55 ng·h/mL であり、血漿中 M3 及び M4 濃度

はいずれの測定時点でも定量下限未満であった。投与開始から 72 時間後までの本薬、M1、M2、M3 及び M4 の投与量に対する累積尿中排泄率は 33.390 ± 8.413 、 7.030 ± 1.554 、 0.821 ± 0.444 、 0.477 ± 0.152 及び $0.109 \pm 0.097\%$ であり、これらの合計は $41.827 \pm 9.618\%$ であった。

(3) 本剤と経口製剤との薬物動態比較

1) 単回投与 (159 試験、添付資料 5.3.1.2-07)

健康成人男性 12 例に、本剤 8 mg を単回経皮投与（胸部に 24 時間貼付）及び本薬フマル酸塩錠（以下、「経口製剤」）5 mg を単回経口投与する 2 群 2 期のクロスオーバー試験（休薬期間 7 日間以上）によって、本剤単回経皮投与時と経口製剤単回経口投与時の本薬の薬物動態を比較した。本剤 8 mg 投与時 (n=11) 及び経口製剤 5 mg 投与時 (n=11) の血漿中本薬濃度の t_{max} は 11.1 ± 2.3 及び 2.6 ± 0.7 時間、 C_{max} は 11.717 ± 4.759 及び 25.93 ± 3.79 ng/mL、投与開始 24 時間後の血漿中濃度(以下、「 C_{24} 」)は 6.793 ± 1.837 及び 4.929 ± 0.910 ng/mL、 AUC_{∞} は 354.02 ± 102.06 及び 371.12 ± 59.46 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 18.06 ± 3.41 及び 9.80 ± 0.75 時間であった。



平均値±標準偏差

● : 本薬 8 mg (11 例)、○ : 経口製剤 5 mg (11 例)

図 1 : 本剤及び経口製剤単回投与時の血漿中本薬濃度推移
(添付資料 2.7.1.2.4 図 2.7.1.2-5 一部改変)

2) 反復投与 (519 試験、添付資料 5.3.3.3-01)

健康成人男性 20 例に、本剤 8 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経皮投与（胸部、背部又は上腕部に 1 日 24 時間貼付）及び経口製剤 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4：健康成人男性における本剤 8 mg 及び経口製剤 5 mg 投与時の薬物動態パラメータ

		本剤 8 mg (n=10)	経口製剤 5 mg (n=9)
1 日目	C _{max} (ng/mL)	11.6500±5.5526	26.5111±3.0089
	t _{max} (h)	12.4±6.3	2.1±0.8
	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	183.81±86.89	279.12±23.33
7 日目	C _{max} (ng/mL)	22.0000±5.2529	29.1444±6.3826
	t _{max} (h)	10.2±2.2	2.4±0.9
	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	414.25±77.33	336.02±41.00
	C ₂₄ (ng/mL)	13.4700±1.3889	5.8522±1.2107
14 日目	C _{max} (ng/mL)	22.4000±4.2413	31.3333±2.7857
	t _{max} (h)	7.8±2.0	2.2±0.8
	AUC ₂₄ (ng·h/mL)	396.28±66.69	331.94±30.21
	C ₂₄ (ng/mL)	12.1470±1.8762	5.5589±1.1013
	AUC _∞ (ng·h/mL)	746.40±104.13	414.82±53.18
	t _{1/2} (h)	20.80±4.48	10.02±1.29

平均値±標準偏差

(4) 貼付部位の検討 (169 試験、添付資料 5.3.1.2-09)

健康成人男性 12 例に、本剤 8 mg を 3 群 3 期のクロスオーバー法 (休薬期間 6 日間以上) により 1 日 1 回胸部、背部及び上腕部に単回経皮投与 (24 時間貼付) したとき、胸部 (n=11)、背部 (n=11) 及び上腕部 (n=12) 投与時の血漿中本薬濃度の t_{max} は 9.8±2.3、10.2±2.3 及び 12.5±6.0 時間、C_{max} は 11.855±2.979、10.647±3.771 及び 10.766±4.539 ng/mL、AUC_∞ は 343.09±84.02、316.04±103.90 及び 326.38±110.83 ng·h/mL、t_{1/2} は 15.18±4.09、13.77±2.21 及び 15.47±3.66 時間であった。胸部貼付時に対する背部及び上腕部貼付時の C_{max} の幾何平均比 (95%信頼区間) は、0.8979 (0.7423~1.0535) 及び 0.8711 (0.6829~1.0593)、AUC_∞ の幾何平均比 (95%信頼区間) は、0.9166 (0.7767~1.0565) 及び 0.9250 (0.7939~1.0561) であった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 皮膚透過時の代謝、皮膚組織との結合の可逆性 (添付資料 5.3.2.3-01)

ヒト再構築皮膚モデルに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/mL の溶液 100 μL を塗布したとき、皮膚モデルの残存放射エネルギーは、塗布 4 及び 8 時間後のいずれの時点においても塗布された放射エネルギーの 0.1% であった。皮膚モデルを透過した放射エネルギーのほとんど全てが、塗布 4 及び 8 時間後のいずれの時点においても未変化体であった。

2) 本薬の CYP に対する阻害作用 (添付資料 5.3.2.2-01)

ヒト肝ミクロソームによるフェナセチン、ジクロフェナク、S-(+)-メフェニトイン、(±)-ブフ

ラロール（それぞれ CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 の基質）、テストステロン及びミダゾラム（ともに CYP3A4 の基質）の代謝活性を、本薬フマル酸塩（0.06～2 μmol/L）存在下及び非存在下で比較したとき、いずれの基質の代謝活性も本薬フマル酸塩の存在下及び非存在下で同程度であった。

(2) 健康成人を対象とした試験

1) 単回投与試験 (129 試験、添付資料 5.3.3.1-01)

健康成人男性 12 例（各群 6 例）に、本剤 4 mg を単回経皮投与（胸部に 24 時間貼付、以下同様）し、6 日間以上の休薬期間後本剤 12 mg を単回経皮投与する群、及び本剤 8 mg を単回経皮投与し、6 日間以上の休薬期間後本剤 16 mg を単回経皮投与する群の本薬の薬物動態が検討された。本薬 4、8、12 及び 16 mg 経皮投与時の血漿中本薬濃度の t_{max} は 12.3±2.0、11.7±2.7、14.3±8.0 及び 10.0±2.2 時間、 C_{max} は 4.713±2.310、9.450±1.580、13.557±6.003 及び 26.08±6.89 ng/mL、 AUC_{0-24} は 136.14±58.01、301.02±51.59、409.59±134.03 及び 717.54±196.44 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 14.16±2.64、12.41±2.33、15.36±3.97 及び 13.34±2.04 時間であった。

2) 反復投与試験 (149 試験、添付資料 5.3.3.1-03)

健康成人男性 12 例（各群 6 例）に、本剤 8 及び 16 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与（胸部に 1 日 24 時間貼付）したとき、投与 1 日目の血漿中本薬濃度の t_{max} は 12.3±6.3 及び 12.3±5.9 時間、 C_{max} は 10.347±6.899 及び 17.88±9.79 ng/mL、 AUC_{24} は 166.57±113.26 及び 286.08±148.80 ng·h/mL であり、投与 7 日目の t_{max} は 5.7±2.7 及び 7.3±1.6 時間、 C_{max} は 27.67±9.69 及び 46.38±12.63 ng/mL、 AUC_{24} は 458.65±118.40 及び 805.43±187.73 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 16.27±4.17 及び 17.83±1.70 時間であった。本剤 8 及び 16 mg 群の各投与日の血漿中トラフ濃度の推移より、投与 4 日以降、定常状態に達するものと考えられた。

(3) 本態性高血圧症患者における薬物動態 (221 試験、添付資料 5.3.5.2-02)

本態性高血圧症患者 43 例（本剤群 21 例、経口製剤群 22 例）に、本剤 8 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経皮投与（胸部、背部又は上腕部に 1 日 24 時間貼付）又は経口製剤 5 mg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、本剤 8 mg 群及び経口製剤 5 mg 群のトラフ時血漿中本薬濃度は投与 2 週間後で 7.5814±6.3192 ng/mL (n=21) 及び 5.655±3.661 ng/mL (n=21)、投与 4 週間後で 9.409±5.705 ng/mL (n=20) 及び 6.735±4.520 ng/mL (n=21) であった。

(4) 特別な背景を有する被験者集団を対象とした薬物動態試験

1) 高齢者及び非高齢者の薬物動態 (519 試験、添付資料 5.3.3.3-01)

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 8 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経皮投与（胸部、背部又は上腕部に 1 日 24 時間貼付）したとき、高齢者（n=9）及び非高齢者（n=10）の投与 1 日目の血漿中本薬濃度の t_{max} は 13.1±6.4 及び 12.4±6.3 時間、 C_{max} は 12.1343±6.7939 及び 11.6500±5.5526 ng/mL、 AUC_{24} は 212.13±122.14 及び 183.81±86.89 ng·h/mL、投与 14 日目の t_{max} は 8.9±1.8 及び 7.8±2.0 時間、 C_{max} は 27.1000±10.7983 及び 22.4000±4.2413 ng/mL、 AUC_{24} は 522.42±215.92 及び 396.28±66.69 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 21.65±3.95 及び 20.80±4.48 時間であった。

2) 腎機能障害を伴う高血圧症患者における薬物動態 (522 試験、添付資料 5.3.3.3-03)

腎機能正常患者 8 例 (推算糸球体濾過量 (以下、「eGFR」) * : 90 mL/min/1.73 m² 以上)、腎機能軽度低下患者 9 例 (eGFR : 60~89 mL/min/1.73 m²)、腎機能中等度低下患者 8 例 (eGFR : 30~59 mL/min/1.73 m²) 及び腎機能高度低下患者 6 例 (eGFR : 15~29 mL/min/1.73 m²) に本剤 8 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与 (胸部、背部又は上腕部に 1 日 24 時間貼付) したとき、投与 7 日目の腎機能正常患者 (n=8)、腎機能軽度低下患者 (n=9)、腎機能中等度低下患者 (n=7) 及び腎機能高度低下患者 (n=5) の血漿中本薬濃度の t_{max} は 6.5±2.6、8.2±2.7、6.6±1.9 及び 9.2±1.8 時間、C_{max} は 22.073±8.404、26.827±13.930、34.96±6.80 及び 48.56±15.91 ng/mL、AUC₂₄ は 371.12±124.89、476.96±280.01、704.06±130.19 及び 1034.08±326.05 ng·h/mL、t_{1/2} は 16.80±2.70、19.92±2.77、25.14±7.14 及び 27.76±3.31 時間であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の血中濃度推移について

申請者は、本剤貼付後の血中濃度推移について、以下のように説明した。本剤 8 mg を胸部に 24 時間貼付し単回経皮投与したとき、経口製剤 5 mg 単回経口投与時と比較して、血漿中本薬濃度の立ち上がりが緩やかで、C_{max} の上昇が抑えられ、C₂₄ が高く、同程度の AUC_∞ が得られることが確認された (159 試験)。14 日間反復投与においても、本剤 8 mg 経皮投与は経口製剤 5 mg 経口投与に比べて、血漿中本薬濃度の立ち上がりが緩やかで、トラフ時濃度が高く、より持続的な推移を示し、同程度の AUC₂₄ が得られることが確認された (519 試験)。本剤 4 及び 8 mg の単回投与時の薬物動態 (539 試験) において、本剤 8 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_∞ は本剤 4 mg 投与時のほぼ 2 倍を示し、投与量に応じた血漿中濃度が得られることが確認された。本剤 8 又は 16 mg を 7 日間反復投与した試験 (149 試験) の結果から、投与 4 日以降で定常状態に達しているものと考えられ、投与 1 日目に対し投与 7 日目の C_{max} は 3.584 及び 4.412 倍に、AUC₂₄ は 4.184 及び 5.317 倍に増加した。

機構は、以下のように考える。本剤 8 mg を反復投与したときの AUC₂₄ は経口製剤 5 mg を反復経口投与したときの AUC₂₄ と同様であり、高血圧症に対する経口製剤の既承認用法・用量が通常 1 日 1 回 5 mg であることから、検証試験の用法・用量を本剤 8 mg を 1 日 1 回経皮投与としたことは薬物動態の観点からは支持できる。また、169 試験より、胸部、上腕部又は背部に本剤 8 mg を経皮投与したときの本薬の薬物動態は類似していることが確認されており、貼付部位を胸部、上腕部又は背部と設定したことに薬物動態の観点から大きな問題はないと考える。経口製剤投与時と比較して、本剤投与時の方が本薬の血漿中濃度は持続的な推移を示しているという申請者の説明は妥当と言えるが、持続した降圧効果が示されるか否かについては、臨床試験成績に基づき検討する必要がある。

(2) 腎機能障害患者に対する注意喚起の必要性について

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 (522 試験) において、腎機能中等度低下患者及び腎機能高度低下患者では、本剤投与時の血中濃度が腎機能正常患者に比べ約 2~3 倍高くなることが示されていたが、申請時の添付文書 (案) において腎機能障害患者の薬物動

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

態に関する情報提供が行われていなかったことから、機構は当該情報を記載し情報提供する必要があるか、申請者に検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。522 試験を含めた本態性高血圧症又は高血圧症患者を対象とした臨床試験の統合解析の結果、腎機能が正常から中等度低下までの範囲では腎機能障害の程度による有害事象発現率に差は認められなかった。一方、522 試験においては、腎機能高度低下患者の C_{max} 及び AUC_{24} は、腎機能正常患者と比較して約 2~3 倍高く、患者によっては血漿中本薬濃度が大きく上昇し、腎機能正常、軽度低下及び中等度低下と比較し、有害事象は最も高い発現率を示した。以上を踏まえ、腎機能障害を合併する患者に対しては、本剤の曝露量増加に伴う有害事象の発現又は有害事象の重症化の可能性が考えられることから、「重篤な腎機能障害のある患者」を慎重投与に設定するとともに、腎機能障害患者における血中濃度を含む薬物動態データを添付文書（案）に追加して情報提供を行う。

機構は、以下のように考える。522 試験において、腎機能高度低下患者では C_{max} 及び AUC_{24} が腎機能正常患者の 2 倍以上に増加し、 $t_{1/2}$ が延長しているのみならず、腎機能正常患者と比べ有害事象の発現率が高く、投与中止に至った有害事象として中等度の洞性徐脈が発現している点は軽視できない。腎機能障害患者の薬物動態に関する情報提供を行うとの申請者の対応は妥当であるが、さらに、慎重投与の対象を「重篤な腎機能障害のある患者」とすることの妥当性及び腎機能障害患者における減量の必要性について、「4. (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要」の項で引き続き検討する。

(3) 適用上の注意について

機構は、投与部位の皮膚の状態が本剤の薬物動態に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。皮膚表面の角質層は、薬物の経皮吸収に対してバリア機能や貯留機能を有することから、経皮吸収性への影響は大きいと考える。正常皮膚及び角質に損傷を施したウサギに本剤（20 cm^2 、本薬 6.4 mg）を 24 時間単回貼付した結果、角質損傷ウサギでは正常皮膚ウサギに比較して C_{max} の 214%の上昇、 AUC_{24} の 46%の上昇及び t_{max} の 4.4 時間から 1.8 時間への短縮が認められたため、角質層が吸収速度を制御していると考え。非臨床試験において、経皮投与時に個体間変動が大きかったこと及び投与量比以上の曝露量の上昇が認められたこと、並びに臨床試験においてヒトに経口製剤を投与したときと比較して、本剤投与時の個体間変動が大きかったことは、本剤の吸収に対する皮膚角質層の特性や個体差を反映したものと考えられる。皮膚角質層のバリア機能に個体差が生じる機序や背景因子は明らかではないが、角質層の機能特性の個体差の他に、皮膚の炎症部位・損傷部位への投与や同一部位への繰り返し投与によって起こり得る皮膚角質層のバリア機能の低下に伴う透過性の亢進によって血漿中濃度が上昇する可能性が考えられる。このことから、本剤の添付文書（案）において、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、皮膚刺激を避けるため、毎日貼付部位を変えること等を「使用上の注意」に記載し、注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。非臨床試験より、角質層の有無により本薬の吸収量及び吸収速度が変わることが示されていることから、患者の皮膚の状態が本薬の血漿中濃度に影響を及ぼす可能性がある。したがって、皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位への貼付は避ける旨の注意喚起をすること、及び角質層の損傷は同一部位に繰り返し貼付することで起こる可能性があり、さらに損傷した皮膚への貼付を避けるためにも同一部位に繰り返し投与しないよう注意喚

起を行うという申請者の対応は妥当と判断した。

(iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、臨床薬理試験 10 試験、第 II 相試験 3 試験、検証試験 1 試験、長期投与試験 2 試験の計 16 試験の成績が提出された（薬物動態の成績については、「4. (i) 生物薬剤学及び関連する分析方法の概要」及び「4. (ii) 臨床薬理試験の概要」参照）。

(1) 臨床薬理試験

1) 製剤選択試験（119 試験、添付資料 5.3.1.2-01、実施期間 年 月～月）

単位面積当たりの有効成分の濃度及び添加剤組成の異なる 2 種類の製剤（TY-0201-1 及び TY-0201-2：いずれも本薬 4.24 mg 含有）の単回投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 12 例を対象に TY-0201-1 とそのプラセボ及び TY-0201-2 とそのプラセボを 2 群 2 期クロスオーバー法（休薬期間 6 日間）で単回経皮投与する非盲検試験が国内 1 施設で実施された。各製剤と対応するプラセボは、それぞれ左及び右胸部に 24 時間貼付された。1 例（TY-0201-1 先行貼付群）が TY-0201-2 投与期移行の前に有害事象により治験を中止した。

自覚症状及び他覚所見並びに心電図所見としての有害事象は、TY-0201-1 先行貼付群の 1 例で TY-0201-1 投与期終了後の休薬期間にウイルス性胃腸炎が認められ、本症例では治験を中止した。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 最終製剤の薬物動態試験（539 試験、添付資料 5.3.1.2-04、実施期間 年 月～月）

最終製剤の薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 20 例（各群 10 例）を対象に本剤 4 及び 8 mg を単回経皮投与する非盲検試験が国内 1 施設で実施された。本剤は、胸部に 24 時間貼付された。

有害事象は、4 mg 群で 1 例（血中トリグリセリド増加）、8 mg 群で 2 例（血中トリグリセリド増加・単球百分率増加、血中ビリルビン増加）認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) 経口製剤との薬物動態比較試験（159 試験、添付資料 5.3.1.2-07、実施期間 年 月～月）

本剤と経口製剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で、健康成人男性 12 例を対象に 2 群 2 期クロスオーバー法（休薬期間 7 日間以上）で本剤 8 mg 及び経口製剤 5 mg を単回投与する非盲検試験が国内 1 施設で実施された。本剤は、胸部に 24 時間貼付され、経口製剤は朝食後経口投与された。1 例（経口製剤先行投与群）が経口製剤投与期の途中で同意撤回により治験を中止した。

自覚症状及び他覚所見並びに心電図所見としての有害事象は、本剤先行投与群の 2 例でいずれも本剤除去後 30 分に適用部位丘疹が認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

4) 貼付部位検討試験 (169 試験、添付資料 5.3.1.2-09、実施期間 年 月～ 月)

本剤を胸部、背部及び上腕部に貼付したときの安全性及び薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 12 例を対象に 3 群 3 期クロスオーバー法(休薬期間 6 日間以上)で本剤 8 mg を胸部、背部、上腕部のいずれかの部位に 24 時間貼付する非盲検試験が国内 1 施設で実施された。1 例が第Ⅱ期(胸部)投与前に有害事象により治験を中止した。

自覚症状及び他覚所見並びに心電図所見としての有害事象は、胸部投与時に 1 例(頭痛)認められた。治験の中止に至った有害事象は、1 例(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)であり、第Ⅰ期(上腕部投与)での治験薬除去約 6 日後に認められたが、特に処置せずに追跡調査では基準範囲となり、関連なしとされた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

5) 単回投与試験 (129 試験、添付資料 5.3.3.1-01、実施期間 年 月～ 月)

本剤単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 12 例(各群 6 例)を対象に本剤 4、8、12 及び 16 mg を胸部に 24 時間貼付する非盲検試験が国内 1 施設で実施された。A 群及び B 群では、それぞれ本剤 4 及び 8 mg が投与され、6 日間以上の休薬期間の後 12 及び 16 mg が投与された。また、4～12 mg 投与時は対応する用量の本剤を 1 日 1 回 1 枚、16 mg 投与時は本剤 8 mg を 1 回 2 枚貼付することとされ、低用量側から順に安全性を確認した上で用量を漸増することとされた。

自覚症状及び他覚所見並びに心電図所見としての有害事象は、B 群の 1 例で 8 mg の治験薬除去後 1 時間に頭痛が認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

6) 反復投与試験 (149 試験、添付資料 5.3.3.1-03、実施期間 年 月)

本剤反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、健康成人男性 15 例(8 mg 群 6 例、16 mg 群 6 例、プラセボ群 3 例)を対象に本剤 8 及び 16 mg 又はプラセボを胸部に 1 日 1 回 24 時間、7 日間貼付する単盲検試験が国内 1 施設で実施された。各投与群では、いずれも 1 回の投与枚数が 2 枚となるよう、本剤 8 mg 及び(又は)プラセボが投与された。

自覚症状及び他覚所見並びに心電図所見としての有害事象は、8 mg 群で 2 例(適用部位丘疹・適用部位そう痒感、適用部位丘疹)、16 mg 群で 2 例(適用部位丘疹 2 例)、プラセボ群で 1 例(適用部位丘疹)、8 mg 群のプラセボ貼付部位で 2 例(適用部位丘疹、適用部位そう痒感)認められた。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

7) 高齢者と非高齢者、本剤と経口製剤との薬物動態の検討 (519 試験、添付資料 5.3.3.3-01、実施期間 年 月～ 月)

高齢者及び非高齢者における本剤反復投与時の薬物動態及び安全性を比較検討する目的、並びに非高齢者における本剤及び経口製剤反復投与時の薬物動態を比較検討する目的で、65 歳以上の健康高齢者(A 群) 10 例、20 歳以上 35 歳以下の健康非高齢者 20 例(本剤群(B 群) 10 例、経口製剤群(C 群) 10 例)を対象とした非盲検試験が国内 1 施設で実施された。A 及び B 群では本剤 8 mg が、1 日 1 回 1 枚胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付され(1、7、14 日目は胸部に貼付)、14 日間反復投与された。C 群では、経口製剤 5 mg が 1 日 1 回 14 日間朝食後経口投与された。2 例(A 群 1 例、C 群 1 例)が有害事象により治験を中止した。

有害事象の発現割合は、A 群 90.0% (9/10 例)、B 群 80.0% (8/10 例)、C 群 80.0% (8/10

例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、下痢 (A 群 2 例、B 群 2 例、C 群 3 例、以下同順)、適用部位紅斑 (4 例、3 例、0 例)、適用部位そう痒感 (2 例、1 例、0 例)、血中トリグリセリド増加 (2 例、1 例、1 例)、血中乳酸脱水素酵素減少 (0 例、2 例、2 例)、血中ビリルビン増加 (0 例、1 例、2 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ減少 (0 例、1 例、2 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、A 群で 1 例 (蕁麻疹、高齢者)、C 群で 1 例 (第一度房室ブロック、非高齢者) 認められた。

8) 腎機能障害を伴う高血圧症患者における薬物動態試験 (522 試験、添付資料 5.3.3.3-03、実施期間 年 月～年 月)

腎機能の正常な高血圧症患者及び腎機能障害を伴う高血圧症患者における本剤反復投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、I 度又は II 度の高血圧症患者 (目標症例数 32 例: 腎機能正常患者 (eGFR*: 90 mL/min/1.73 m² 以上)、腎機能軽度低下患者 (eGFR: 60~89 mL/min/1.73 m²)、腎機能中等度低下患者 (eGFR: 30~59 mL/min/1.73 m²)、腎機能高度低下患者 (eGFR: 15~29 mL/min/1.73 m²)、各 8 例) を対象とした非盲検試験が国内 4 施設で実施された。本剤 8 mg が 1 日 1 回 1 枚胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付され、7 日間反復投与された。

31 例 (腎機能正常患者 8 例、腎機能軽度低下患者 9 例、腎機能中等度低下患者 8 例、腎機能高度低下患者 6 例) に治験薬が投与され、腎機能中等度低下患者 1 例が同意撤回により、腎機能高度低下患者 1 例が有害事象により治験を中止した。

有害事象の発現割合は、腎機能正常患者 50.0% (4/8 例)、腎機能軽度低下患者 77.8% (7/9 例)、腎機能中等度低下患者 87.5% (7/8 例)、腎機能高度低下患者 100.0% (6/6 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、血中トリグリセリド増加 (腎機能正常患者 2 例、腎機能軽度低下患者 2 例、腎機能中等度低下患者 4 例、腎機能高度低下患者 0 例、以下同順)、C-反応性蛋白増加 (1 例、0 例、2 例、1 例)、血中ブドウ糖増加 (0 例、2 例、2 例、0 例)、洞性徐脈 (0 例、1 例、0 例、2 例)、徐脈 (0 例、0 例、2 例、0 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ減少 (2 例、0 例、0 例、0 例) であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、腎機能高度低下患者で 1 例 (洞性徐脈) 認められた。

(2) その他の臨床薬理試験

1) 本剤の皮膚安全性試験 (139 試験、添付資料 5.3.5.4-01、実施期間 年 月～年 月)

本剤の正常皮膚に対する安全性 (皮膚刺激性、光毒性) を検討する目的で、健康成人男性 24 例を対象とした非盲検試験が国内 1 施設で実施された。本剤 0.12 mg 及びプラセボパッチをセットしたパッチテストユニットが、上背部の左右にそれぞれ 48 時間貼付された。なお、皮膚所見判定医師にはパッチテストユニットにおける治験薬の割付け内容は秘匿とされた。

皮膚刺激性判定において、治験薬除去後 30 分では本剤で 4.2% (1/24 例)、プラセボパッチで 12.5% (3/24 例) に「かるい紅斑」が認められたが、除去後 24 時間ではいずれの製剤でも

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

全例に反応は認められなかった。

光毒性判定において、いずれの製剤でも異常は認められなかった。

自覚症状及び他覚所見並びに心電図所見としての有害事象は認められず、生理学的検査及び臨床検査において、臨床的に問題となる異常値も認められなかった。

2) 添加剤 () の皮膚安全性試験 (TY-0201A-719 試験、添付資料 5.3.5.4-02、実施期間 年 月～ 年)

本剤に使用している新添加物である 添加物^{1*} の正常皮膚に対する安全性 (皮膚刺激性) を検討する目的で、健康成人男性 24 例を対象とした非盲検試験が国内 1 施設で実施された。%及び % を含有する治験薬、又は白色ワセリンを「Finn Chamber[®]」に塗布し、さらに何も塗布しない「Finn Chamber[®]」と併せて 4 つの「Finn Chamber[®]」をセットしたテープが上背部の右側又は左側に 48 時間貼付された。なお、皮膚所見判定医師にはテープにおける治験薬の割付け内容は秘匿とされた。

皮膚刺激性判定において、治験薬除去後 30 分及び 24 時間の評価うち、皮膚刺激性の強い方が評価に用いられた結果、「かるい紅斑」以上の陽性率は % 50.0% (12/24 例)、% で 12.5% (3/24 例)、白色ワセリンで 0.0% (0/24 例)、無塗布で 8.3% (2/24 例) であった。なお、「紅斑」以上の皮膚刺激はいずれの治験薬でも認められなかった。

(3) 第Ⅱ相試験

1) 用量探索試験 (211 試験、添付資料 5.3.5.2-01、実施期間 年 月～ 月)

本剤の有効性及び安全性の用量反応関係を検討する目的で、Ⅰ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 10 施設で実施された (目標症例数: 各群 15 例、計 45 例)。

4 週間の観察期 (-4 週時点～0 週時点) にプラセボが投与された後、6 週間の治療期 (0 週時点～6 週時点) に、本剤 4 mg (17.9 cm²、1 枚)、8 mg (35.7 cm²、1 枚) 及び 16 mg (最初の 2 週間は 8 mg (35.7 cm²、1 枚)、その後の 4 週間は 16 mg (35.7 cm²、2 枚)) が 1 日 1 回朝に、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付された。なお、治療期への移行にあたり、年齢及び観察期終了時の坐位収縮期血圧 (以下、「SBP」) 値を因子とした最小化法による治験薬の割付けがなされた。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上 74 歳以下のⅠ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者で、観察期の 2 時点 (-2 週及び 0 週) でいずれも、坐位 SBP が 140～179 mmHg、かつ坐位拡張期血圧 (以下、「DBP」) が 90～109 mmHg であり、観察期の 2 時点 (-2 週及び 0 週) で測定された血圧の変動の絶対値が坐位 SBP で 20 mmHg 以下、坐位 DBP で 10 mmHg 以下とされた。

無作為化され、治療期で治験薬が投与された 51 例 (4 mg 群 17 例、8 mg 群 17 例、16 mg 群 17 例、以下同順) 全例が安全性評価対象集団及び有効性の評価対象集団とされた。中止例は 3 例 (1 例、0 例、2 例) であり、中止理由は、同意撤回 (4 mg 群)、治験責任医師による治験継続が困難との判断及び中止基準に該当 (16 mg 群) であった。

有効性について、主要評価項目である治療期6週後のトラフ時坐位DBP及びSBPの治療前値（観察期終了時）からの変化量は表5のとおりであった。

表5：治療期6週後のトラフ時坐位DBP及びSBPの治療前値からの変化量（mmHg）

	DBP			SBP		
	4 mg 群 (N=17)	8 mg 群 (N=17)	16 mg 群 (N=17)	4 mg 群 (N=17)	8 mg 群 (N=17)	16 mg 群 (N=17)
治療前値 (観察期終了時)	99.4±5.3 (n=17)	98.1±5.5 (n=17)	99.4±4.0 (n=17)	152.8±8.5 (n=17)	149.9±11.0 (n=17)	150.4±9.3 (n=17)
治療期6週後	88.8±9.0 (n=15)	89.6±12.0 (n=17)	87.0±8.9 (n=15)	137.5±11.7 (n=15)	140.2±15.2 (n=17)	134.7±16.8 (n=15)
変化量	-10.9±8.5 (n=15)	-8.5±10.6 (n=17)	-12.4±11.2 (n=15)	-16.4±11.8 (n=15)	-9.8±12.6 (n=17)	-15.1±17.2 (n=15)

数値：平均値±標準偏差

安全性について、治療期に発現した有害事象の発現割合は、4 mg 群 76.5% (13/17 例)、8 mg 群 76.5% (13/17 例)、16 mg 群 82.4% (14/17 例) であった。いずれかの群で発現割合が10%以上であった有害事象を表6に示す。

表6：いずれかの群で発現割合が10%以上であった有害事象

	4 mg 群 (N=17)	8 mg 群 (N=17)	16 mg 群 (N=17)
<症状・所見・疾患>			
適用部位そう痒感	11.8 (2)	5.9 (1)	23.5 (4)
四肢痛	11.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
頭痛	11.8 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
<臨床検査値異常>			
血中トリグリセリド増加	23.5 (4)	23.5 (4)	23.5 (4)
C-反応性蛋白増加	11.8 (2)	11.8 (2)	11.8 (2)
血中ブドウ糖増加	11.8 (2)	17.6 (3)	5.9 (1)
血中尿酸増加	11.8 (2)	0.0 (0)	5.9 (1)
好酸球百分率増加	5.9 (1)	11.8 (2)	0.0 (0)
高比重リポ蛋白減少	5.9 (1)	11.8 (2)	0.0 (0)
低比重リポ蛋白増加	0.0 (0)	11.8 (2)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11.8 (2)	5.9 (1)	0.0 (0)

% (例数)

治療期で死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、4 mg で1例（回転性めまい・悪心）認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 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、添付資料 5.3.5.2-02、実施期間 ■■■ 年 ■ 月 ~ ■ 月)

本剤及び経口製剤の降圧効果を 24 時間自由行動下血圧測定 (以下、「ABPM」) により検討する目的で、I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 5 施設で実施された (目標症例数: 各群 15 例、計 30 例)。

4 週間の観察期 (-4 週時点~0 週時点) にプラセボが投与された後、4 週間の治療期 (0 週時点~4 週時点) に、本剤 8 mg 又は経口製剤 5 mg が投与された。本剤は 1 日 1 回朝に 1 枚、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付され、経口製剤は 1 日 1 回朝に経口投与された。なお、治療期への移行にあたり、年齢を因子とした最小化法による治験薬の割付がなされた。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上 74 歳以下の I 度・II 度本態性高血圧症患者で、随時血圧に関する 211 試験と同様の規定を満たし、かつ観察期 (-2 週時点) に測定した ABPM が SBP (24 時間平均) で 135 mmHg 以上、DBP (24 時間平均) で 80 mmHg 以上とされた。

無作為化され、治療期で治験薬が投与された 43 例 (本剤群 21 例、経口製剤群 22 例、以下同順) 全例が安全性評価対象集団及び有効性の評価対象集団とされた。中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目である治療期 4 週後の ABPM による SBP 及び DBP の治療前値 (-2 週時点) からの変化量は表 7 のとおりであった。

表 7 : 治療期 4 週後の ABPM による SBP 及び DBP の治療前値からの変化量 (mmHg)

昼間平均	本剤群 (N=21)	SBP	治療前値	160.2±10.3
			治療期 4 週後	147.8±15.5
			変化量	-12.4±11.9
		DBP	治療前値	97.9±7.0
			治療期 4 週後	89.2±10.0
			変化量	-8.7±8.0
	経口製剤群 (N=22)	SBP	治療前値	159.4±10.1
			治療期 4 週後	148.1±16.3
			変化量	-11.3±10.8
DBP		治療前値	98.5±6.4	
		治療期 4 週後	89.8±8.9	
		変化量	-8.7±4.7	
夜間平均	本剤群 (N=21)	SBP	治療前値	145.7±12.6
			治療期 4 週後	134.6±15.9
			変化量	-11.1±15.1
		DBP	治療前値	87.7±8.7
			治療期 4 週後	79.0±10.0
			変化量	-8.7±8.7
	経口製剤群 (N=22)	SBP	治療前値	145.5±12.9
			治療期 4 週後	133.1±14.6
			変化量	-12.4±15.8
DBP		治療前値	89.5±8.7	
		治療期 4 週後	81.0±9.7	
		変化量	-8.5±8.5	
早朝平均	本剤群 (N=21)	SBP	治療前値	153.9±11.6
			治療期 4 週後	144.0±16.3
			変化量	-9.9±10.2
		DBP	治療前値	94.5±6.3
			治療期 4 週後	86.7±10.1
			変化量	-7.8±6.9
	経口製剤群 (N=22)	SBP	治療前値	153.1±10.7
			治療期 4 週後	144.0±12.8
			変化量	-9.0±11.4
DBP		治療前値	96.2±6.4	
		治療期 4 週後	87.6±8.9	
		変化量	-8.5±6.6	
24 時間平均	本剤群 (N=21)	SBP	治療前値	155.0±8.7
			治療期 4 週後	144.0±13.7
			変化量	-11.0±11.2
		DBP	治療前値	94.6±6.1
			治療期 4 週後	85.9±9.0
			変化量	-8.7±7.1
	経口製剤群 (N=22)	SBP	治療前値	154.8±9.8
			治療期 4 週後	143.6±13.8
			変化量	-11.2±10.5
DBP		治療前値	96.0±6.0	
		治療期 4 週後	87.1±8.1	
		変化量	-8.9±5.0	

数値 : 平均値±標準偏差

安全性について、治療期に発現した有害事象の発現割合は、本剤群 90.5% (19/21 例)、経口製剤群 54.5% (12/22 例) であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 8 に示す。

表 8：いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象

	本剤群 (N=21)	経口製剤群 (N=22)
<症状・所見・疾患>		
適用部位そう痒感	28.6 (6)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	4.8 (1)	9.1 (2)
<臨床検査値異常>		
血中トリグリセリド増加	28.6 (6)	18.2 (4)
C-反応性蛋白増加	9.5 (2)	9.1 (2)
血中ブドウ糖増加	9.5 (2)	4.5 (1)
血中ビリルビン増加	9.5 (2)	0.0 (0)
血中尿酸増加	9.5 (2)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.0 (0)	13.6 (3)

% (例数)

治療期で死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) プラセボ対照用量探索試験 (231 試験、添付資料 5.3.5.1-01、実施期間 年 月～年 月)

本剤の有効性及び安全性の用量反応関係を検討する目的で、I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 8 施設で実施された(目標症例数：各群 30 例、計 120 例)。

4 週間の観察期 (-4 週時点～0 週時点) にプラセボが投与された後、8 週間の治療期 (0 週時点～8 週時点) に、本剤 2、4 及び 8 mg 又はプラセボが 1 日 1 回朝に、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付された。なお、1 回の投与枚数は、本剤 2 及び 4 mg 製剤とプラセボを組み合わせるといずれの群でも 3 枚貼付することとされた。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上 74 歳以下の I 度・II 度本態性高血圧症患者で、観察期 2 週目 (-2 週時点) の坐位 DBP が 90～109 mmHg、観察期終了時 (0 週時点) の坐位 DBP が 95～109 mmHg、観察期の 2 時点 (-2 週及び 0 週) で測定された坐位 DBP の変動の絶対値が 10 mmHg 以下、観察期の ABPM (原則として観察期 2 週目に測定) の DBP (24 時間平均) が 80 mmHg 以上とされた。

無作為化された 185 例 (2 mg 群 47 例、4 mg 群 46 例、8 mg 群 45 例、プラセボ群 47 例、以下同順) のうち、治験薬投与前に同意撤回した 8 mg 群の 1 例を除く 184 例に治験薬が投与され、安全性評価対象集団及び有効性の評価対象集団とされた。治験薬投与例のうち中止例は 4 例 (1 例、2 例、0 例、1 例) であり、主な中止理由は有害事象 2 例 (0 例、1 例、0 例、1 例) であった。

有効性について、主要評価項目であるトラフ時坐位 DBP 及び副次評価項目であるトラフ時

坐位 SBP の、治療期 8 週後の治療前値（観察期終了時）からの変化量は表 9 及び表 10 のとおりであった。治療期 8 週後の治療前値からのトラフ時坐位 DBP 及び SBP の変化量について、いずれの本剤群でもプラセボ群との対比較において有意差が認められた（いずれも $p < 0.05$ 、t 検定）。

表 9：治療期 8 週後のトラフ時坐位 DBP の治療前値からの変化量（mmHg）

	2 mg 群 (N=47)	4 mg 群 (N=46)	8 mg 群 (N=44)	プラセボ群 (N=47)
治療前値（観察期終了時） （平均値±標準偏差）	99.2±3.3 (n=47)	100.2±4.4 (n=46)	99.6±3.9 (n=44)	99.7±4.7 (n=47)
治療期 8 週後 （平均値±標準偏差）	91.6±8.0 (n=46)	89.6±8.7 (n=44)	88.4±11.0 (n=44)	96.6±7.8 (n=46)
変化量 （平均値±標準偏差）	-7.6±7.2 (n=46)	-10.5±7.9 (n=44)	-11.3±9.9 (n=44)	-3.2±6.4 (n=46)
プラセボ群との差 ^a （平均値 [95%信頼区間]）	-4.4 [-7.2, -1.6]	-7.3 [-10.3, -4.3]	-8.1 [-11.6, -4.6]	—

a：本剤群-プラセボ群

表 10：治療期 8 週後のトラフ時坐位 SBP の治療前値からの変化量（mmHg）

	2 mg 群 (N=47)	4 mg 群 (N=46)	8 mg 群 (N=44)	プラセボ群 (N=47)
治療前値（観察期終了時） （平均値±標準偏差）	149.1±6.6 (n=47)	151.5±11.8 (n=46)	146.9±9.1 (n=44)	149.6±10.4 (n=47)
治療期 8 週後 （平均値±標準偏差）	142.2±11.6 (n=46)	142.5±13.3 (n=44)	136.5±15.2 (n=44)	148.1±11.5 (n=46)
変化量 （平均値±標準偏差）	-6.8±9.7 (n=46)	-9.2±12.7 (n=44)	-10.4±12.7 (n=44)	-1.5±10.7 (n=46)
プラセボ群との差 ^a （平均値 [95%信頼区間]）	-5.3 [-9.5, -1.1]	-7.6 [-12.5, -2.7]	-8.9 [-13.8, -4.0]	—

a：本剤群-プラセボ群

副次評価項目であるトラフ時坐位脈拍数について、2 mg 群、4 mg 群、8 mg 群及びプラセボ群の治療前値は 77.1±9.4（平均値±標準偏差、以下同様）、73.1±6.5、76.0±8.1 及び 72.7±7.4 拍/分であり、治療期 8 週後の治療前値からの変化量は -9.0±7.7、-11.6±7.5、-14.5±6.0 及び -1.0±6.7 拍/分であった。

安全性について、治療期に発現した有害事象の発現割合は、2 mg 群 80.9%（38/47 例）、4 mg 群 76.1%（35/46 例）、8 mg 群 77.3%（34/44 例）、プラセボ群 59.6%（28/47 例）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上であった有害事象を表 11 に示す。

表 11：いずれかの群で発現割合が5%以上であった有害事象

	2 mg 群 (N=47)	4 mg 群 (N=46)	8 mg 群 (N=44 例)	プラセボ群 (N=47)
＜症状・所見・疾患＞				
適用部位そう痒感	4.3 (2)	4.3 (2)	13.6 (6)	6.4 (3)
鼻咽頭炎	21.3 (10)	13.0 (6)	2.3 (1)	10.6 (5)
適用部位皮膚炎	8.5 (4)	6.5 (3)	2.3 (1)	2.1 (1)
＜臨床検査値異常＞				
血中トリグリセリド増加	19.1 (9)	30.4 (14)	29.5 (13)	6.4 (3)
血中尿酸増加	4.3 (2)	4.3 (2)	13.6 (6)	2.1 (1)
C-反応性蛋白増加	10.6 (5)	8.7 (4)	11.4 (5)	14.9 (7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6.4 (3)	8.7 (4)	11.4 (5)	12.8 (6)
高比重リポ蛋白減少	0.0 (0)	6.5 (3)	11.4 (5)	4.3 (2)
好酸球百分率増加	4.3 (2)	4.3 (2)	9.1 (4)	6.4 (3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8.5 (4)	6.5 (3)	4.5 (2)	0.0 (0)
血中ブドウ糖増加	2.1 (1)	6.5 (3)	4.5 (2)	2.1 (1)
低比重リポ蛋白増加	6.4 (3)	2.2 (1)	4.5 (2)	12.8 (6)
尿中蛋白陽性	8.5 (4)	6.5 (3)	2.3 (1)	2.1 (1)
血中トリグリセリド減少	6.4 (3)	6.5 (3)	2.3 (1)	4.3 (2)
白血球数増加	6.4 (3)	0.0 (0)	2.3 (1)	2.1 (1)
好中球百分率増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.4 (3)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、4 mg 群で1例（くも膜下出血）認められ、治験薬との関連性は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、4 mg 群で1例（くも膜下出血）、プラセボ群で1例（適用部位そう痒感）認められた。

(4) 第Ⅲ相検証試験（311 試験、添付資料 5.3.5.1-02、実施期間 年 月～年 月）

本剤の有効性について経口製剤に対する非劣性を検証し、本剤と経口製剤の安全性について比較検討する目的で、I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 24 施設で実施された（目標症例数：本剤群及び経口製剤群各 164 例、プラセボ群 82 例、計 410 例）。

4 週間の観察期（-4 週時点～0 週時点）にプラセボが投与された後、治療期に移行するにあたり被験者は本剤 8 mg 群、経口製剤 5 mg 群又はプラセボ群に無作為化され、8 週間の治療期（0 週時点～8 週時点）では、各投与群に対応した治験薬が投与された。本剤（又は本剤のプラセボ）は、1 日 1 回朝に 1 枚、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付され、経口製剤（又は経口製剤のプラセボ）は 1 日 1 回朝に経口投与された。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上 80 歳以下の I 度・II 度本態性高血圧症患者で、観察期 2 週目（-2 週時点）の坐位 DBP が 90～109 mmHg、観察期終了時（0 週時点）の坐位 DBP が 95～109 mmHg、観察期の 2 時点（-2 週及び 0 週）で測定された坐位 DBP の変動の絶対値が 10 mmHg 以下、観察期の ABPM（原則として観察期 2 週目に測定）の DBP（24 時間平均）が 80 mmHg 以上とされた。

無作為化された 460 例（本剤群 184 例、経口製剤群 183 例、プラセボ群 93 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性評価対象集団とされた。また、観察期に測定された ABPM の DBP（24 時間平均）が選択基準に合致していなかった経口製剤群の 1 例を除いた 459 例が Full Analysis Set (FAS) とされ、有効性の主要な評価対象集団とされた。中止例は 23 例（8 例、11 例、4 例）であり、主な中止理由は同意撤回 10 例（4 例、5 例、1 例）、有害事象 5 例（2 例、3 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるトラフ時坐位 DBP の最終評価時点の治療前値（観察期終了時）からの変化量は表 12 のとおりであった。主要評価項目について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（ $p < 0.0001$ 、投与群及び治療前値を固定効果とした線形モデル解析）ことを確認した上で、本剤群の経口製剤群に対する非劣性の評価に進んだ結果、本剤群と経口製剤群の主要評価項目の調整平均値の差（本剤群-経口製剤群）及びその 95%信頼区間は表 12 に示したとおりであり、群間差の 95%信頼区間の上限値である 1.4 mmHg は非劣性マージン（3.3 mmHg）を超えなかったことから、本剤 8 mg の経口製剤 5 mg に対する非劣性が検証されたと判断された*。

表 12：最終評価時のトラフ時坐位 DBP 治療前値からの変化量（mmHg）

	本剤群 (N=184)	経口製剤群 (N=182)	プラセボ群 (N=93)
治療前値（観察期終了時） (平均値±標準偏差)	99.9±3.9	99.9±3.8	99.5±3.8
最終評価時点 (平均値±標準偏差)	87.7±9.8	88.1±10.2	95.7±9.0
変化量 (平均値±標準偏差)	-12.1±8.6	-11.8±9.4	-3.8±7.8
本剤群との差 ^a (調整平均値 [95%信頼区間] ^b)	—	-0.4 [-2.2, 1.4]	-8.4 [-10.6, -6.2]

a：本剤群-プラセボ群、又は本剤群-経口製剤群

b：投与群及び治療前値を固定効果とした線形モデル解析

副次評価項目であるトラフ時坐位 SBP の最終評価時点の治療前値（観察期終了時）からの変化量は表 13 のとおりであった。

* 主要評価項目に対する主要な解析では、閉手順により検定を実施するために、本剤群のプラセボ群に対する優越性を確認した後、本剤群の経口製剤群に対する非劣性の評価を行うこととされた。

表 13：最終評価時のトラフ時坐位 SBP 治療前値からの変化量 (mmHg)

	本剤群 (N=184)	経口製剤群 (N=182)	プラセボ群 (N=93)
治療前値 (観察期終了時) (平均値±標準偏差)	150.9±9.9	151.3±9.9	148.9±8.9
最終評価時点 (平均値±標準偏差)	137.5±16.8	138.4±16.5	144.9±13.2
変化量 (平均値±標準偏差)	-13.5±13.8	-12.9±14.6	-3.9±10.8
本剤群との差 ^a (調整平均値 [95%信頼区間] ^b)	—	-0.6 [-3.4, 2.2]	-9.3 [-12.7, -5.9]

a：本剤群-プラセボ群、又は本剤群-経口製剤群

b：投与群及び治療前値を固定効果とした線形モデル解析

副次評価項目であるトラフ時坐位脈拍数について、本剤群、経口製剤群及びプラセボ群の治療前値は 76.3±10.2 (平均値±標準偏差、以下同様)、74.7±8.5、及び 75.4±9.7 拍/分であり、最終評価時点の治療前値からの変化量は-14.1±8.5、-11.9±8.7 及び-2.1±7.5 拍/分であった。

安全性について、治療期に発現した有害事象の発現割合は、本剤群 75.5% (139/184 例)、経口製剤群 77.0% (141/183 例)、プラセボ群 71.0% (66/93 例) であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上であった有害事象を表 14 に示す。

表 14：いずれかの群で発現割合が2%以上であった有害事象

	本剤群 (N=184)	経口製剤群 (N=183)	プラセボ群 (N=93)
<症状・所見・疾患>			
鼻咽頭炎	12.0 (22)	16.4 (30)	9.7 (9)
適用部位そう痒感	4.9 (9)	3.3 (6)	4.3 (4)
咽頭炎	3.3 (6)	2.7 (5)	0.0 (0)
適用部位皮膚炎	3.3 (6)	1.1 (2)	2.2 (2)
上気道の炎症	1.1 (2)	1.1 (2)	2.2 (2)
浮動性めまい	1.1 (2)	0.5 (1)	2.2 (2)
頭痛	1.1 (2)	0.5 (1)	2.2 (2)
便秘	0.0 (0)	0.5 (1)	3.2 (3)
<臨床検査値異常>			
血中トリグリセリド増加	26.6 (49)	22.4 (41)	19.4 (18)
C-反応性蛋白増加	14.7 (27)	10.4 (19)	11.8 (11)
好酸球百分率増加	6.5 (12)	6.0 (11)	7.5 (7)
低比重リポ蛋白増加	5.4 (10)	4.9 (9)	4.3 (4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4.9 (9)	11.5 (21)	11.8 (11)
血中ブドウ糖増加	4.9 (9)	3.8 (7)	3.2 (3)
尿中蛋白陽性	4.3 (8)	4.4 (8)	9.7 (9)
単球百分率増加	4.3 (8)	4.4 (8)	1.1 (1)
高比重リポ蛋白減少	4.3 (8)	3.3 (6)	1.1 (1)
血中トリグリセリド減少	3.8 (7)	1.6 (3)	2.2 (2)
血中尿酸増加	3.3 (6)	4.9 (9)	0.0 (0)
白血球数増加	3.3 (6)	3.8 (7)	2.2 (2)
リンパ球百分率減少	2.7 (5)	3.8 (7)	4.3 (4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2.7 (5)	3.8 (7)	2.2 (2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2.7 (5)	3.8 (7)	2.2 (2)
血中コレステロール増加	2.7 (5)	3.3 (6)	4.3 (4)
血中乳酸脱水素酵素増加	2.2 (4)	3.3 (6)	0.0 (0)
血中コレステロール減少	2.2 (4)	1.6 (3)	0.0 (0)
血中リン減少	1.6 (3)	2.7 (5)	2.2 (2)
低比重リポ蛋白減少	1.1 (2)	2.7 (5)	2.2 (2)
尿中ブドウ糖陽性	1.1 (2)	2.7 (5)	1.1 (1)
好中球百分率増加	0.5 (1)	2.2 (4)	1.1 (1)
血中ビリルビン増加	0.5 (1)	2.2 (4)	0.0 (0)
好塩基球百分率増加	0.5 (1)	1.6 (3)	2.2 (2)

% (例数)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤群で3例（洞性徐脈、浮動性めまい、適用部位皮膚炎）、経口製剤群で3例（血圧上昇・頭痛・嘔吐、浮動性めまい、徐脈）認められた。

(5) 長期投与試験

1) 6ヵ月長期投与試験（321試験、添付資料5.3.5.2-04、実施期間 年 月～ 月）

本剤を6ヵ月間長期投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、I度・II度本態性高血圧症患者を対象とした非盲検試験が国内19施設で実施された（目標症例数：150例）。

4週間の観察期（-4週時点～0週時点）にプラセボが投与された後、24週間の治療期（0週時点～24週時点）に、本剤4又は8mgが1日1回朝に1枚、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付された。治療期0週時点から最短で4週間、最長で12週間は用量調節期とされ、用量調節期では、本剤4mgから投与開始し、治療期2週後以降、降圧効果が不十分（坐位DBP 90 mmHg以上又は坐位SBP 140 mmHg以上を目安とする）と判定された場合、坐位脈拍数に問題がない場合は本剤8mgへ増量、坐位脈拍数に問題がある（坐位脈拍数が45拍/分以上50拍/分未満）場合はジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（以下、「DHP系Ca拮抗薬」）*を追加投与することとされた。坐位脈拍数が45拍/分未満の場合は、本剤4mg投与時であれば治験中止、8mg投与時であれば4mgへ減量することとされた。また、8mgへの増量又はDHP系Ca拮抗薬追加後も降圧効果不十分の場合、DHP系Ca拮抗薬を追加又は増量することとされた。用量調節期において、本剤及びDHP系Ca拮抗薬を同一用量で4週間以上投与し、十分な降圧効果が認められ、かつ忍容性に問題がないと判断された場合は固定用量期（用量調節期終了時～24週時点）に移行した。固定用量期では原則として用量調節期の最終来院時で使用した本剤及びDHP系Ca拮抗薬（併用された場合）の用量が継続されたが、血压コントロールが良好でないと判断された場合や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、本剤及び併用薬の用量調節又は併用薬の追加が可能とされた。なお、固定用量期に追加可能な薬剤として、2剤目はDHP系Ca拮抗薬、3剤目はアンジオテンシン変換酵素阻害薬（以下、「ACE阻害薬」）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（以下、「ARB」）及び少量のサイアザイド系利尿薬の中から1剤を選択して使用することとされた。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢20歳以上80歳以下のⅠ度・Ⅱ度本態性高血圧症患者で、観察期2週目（-2週時点）の坐位DBPが90～109 mmHg、観察期終了時（0週時点）の坐位DBPが95～109 mmHg、観察期の2時点（-2週及び0週）で測定された坐位DBPの変動の絶対値が10 mmHg以下とされた。

治療期に治験薬が投与された186例全例が安全性評価対象集団及び有効性評価対象集団とされた。中止例は11例であり、用量調節期の中止5例の主な中止理由は、有害事象により固定用量期への移行が困難、同意撤回各2例、固定用量期の中止6例の主な中止理由は同意撤回2例であった。なお、治療期の最終評価時点における本剤の投与量の内訳は、4mg 85例、8mg 101例であり、降圧薬併用有りの患者は86例（いずれもDHP系Ca拮抗薬の併用のみ）であった。

有効性について、トラフ時坐位DBP及びSBPの治療前値（観察期終了時点）は 99.5 ± 4.0 （平均値±標準偏差、以下同様）及び 152.7 ± 10.6 mmHgであり、最終評価時点の治療前値からの変化量は -15.7 ± 8.1 及び -20.9 ± 12.9 mmHgあった。トラフ時坐位DBP及びSBPの推移は図2のとおりである。トラフ時坐位脈拍数は、治療前値で 76.0 ± 9.6 拍/分であり、最終評価時点の治療前値からの変化量は -11.5 ± 10.1 拍/分であった。

* 心臓直接的な心拍数低下作用が他のDHP系Ca拮抗薬よりも強いと報告されているアゼルニジピンは併用禁止とされた。

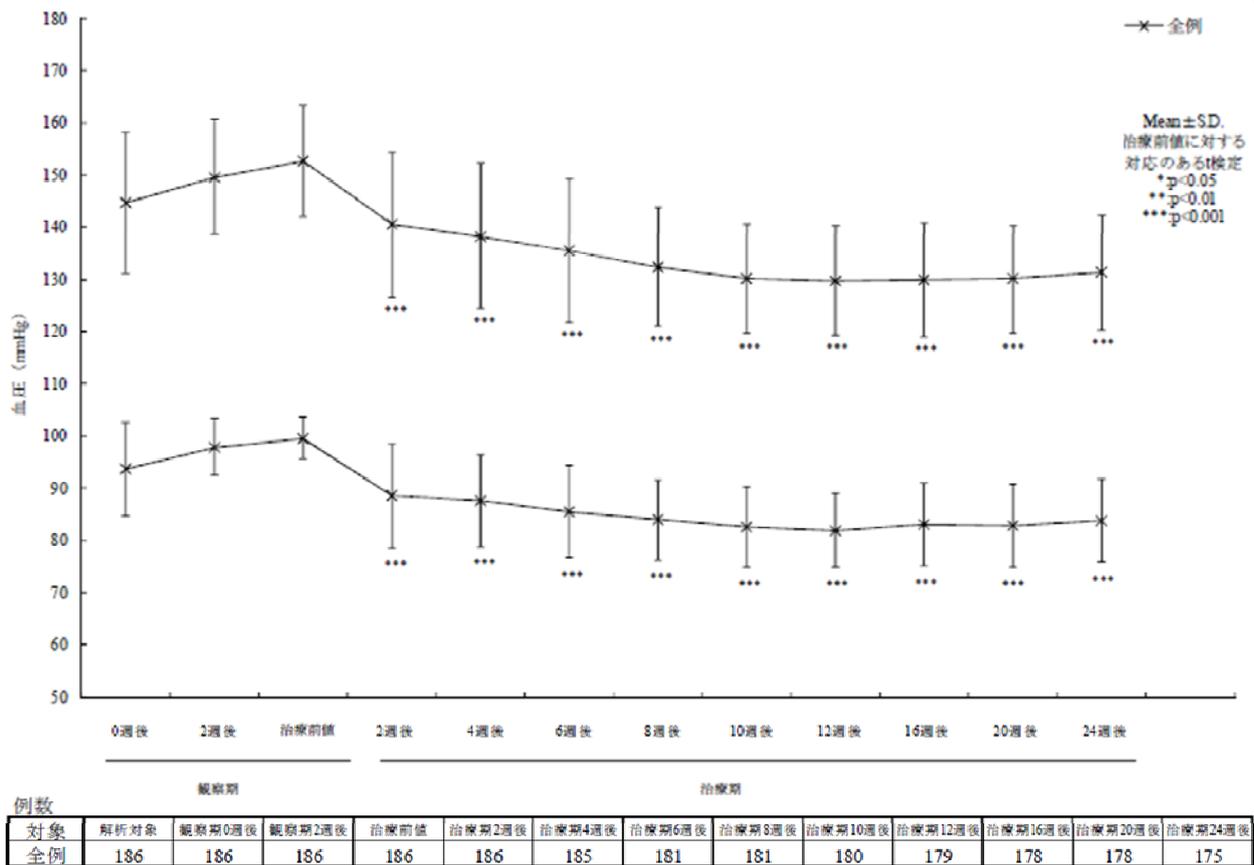


図2：トラフ時坐位DBP及びSBPの推移（添付資料5.3.5.2-04 図11.4.1-2 一部改変）

安全性について、治療期に発現した有害事象の発現割合は、87.6%（163/186例）であった。発現割合が5%以上であった有害事象を表15に示す。

表 15：発現割合が 5%以上であった有害事象

	全体 (N=186)
<症状・所見・疾患>	
鼻咽頭炎	10.8 (20)
適用部位そう痒感	7.5 (14)
咽頭炎	5.9 (11)
<臨床検査値異常>	
血中トリグリセリド増加	32.3 (60)
C-反応性蛋白増加	20.4 (38)
血中尿酸増加	12.4 (23)
尿中蛋白陽性	11.3 (21)
血中トリグリセリド減少	8.1 (15)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8.1 (15)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12.9 (24)
高比重リポ蛋白減少	7.5 (14)
血中ブドウ糖増加	7.5 (14)
好酸球百分率増加	7.0 (13)
血中ビリルビン増加	6.5 (12)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6.5 (12)
白血球数増加	5.9 (11)
低比重リポ蛋白減少	5.9 (11)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、4 mg 投与時に 1 例（硬膜外血腫）認められたが、治験薬との関連性は否定された。投与中止に至った有害事象は、8 mg 投与時に 2 例（頻尿、四肢痛）認められた。

2) 1 年長期投与試験 (331 試験、添付資料 5.3.5.2-05、実施期間 年 月～ 年 月)

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目的で、I 度・II 度本態性高血圧症患者を対象とした非盲検試験が国内 8 施設で実施された（目標症例数：150 例）。

4 週間の観察期（-4 週時点～0 週時点）にプラセボが投与された後、本剤 4 又は 8 mg が 1 日 1 回朝に 1 枚、胸部、背部又は上腕部のいずれかに貼付された。治療期 0 週時点から最短で 4 週間、最長で 12 週間は用量調節期とされ、用量調節期では、本剤 4 mg から投与開始し、治療期 2 週後以降、降圧効果が不十分（坐位 DBP 90 mmHg 以上又は坐位 SBP 140 mmHg 以上を目安とする）と判定された場合、坐位脈拍数に問題がない場合は本剤 8 mg へ増量、坐位脈拍数に問題がある（坐位脈拍数が 45 拍/分以上 50 拍/分未満）場合は DHP 系 Ca 拮抗薬*を追加投与することとされた。坐位脈拍数が 45 拍/分未満の場合は、本剤 4 mg 投与時であれば治験中止、8 mg 投与時であれば 4 mg へ減量することとされた。8 mg への増量又は DHP 系 Ca 拮抗薬追加後も降圧効果不十分の場合、DHP 系 Ca 拮抗薬を追加又は増量することとされた。用量調節期において、本剤及び DHP 系 Ca 拮抗薬を同一用量で 4 週間以上投与し、十分な降圧効果が認められ、かつ忍容性に問題がないと判断された場合は固定用量期（用量調節期終了時～

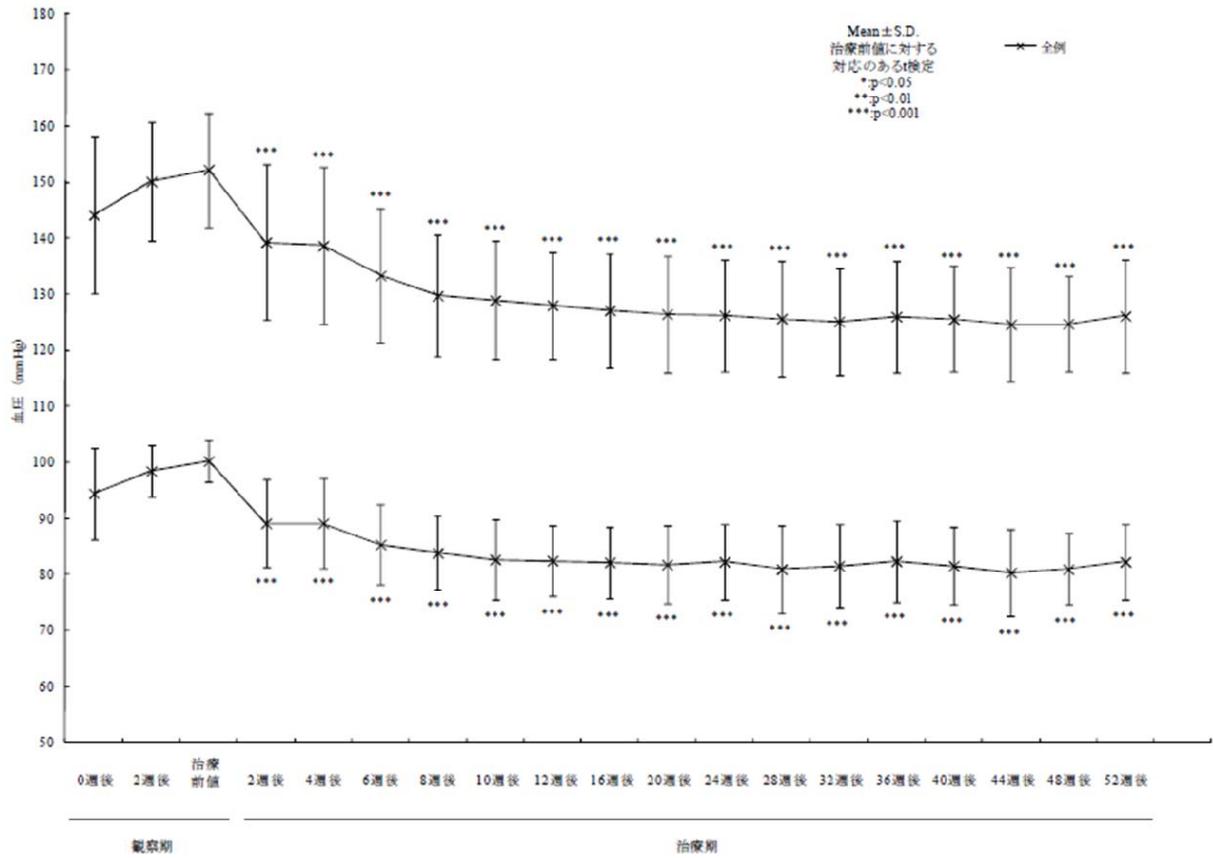
* 心臓直接的な心拍数低下作用が他の DHP 系 Ca 拮抗薬よりも強いと報告されているアゼルニジピンは併用禁止とされた。

52 週時点)に移行した。固定用量期では原則として用量調節期の最終来院時で使用した本剤及び DHP 系 Ca 拮抗薬 (併用された場合)の用量が継続されたが、血圧コントロールが良好でないと判断された場合や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、本剤及び併用薬の用量調節又は併用薬の追加が可能とされた。なお、固定用量期に追加可能な薬剤として、2 剤目は DHP 系 Ca 拮抗薬、3 剤目は ACE 阻害薬、ARB 及び利尿薬の中から 1 剤を選択して使用することとされた。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上 80 歳以下の I 度・II 度本態性高血圧症患者で、観察期 2 週目 (-2 週時点)の坐位 DBP が 90~109 mmHg、観察期終了時 (0 週時点)の坐位 DBP が 95~109 mmHg、観察期の 2 時点 (-2 週及び 0 週)で測定された坐位 DBP の変動の絶対値が 10 mmHg 以下とされた。

治療期に治験薬が投与された 179 例が安全性評価対象集団とされ、治療期中止により有効性に関するデータが 1 つもない 1 例を除く 178 例が有効性評価対象集団とされた。中止例は 28 例であり、用量調節期中止 11 例の主な中止理由は、固定用量期への移行困難 5 例、固定用量期中止 17 例の主な中止理由は、安全性を損なうおそれ 5 例、重篤な有害事象発現 4 例であった。なお、治療期の最終評価時点における本剤の投与量の内訳は、4 mg 73 例、8 mg 106 例であり、降圧薬併用有りの患者は 96 例であった。

有効性について、トラフ時坐位 DBP 及び SBP の治療前値 (観察期終了時点)は 100.2 ± 3.6 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)及び 152.2 ± 10.2 mmHg であり、最終評価時点の治療前値からの変化量は -17.8 ± 7.8 及び -25.1 ± 13.5 mmHg であった。トラフ時坐位 DBP 及び SBP の推移は図 3 のとおりである。トラフ時坐位脈拍数は、治療前値で 75.8 ± 9.4 拍/分であり、最終評価時点の治療前値からの変化量は -13.5 ± 8.8 拍/分であった。



対象	解析対象	観察期0週後	観察期2週後	治療前値	治療期2週後	治療期4週後	治療期6週後	治療期8週後	治療期10週後	治療期12週後
全例	178	178	178	178	177	176	174	171	171	166

対象	治療期16週後	治療期20週後	治療期24週後	治療期28週後	治療期32週後	治療期36週後	治療期40週後	治療期44週後	治療期48週後	治療期52週後
全例	164	163	161	158	155	153	153	151	151	151

図3：トラフ時坐位 DBP 及び SBP の推移（添付資料 5.3.5.2-05 図 11.4.1-2 一部改変）

安全性について、治療期の有害事象の発現割合は、91.6%（164/179 例）であった。発現割合が5%以上であった有害事象を表16に示す。

表 16：発現割合が 5%以上であった有害事象

	全体 (N=179)
<症状・所見・疾患>	
鼻咽頭炎	26.3 (47)
適用部位そう痒感	5.6 (10)
適用部位皮膚炎	5.0 (9)
<臨床検査値異常>	
血中トリグリセリド増加	40.8 (73)
C-反応性蛋白増加	24.0 (43)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	14.5 (26)
低比重リポ蛋白増加	13.4 (24)
血中尿酸増加	13.4 (24)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	10.1 (18)
好酸球百分率増加	10.1 (18)
リンパ球百分率減少	10.1 (18)
尿中蛋白陽性	8.4 (15)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7.8 (14)
単球百分率増加	7.3 (13)
血中コレステロール増加	7.3 (13)
高比重リポ蛋白減少	6.7 (12)
血中ブドウ糖増加	6.1 (11)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	5.0 (9)
白血球数増加	5.0 (9)

% (例数)

死亡は 1 例（突然死）認められた。当該被験者は 62 歳男性であり、本剤 4 mg の投与を開始し、治療期 2 週後に 8 mg に増量された後、突然死し、死亡推定時期は、治療期 22 日目とされた。死因及び死亡までの詳細が不明のため、治験薬との関連性を判断することは困難とされ、治験薬との因果関係は否定できないと判定された。重篤な有害事象は、4 mg 投与時に 2 例（子宮平滑筋腫及び被殻出血）、8 mg 投与時に 3 例（胸膜炎、静脈瘤、B 細胞性リンパ腫）認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。

投与中止に至った有害事象は、4 mg 投与時に 2 例（脳梗塞及び咳嗽・湿性咳嗽）、8 mg 投与時に 5 例（閉経期症状、適用部位変色、適用部位皮膚炎、心房細動及びアレルギー性気管支炎）認められた。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本剤は、既承認医薬品成分のビソプロロールフルマル酸塩の遊離塩基であるビソプロロール（以下、「本薬」）を有効成分とした β 遮断薬の貼付剤である。高血圧治療ガイドライン 2009 においては、Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、利尿薬及び β 遮断薬が、それぞれ患者の病態や合併症に応じて選択されるべきと記載されている。この中で β 遮断薬は交感神経活性の亢進が認められる若年者の高血圧症や労作性狭心症、心筋梗塞後及び頻脈合併例への適応があるとされている。本剤 8 mg 貼付時の薬物動

態は、経口製剤 5 mg の経口投与と比較して、血漿中濃度の立ち上がりが緩やかで、トラフ時の血漿中濃度は高く、24 時間にわたり持続した血漿中濃度推移を示すことが、健康成人を対象とした単回投与試験（159 試験）で確認されている。さらに、1 年長期投与試験（331 試験）において、本剤は単独又は Ca 拮抗薬との併用投与によって、52 週間にわたり安定した降圧効果を維持した。有効性に関しては、第Ⅲ相検証試験（311 試験）において本剤 8 mg の経口製剤 5 mg に対する非劣性が検証された。また、ABPM による評価においても、24 時間、昼間、夜間及び早朝の全ての時間帯で本剤 8 mg と経口製剤 5 mg の降圧効果及び脈拍数減少効果はほぼ同程度であった。よって、貼付剤である本剤 8 mg と経口製剤 5 mg の降圧プロファイルはほぼ同様であると考ええる。安全性に関しては、本剤に特有な適用部位の副作用以外には、両剤の副作用に本質的な違いはなかった。β 遮断薬を含む降圧薬において、現在使用可能な剤形は経口剤と注射剤のみである。本剤は、嚥下困難、外科手術後、腸からの吸収に問題がある等の経口投与が不向きな状態にある患者等に対して、侵襲なく投与することができ、また、製剤に販売名、含量及び識別マークを印刷表示し、貼付日付等の必要な適正使用情報が記入できるように工夫を施したことで、第三者による服薬管理が容易となっていると考える。以上より、本剤はビソプロロールフマル酸塩の経口製剤の適用が検討される患者に対して同等の効果が期待できるとともに、本態性高血圧治療において、経皮投与という新たな投与経路による治療を提供することで、経口投与が不向きな患者等の治療を容易にかつ効果的にすることができる薬剤である。

機構は、以下のように考える。臨床現場では、ビソプロロールフマル酸塩の経口製剤がすでに高血圧治療の選択肢の一つとして使用されており、高血圧治療においてビソプロロール（フマル酸塩を含む）を適用すべき適切な患者集団に対し、貼付剤である本剤を新たな治療の選択肢として臨床現場に提供することには意義がある。ただし、本剤の臨床試験では、プラセボを対照として有効性及び安全性を評価することに加えて、経口製剤に劣らない有効性が示される必要がある。なお、経口製剤では認められない適用部位の有害事象に注意する必要があることから、医療従事者及び患者に、適切かつ十分な注意喚起を行う必要がある。

(2) 有効性及び用法・用量について

1) 経口製剤 5 mg と比較した本剤 8 mg の有効性

申請者は、本剤 8 mg の有効性について、第Ⅲ相検証試験（311 試験）の結果に基づき以下のように説明した。主要評価項目であるトラフ時坐位 DBP の最終評価時点の治療前値からの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、本剤 8 mg 群で -12.1 ± 8.6 mmHg、経口製剤 5 mg 群で -11.8 ± 9.4 mmHg、プラセボ群で -3.8 ± 7.8 mmHg であった。本剤群とプラセボ群の変化量の群間差（調整平均値 [95%信頼区間]、以下同様）は -8.4 [$-10.6 \sim -6.2$]、本剤群と経口製剤群の変化量の群間差は -0.4 [$-2.2 \sim 1.4$] であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、また、本剤群と経口製剤群の変化量の群間差の 95%信頼区間の上限が非劣性マージンである 3.3 mmHg を下回ったことから、経口製剤群に対する本剤群の非劣性が示された。また、副次評価項目であるトラフ時坐位 SBP 変化量についても本剤群と経口製剤群の成績は同程度であった。以上より、本剤 8 mg の降圧効果は、経口製剤の承認用量 5 mg と同等であることが確認されたと考える。なお、311 試験の非劣性マージンは、海外の試験成績においてトラフ時坐位 DBP の治療前値からの変化量の平均がプラセボで -3.9 mmHg、経口製剤 5 mg で -10.5 mmHg で

あったことを踏まえて、この差 6.6 mmHg の 50%である 3.3 mmHg とした。

機構は、以下のように考える。本薬フマル酸塩の経口製剤がすでに臨床現場で使用されており、本剤の有効性は少なくとも当該経口製剤に劣らないことが期待されて使用されると考えられるため、第Ⅲ相検証試験である 311 試験において、プラセボに対する優越性に加え、経口製剤 5 mg に対する非劣性を検証する計画としたことは妥当である。311 試験において、経口製剤の既存の試験成績から想定されるエフェクトサイズに基づき設定された非劣性マージンは本剤の有効性を評価する上で妥当であり、本剤 8 mg の経口製剤 5 mg に対する非劣性は示されたと判断できる。さらに、本剤 8 mg 群で示されたトラフ時坐位 DBP 及び SBP の変化量も踏まえ、本剤 8 mg は経口製剤の承認用量 5 mg と同程度の有効性が期待できる。なお、本剤は経口製剤と比べてより持続した血漿中濃度推移を示すことが示されているものの、221 試験及び 311 試験の ABPM による評価結果等を踏まえると、24 時間にわたる本剤の降圧効果の持続は、経口製剤と同様であると判断する。

2) 各用量の有効性及び用法・用量について

①開始用量及び最大用量について

申請者は、本剤の有効性及び申請時用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。プラセボ対照用量探索試験（231試験）において、本剤は2～8 mgの用量範囲で、プラセボと比較してトラフ時坐位DBP、SBP及び脈拍数につい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。また、当該231試験においてABPMによる評価も行っており、本剤2～8 mgはプラセボと比較して有意な血圧低下及び脈拍数減少を示した。この結果より、プラセボとの差が顕著な4 mg以上が臨床用量であり、8 mgが最も有効であると考え、本剤8 mgの有効性の検証を目的とした311試験を実施した。上記1) で示したように、311試験の結果から、本剤8 mgの降圧効果はプラセボに比べて優れており、経口製剤の通常用量5 mgと同程度であることが示された。また、6ヵ月長期投与試験（321試験）及び1年長期投与試験（331試験）において、本剤4又は8 mgの1日1回の単独又はDHP系Ca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、本剤16 mgは用量探索試験（211試験）で忍容性が確認されたが、8 mgから16 mg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。さらに、本剤8 mgに相当する経口製剤の5 mgを超える投与は、実地臨床ではほとんど使用実績がなかった。したがって、211試験以降の臨床試験では、16 mg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4 mg以上で臨床的に有用な降圧効果を示し、8 mgが最も有用であると考えられたことから、本剤の通常用量を8 mgとした上で、有効用量として4及び8 mgを設定することが妥当であると考えた。

機構は、以下のように考える。まず、本剤8 mgは、231試験及び311試験において、プラセボ群と比較して有意な降圧効果を示し、有効性が示された用量である。さらに、本剤8 mgは、311試験において経口製剤の通常用量である5 mgに劣らない降圧効果を示しており、221試験においても24時間にわたり経口製剤5 mgと比較して同程度の降圧効果が得られているため、本剤8 mgは、既存の経口製剤と同様、臨床的意義のある降圧効果が期待できる。また、長期投与試験（321試験及び331試験）の成績から、本剤8 mg長期投与時の安全性及び有効性

も示されている。したがって、本剤の通常用量を8 mgとすることは妥当である。次に、本剤4 mgについては、231試験において、本剤8 mgと比較して降圧効果は下回ったものの、プラセボ群と比較して有意な降圧効果が認められていたこと、長期投与試験（321試験及び331試験）において本剤4 mgで維持された症例も存在し有効性も認められたことから、有効性は期待できる。よって、本剤4 mgを臨床現場に提供し、過度の降圧が懸念される患者（高齢者、腎機能障害患者等）には開始用量として4 mgを推奨することは重要であり、妥当である。以上のことから、申請時用法・用量における、8及び4 mgの位置付けは妥当と判断した。なお、申請時用法・用量では、貼り替えるタイミングが不明瞭であったため、機構は貼り替え時期を明記することを申請者に求め、申請者から「貼付後24時間ごとに貼りかえる」を追記するとの説明があった。

本剤の用法・用量の妥当性については、専門協議の議論も踏まえて判断したい。

②貼付部位について

申請者は、本剤の貼付部位を「胸部、上腕部又は背部のいずれか」とした理由について、以下のように説明した。健康被験者を対象として、本剤8 mgを胸部、背部及び上腕部に3期クロスオーバー法にて単回貼付したときの安全性及び薬物動態を検討する貼付部位検討試験（169試験）を実施した。その結果、本剤を胸部、背部及び上腕部に貼付したときの血漿中本薬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。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、背部及び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、臨床使用可能と考えた。

機構は、169試験の試験成績、第Ⅱ相試験（211試験、221試験、231試験）及び第Ⅲ相試験（311試験、321試験、331試験）において、胸部、背部及び上腕部を貼付部位として治験が実施され、有効性及び安全性が示されていることから、貼付部位としてこれらの部位を選択することは妥当と考える。なお、貼付部位局所の安全性については、「(4)安全性について」の項で後述する。

(3) 効能・効果について

機構は、申請時効能・効果である「本態性高血圧症（Ⅰ度・Ⅱ度）」の妥当性について、以下のように考える。今回提出された臨床試験では「本態性高血圧症（Ⅰ度・Ⅱ度）」に相当する患者が組み入れられており、第Ⅲ相検証試験（311試験）において対照とされた経口製剤の高血圧症に関する効能・効果である「本態性高血圧症（軽症～中等症）」の患者が本剤の適用対象であると判断できることから、本剤の効能・効果は経口製剤と同様の「本態性高血圧症（軽症～中等症）」とすることが妥当と考える。ただし、本剤の臨床試験で対象となったⅠ度高血圧とⅡ度高血圧の患者の血圧値がそれぞれSBP/DBP 140-159/90-99 mmHg及び160-179/100-109 mmHgであることを情報提供することが望ましい。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

(4) 安全性について

1) 適用部位の皮膚反応及び刺激関連有害事象について

申請者は、適用部位における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。高血圧症患者を対象とした臨床試験（211 試験、221 試験、231 試験、311 試験、321 試験、331 試験及び522 試験、以下同様）における本剤投与例（789 例）で、適用部位の有害事象発現割合は13.1%（103/789 例）であり、主な事象は、適用部位そう痒感7.1%（56/789 例）、適用部位皮膚炎3.7%（29/789 例）、適用部位紅斑2.2%（17/789 例）であった。適用部位の有害事象により、本剤の投与を中止したのは3例（適用部位皮膚炎2例及び適用部位変色1例）、投与量を減量したのは2例（適用部位そう痒感及び適用部位紅斑各1例）、薬物療法を要したのは29例であった。発現した適用部位の有害事象のうち重篤な有害事象は認められず、全て回復又は軽快した。プラセボ群及び経口製剤群（いずれもプラセボ製剤を貼付）と比較した311 試験においては、適用部位そう痒感は、本剤8 mg 群4.9%（9/184 例）、経口製剤群3.3%（6/183 例）、プラセボ群4.3%（4/93 例）、適用部位皮膚炎は、それぞれ3.3%（6/184 例）、1.1%（2/183 例）及び2.2%（2/93 例）であった。プラセボ投与による適用部位の有害事象により1例が投与を中止、3例が薬物療法を要したが、いずれの事象も軽度であり、回復した。以上のように、適用部位には重篤な有害事象はなく、ほとんどが軽度であった。また、投与中止に至った症例はわずかであり、症状が認められた場合でも無処置、薬物療法又は本剤の減量により回復し、継続投与が可能であったことから、適用部位の有害事象は臨床的に許容可能と考える。なお、本剤の適用部位の有害事象が比較的高頻度に認められたことを踏まえ、添付文書（案）の「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」において本剤貼付時に皮膚症状が起こる可能性があること、皮膚刺激を避けるため貼付部位を毎回変更すること、並びに皮膚症状があらわれた場合は適切な処置を行うこと等を注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。貼付剤特有の副作用として、適用部位における有害事象が認められるが、申請者が説明しているように、臨床試験で認められた有害事象の重症度は高くなく、発現症例でも適切な対処等により回復又は軽快している。経口製剤にはないリスクではあるものの、本剤の適用部位に関する有害事象は許容可能である。また、添付文書において、適用部位の有害事象に関する注意喚起を行うとの申請者の対応は妥当であるが、情報提供の詳細に関しては、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

2) 過度の血圧低下について

申請者は、本剤投与時の過度の血圧低下、低血圧のリスクについて、以下のように説明した。血圧低下に伴う可能性のある有害事象を、「血圧低下」、「低血圧」、「起立性低血圧」、「回転性めまい」、「浮動性めまい」及び「体位性めまい」（以下、「低血圧関連の有害事象」と定義し、臨床試験（211 試験、221 試験、231 試験、311 試験、321 試験及び331 試験）における発現状況を検討した。第Ⅱ相試験（221 試験）では、経口製剤群で1例に浮動性めまいが認められたが、本剤群では認められなかった。第Ⅲ相検証試験（311 試験）における低血圧関連の有害事象発現割合は、本剤8 mg 群1.1%（2/184 例）、経口製剤群0.5%（1/183 例）、プラセボ群2.2%（2/93 例）であり、いずれも浮動性めまいであった。331 試験における低血圧関連の有害事象発現割合は、本剤4 mg 投与時1.7%（3/179 例）、8 mg 投与時で4.3%（5/116 例）であった。331 試験において治験薬との関連性が否定できない低血圧関連の有害事象発現

割合は、本剤 4 mg 投与時 1.7% (3/179 例)、8 mg 投与時 2.6% (3/116 例) であり、いずれの事象も重症度は軽度であったが、8 mg 投与で認められた浮動性めまい 1 例及び体位性めまい 1 例は、いずれも 8 mg から 4 mg に減量後に回復した。他の試験も含めて、低血圧関連の重篤な有害事象は認められなかった。311 試験及び 221 試験から、経口製剤に比べて本剤で低血圧関連の有害事象の発現頻度が増加することはなく、本剤投与で認められた血圧低下 (1 例) も軽度で処置を必要とせず回復したことを踏まえると、添付文書 (案) の「重要な基本的注意」において、経口製剤と同様に「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」と記載することで注意喚起は十分であると考えられる。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、本剤が経口製剤 5 mg と比べて特に過度の血圧低下リスクが増すことは示唆されておらず、経口製剤と同様の注意喚起を行うとの申請者の対応は妥当である。なお、申請者が説明するように、本剤は経口投与が困難な患者に使用されることも想定され、そのような患者の中には重篤な合併症を有する患者等も含まれる可能性があるため、本剤の血圧低下リスクについては、製造販売後調査において広く情報収集する必要がある。

3) 徐脈性不整脈について

申請者は、本剤投与時の徐脈リスクについて、以下のように説明した。徐脈及び徐脈に関連する可能性がある有害事象を、「徐脈」、「洞性徐脈」、「回転性めまい」、「浮動性めまい」、「体位性めまい」、「失神」及び「一過性黒内障」(以下、「徐脈関連の有害事象」)と定義し、臨床試験 (211試験、221試験、231試験、311試験、321試験及び331試験)における発現状況を検討した。311試験において、徐脈関連の有害事象発現割合は、本剤 8 mg 群 3.3% (6/184 例)、経口製剤群 1.1% (2/183 例)、プラセボ群 2.2% (2/93 例)であった (重症度は、本剤 8 mg 群及び経口製剤群の各群 1 例の浮動性めまいが中等度であったが、その他の事象は軽度であった)。また、本剤 8 mg 群では 2 例 (洞性徐脈及び浮動性めまい各 1 例)、経口製剤群では 2 例 (徐脈及び浮動性めまい各 1 例) が投与中止したが、いずれの事象も投与中止後に回復した。221 試験では、徐脈関連の有害事象発現割合は、経口製剤群 4.5% (1/22 例) であり、本剤 8 mg 群では認められなかった。331 試験では、徐脈関連の有害事象発現割合は、本剤 4 mg 投与時 1.7% (3/179 例)、8 mg 投与時 6.0% (7/116 例) であった。331 試験で認められた回転性めまい 1 例の重症度は中等度であったが、それ以外は軽度であり、8 mg 投与時に認められた徐脈 2 例、浮動性めまい 1 例及び体位性めまい 1 例は、いずれも 8 mg から 4 mg に減量後に回復した。他の臨床試験についても検討し、徐脈リスクについて本剤と経口製剤に本質的な違いはないと考えられることから、経口製剤の添付文書の記載に準拠し、徐脈又は洞性徐脈に関しては、投与前の脈拍数に注意するとともに、徐脈が認められた場合には減量又は投与を中止することを、添付文書 (案) の「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載することにより、注意喚起は十分であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本剤の徐脈リスクについて、311 試験では本剤群で経口製剤群よりも徐脈関連の有害事象発現割合が高かったが、本剤群でも発現頻度は 3.3% と高くなく、脈拍数の変動においては、本剤群が経口製剤群と比較して著しく低下しているような傾向は認められなかった。本薬の作用として、徐脈性不整脈は十分注意が必要であるが、経口製剤と比較して、特にリスクが高まると結論できるまでの試験成績は認めておらず、現時点では、経口

製剤に準じて情報提供するとの申請者の対応は妥当である。なお、本剤は経口投与が困難な患者に使用されることも想定され、そのような患者の中には重篤な合併症を有する患者等も含まれる可能性があるため、本剤の徐脈リスクについては、製造販売後調査において広く情報収集する必要がある。

4) 高齢者への投与について

申請者は、高齢者に対する本剤投与について、以下のように説明した。第Ⅲ相検証試験（311試験）において、75歳以上の高齢者は、本剤群及び経口剤群いずれも1例組み込まれ、それぞれ2件（本剤群：血中トリグリセリド増加・好中球百分率減少、経口剤群：咽頭炎・血中トリグリセリド増加）の有害事象が認められた。65歳未満及び65歳以上での有害事象の発現割合は、65歳未満で、本剤8 mg群75.7%（131/173例）、経口製剤群76.9%（130/169例）、プラセボ群71.4%（60/84例）、65歳以上で、それぞれ、72.7%（8/11例）、78.6%（11/14例）及び66.7%（6/9例）であった。311試験以外の本剤の高血圧症患者を対象とした臨床試験（211試験、221試験、231試験、321試験、331試験及び522試験）についても検討し、65歳以上で有害事象発現割合が増加する傾向はなく、過度な血圧低下等の有害事象も認められなかった。以上より、65歳未満と65歳以上における本剤の安全性は異ならないと考える。ただし、本剤の75歳以上の患者での使用経験が少ないこと、一般的に高齢者においては生理機能が低下していることが多いこと、また、過度の降圧により脳梗塞等が発症する可能性が知られていることから、添付文書（案）の「慎重投与」及び「高齢者への投与」に一般的な注意喚起を記載すると共に、「用法・用量」に年齢や症状に応じて4 mgから投与開始することを記載した。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績からは、75歳以上の高齢者で特異的に認められる有害事象等は見出されていない。65歳以上の患者において、本剤群で経口製剤群と比較して明らかに発現の増加する有害事象等は示されていないため、現時点では、申請者が予定する通り、経口製剤と同様の注意喚起を行うことは妥当である。一方で、本剤は貼付剤であることから、経口投与が困難な高齢者に特に使用される可能性があると推測されるにもかかわらず、75歳以上の高齢者への投与が、治験においては9例に留まっていたことから、製造販売後には75歳以上の高齢者における安全性についても情報を収集する必要がある。

5) 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者に対する本剤投与について、以下のように説明した。eGFRを腎機能の指標とし、腎機能正常患者を90 mL/min/1.73 m²以上の患者、軽度低下患者を60～89 mL/min/1.73 m²の患者、中等度低下患者を30～59 mL/min/1.73 m²の患者、高度低下患者を15～29 mL/min/1.73 m²の患者とした。腎機能正常、軽度低下、中等度低下の高血圧症患者が組み入れられた臨床試験（211試験、221試験、231試験、311試験、321試験及び331試験）について、試験毎に腎機能程度別の有害事象発現割合を検討した。なお、これらの試験には腎機能高度低下患者は含まれていなかった。検討の結果、本剤の用量別にみると腎機能が低下するに従って有害事象発現割合が増加する傾向は認められなかった。徐脈、洞性徐脈及び第一度房室ブロックにおいても腎機能の程度別による発現割合に一定の傾向は認めなかった。また、経口製剤と直接比較した221試験及び311試験の結果から、本剤と経口製剤における腎機能の程度別の有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

軽度～高度の腎機能低下を伴う高血圧症患者における薬物動態を検討した 522 試験においては、本剤投与時の C_{max} 及び AUC_{24} は腎機能が低下するに従って増加し、腎機能高度低下患者で特に高い値であった。経口製剤の海外薬物動態成績でもクレアチニンクリアランスが低下するに従って C_{max} 及び AUC の増加が報告されており (Payton CD et al, *Eur Heart J.* 1987;8:15-22.)、本剤の薬物動態は経口製剤とよく似た挙動を示すと考えられた。

以上のことから、腎機能障害を合併する本態性高血圧症患者に対する本剤の投与については、経口製剤と異なる問題点は示唆されず、経口製剤と同様なリスクが想定されることから、腎機能障害患者における血中濃度を含む薬物動態データを添付文書に記載した上で、経口製剤と同様の注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた腎機能障害患者における有害事象の発現状況について、申請者が提出した腎機能別の試験成績 (211 試験、221 試験、231 試験、311 試験、321 試験及び 331 試験) において、腎機能正常患者と比較して、軽度低下患者又は中等度低下患者のそれぞれの部分集団で、明らかに徐脈や過度の血圧低下に関連する有害事象等が高頻度に発現する傾向は認めていないという点は同意できる。しかしながら、腎機能障害患者を対象とした 522 試験では少数例の検討であり、また、非盲検試験ではあったものの、心臓障害 (洞性徐脈、徐脈及び第一度房室ブロック) の発現割合が腎機能正常患者で 0.0% (0/8 例)、腎機能軽度低下患者で 22.2% (2/9 例)、腎機能中等度低下患者で 25.0% (2/8 例)、腎機能高度低下患者で 33.3% (2/6 例) であり、腎機能高度低下患者の 1 例では洞性徐脈による治験薬の投与中止も認められた点は軽視できない。腎機能障害患者における薬物動態が公表論文における経口製剤投与時と同様だったとしても、異なる測定方法による試験間の比較には限界があり、経口製剤と同様であることを根拠に申請者の示した注意喚起を妥当と判断することはできない。

腎機能障害患者においては、本剤投与時に血中濃度が上昇することが示されており、血中濃度の増加により、重篤な腎機能障害患者に限らず、徐脈の発現リスク等が高まる可能性は否定できないことから、腎機能障害患者における薬物動態を添付文書上でも情報提供すると申請者の対応に加えて、腎機能障害患者を慎重投与とし、腎機能障害患者では 1 日 1 回 4 mg から投与を開始することを考慮することを注意喚起することが望ましいと考える。なお、臨床試験においてほとんど投与経験が得られていない腎機能高度低下患者を含めて、腎機能障害患者における安全性については、製造販売後調査で情報収集する必要がある。

腎機能障害患者に対する注意喚起の妥当性については、専門協議の議論も踏まえ、最終的に判断したい。

6) 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者に対する本剤投与について、以下のように説明した。肝機能は、観察期のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) がいずれも基準値内の場合に肝機能正常とし、いずれかの検査項目が異常値であった場合に肝機能低下患者とした。311試験の有害事象発現割合は、本剤 8 mg 群では、肝機能正常患者 73.6% (109/148 例)、肝機能低下患者 83.3% (30/36 例)、経口製剤群においては、それぞれ 73.4% (113/154 例)、96.6% (28/29 例)、プラセボ群においては、それぞれ 68.4% (54/79

例)、85.7% (12/14例) であり、肝機能正常患者と比較し肝機能低下患者で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、肝機能低下患者において、本剤8 mg群と経口製剤群との違いも認められなかった。これらの結果から、肝機能低下患者において経口製剤と異なる問題点は示唆されていないと考える。しかし、経口製剤の海外薬物動態成績では、肝機能障害によりC_{max}及びAUCは増加する可能性があることと報告されていることから (Kirch W et al, *Clin Pharmacokinet*, 13: 110-117, 1987、Hayes PC et al, *Eur Heart J*, 8 (supplement M) : 23-29, 1987)、肝機能障害を合併する本態性高血圧症患者に対する本剤の投与については、経口製剤と同様に注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験では、肝硬変患者等の肝機能障害患者を対象とした検討は行われていない。しかしながら、肝酵素上昇患者を含む臨床試験に組み入れられた患者での検討範囲では、本剤群で経口製剤群と比較して特に問題が生じるとの結果は得られておらず、また本薬の主消失経路が腎排泄であることを考慮すると、現時点では、重篤な肝障害のある患者を慎重投与として注意喚起を行うという申請者の方針は妥当である。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、使用成績調査として、観察期間 12 週、1500 例の情報収集を計画し、徐脈、房室ブロック、適用部位の有害事象、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について情報収集する予定とした。さらに、長期投与の安全性について情報収集するため、観察期間 1 年間、300 例の特定使用成績調査を計画している。

機構は、申請者が示した製造販売後調査の案は概ね妥当と考えるが、腎機能障害、肝機能障害を有する患者及び高齢者 (特に 75 歳以上の高齢者) の成績は限られていたことから、これらの患者集団における本剤長期投与時の安全性についても情報収集する必要があると考える。製造販売後調査の詳細については、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

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機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-04、5.3.5.4-04、5.3.5.2-05) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料から、高血圧症患者 (軽症～中等症) における本剤の降圧効果は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。

本剤は、貼付剤という特徴を有する、新たな高血圧治療の選択肢を提供するものであり、高血圧治療においてβ遮断薬を必要とし、特に経口製剤服用困難な患者には有益であると考え。効能・効果、用法・用量及び腎機能障害患者に対する注意喚起については、さらに検討が必要であると考え。な

お、血圧低下及び徐脈に関連する有害事象、並びに適用部位の有害事象の発現状況、肝機能障害、腎機能障害を有する患者及び高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）における安全性及び有効性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 4 月 12 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ビソノテープ 4 mg、同テープ 8 mg
[一 般 名] ビソプロロール
[申 請 者 名] トーアエイヨー株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 2 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 効能・効果について

本剤の臨床試験で対象となったⅠ度高血圧とⅡ度高血圧の血圧値を情報提供した上で、本剤の効能・効果は経口製剤と同様の「本態性高血圧症（軽症～中等症）」とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、経口製剤は高血圧症以外の効能・効果（狭心症、慢性心不全等）も有するのに対し、本剤の効能・効果は本態性高血圧症のみであることを情報提供する必要があるとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、申請時効能・効果を修正し、経口製剤と一部効能・効果が異なることを医療関係者向け資材等を用いて適切に情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、効能・効果を修正した上で、適切に情報提供すると回答した。

2. 安全性について

(1) 適用部位の皮膚反応及び刺激関連有害事象について

臨床試験で認められた本剤の適用部位の有害事象は許容可能であり、また、添付文書において、適用部位の有害事象に関する注意喚起を行うとの申請者の対応は妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 腎機能障害患者への投与について

腎機能障害患者においては、本剤投与時に血中濃度が上昇することが示されており、血中濃度の増加により、徐脈の発現リスク等が高まる可能性は否定できないことから、腎機能障害患者を慎重投与とし、腎機能障害患者では 1 日 1 回 4 mg から投与を開始することを考慮することを注意喚起することが望ましいとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、機構は、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に腎機能障害患者における用量調節を記載することを提案し、機構の提案は専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、「腎機能障害のある患者」を慎重投与とするよう申請者に求め、申請者

は適切に対応した。

3. 用法・用量について

申請時用法・用量における、本剤 4 及び 8 mg の位置付け及び貼付部位は妥当であり、その上で貼り替え時期を用法・用量に明記する必要があると判断した機構の判断は、専門委員に支持された。また、上記 2. (2) の議論も踏まえ、機構は、「用法・用量」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」を、以下のようにすることが妥当と判断した。また、専門委員より、本剤 8 mg の降圧効果が経口製剤 5 mg とほぼ同様であることが臨床現場にわかりやすく伝わるようにすべきとの意見が出された。機構はその旨情報提供することを求め、申請者は、経口製剤を対照薬とした 311 試験の結果を製品情報概要等に記載し、情報提供すると回答した。

[用法・用量]

通常、成人にはピソプロロールとして 8 mg 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 4 mg から投与を開始し、1 日最大投与量は 8 mg 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、 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) 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 1 日 1 回 4 mg より投与を開始することを考慮すること。 [「薬物動態」の項参照]

(下線部：申請時からの追記部分)

4. 製造販売後調査等について

申請者の示した製造販売後調査における情報収集の内容は概ね妥当であるとの機構の判断、並びに、腎機能障害、肝機能障害を有する患者及び高齢者（特に 75 歳以上の高齢者）における本剤長期投与時の安全性についても情報収集する必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員より、臨床試験では高齢者等の夜間の徐脈性不整脈の発現が懸念される集団でのデータが限られていたこと、本剤は術中・術後の血圧管理といった、経口降圧剤が投与困難な一定の期間だけ使用されるという用途も想定されることから、夜間の徐脈性不整脈の発現状況、及び本剤から他の経口降圧剤への切り替えが行われた場合の情報についても検討項目に加えることが望ましいとの意見が出された。

以上を踏まえ、機構は、上記の情報が適切に収集できるような実施計画とするよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。不整脈が発現した症例については、発現時刻及び心電図所見を記載できるような調査票を作成し、徐脈性不整脈の発現状況を把握できるようにするとともに、患者背景として不整脈の有無（ありの場合は不整脈の名称）が適切に情報収集できるようにする。また、本剤から他の経口降圧剤への切り替え時の情報については、切り替えに至った理由に加え、切り替え直後（数日間）の安全性及び有効性の情報も、入院患者等の収集可能な症例から収集できるようにする。

機構は、製造販売後調査の実実施計画書等の細部にわたる検討は今後必要であると考えているが、製造

販売後調査等計画案については概ね妥当と判断した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
13	36	真皮の線維化等 (イヌ)	真皮の線維化 (イヌ) 等

Ⅳ. 総合評価

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、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は劇薬及び毒薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 本態性高血圧症 (軽症～中等症)

[用法・用量] 通常、成人にはビソプロロールとして 8 mg 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 4 mg から投与を開始し、1 日最大投与量は 8 mg とする。