

審査報告書

平成 25 年 4 月 25 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]	メインテート錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名]	ビソプロロールフマル酸塩
[申 請 者]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中、ビソプロロールフマル酸塩として 2.5 mg 又は 5 mg 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]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 4 月 25 日

[販 売 名] メインテート錠 2.5 mg、同錠 5 mg

[一 般 名] ビソプロロールフマル酸塩

[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 9 月 10 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、メインテート錠 2.5 mg 及び同錠 5 mg の頻脈性心房細動における有効性は示され、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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、メインテート錠 2.5 mg 及び同錠 5 mg について、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）

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

頻脈性心房細動

（下線部今回追加）

[用法・用量] 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。

3. 頻脈性心房細動

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 2.5 mg 経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 5 mg に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 1 回 5 mg を超えないこと。

（下線部今回追加）

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	メインテート錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[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]	平成 24 年 9 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中、ビソプロロールフマル酸塩として 2.5 mg 又は 5 mg 含有する素錠
[申請時効能・効果]	本態性高血圧症（軽症～中等症） 狭心症 心室性期外収縮 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 <u>慢性（持続性・永続性）心房細動における心拍数の調節</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	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。 3. <u>心房細動における心拍数の調節</u> <u>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 2.5 mg 経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 5 mg に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部今回追加)

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。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「品質に関する資料」、並びに「非臨床に関する資料」のうち、毒性に関する資料及び効力を裏付ける試験以外の薬理作用に関する資料は提出されていない。また、本薬の慢性心房細動における心拍数低下効果は、初回申請資料として提出された効力を裏付ける試験の成績から説明できること、今回の申請時用法・用量は既承認効能・効果に係る用法・用量の範囲内であることから、「非臨床に関する資料」のうち、効力を裏付ける試験及び薬物動態に関する新たな資料も提出されていない。

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 Merck KGaA 社が開発した β_1 選択的なアドレナリン受容体 β 遮断薬であり、内因性交感神経刺激作用を示さない。本邦においては、田辺製薬株式会社（現：田辺三菱製薬株式会社）が 1982 年より開発を開始し、1990 年 9 月に「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・効果で承認され、2011 年 5 月に「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・効果が追加承認された。

海外では、本薬は、高血圧症及び狭心症を効能・効果として、1986 年にドイツで承認されて以降、2013 年 3 月現在、100 以上の国又は地域で高血圧症及び慢性心不全等の効能・効果で承認されているが、心房細動の効能・効果で承認されている国又は地域はない。

今般、心房細動患者を対象とした国内臨床試験の成績を基に、田辺三菱製薬株式会社により、「慢性（持続性・永続性）心房細動における心拍数の調節」の効能・効果を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、2009 年 3 月に、循環器関連主要学会から、メインテート錠（以下、「本剤」）の心房細動の効能追加に関する要望書が厚生労働省に提出されている。

2. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

（ii）臨床薬理試験の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

（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、国内で実施された第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相試験（治験実施計画書番号：0020-13、添付資料 5.3.5.1-1<20 年 月～20 年 月>）

日本人慢性心房細動患者を対象に、本薬 2.5 mg を 2 週間投与したときの有効性及び安全性を非盲検下で評価する第 1 期と、第 1 期終了時点で本薬 5 mg への増量が必要と判断された被験者（以下、「増量必要例」）に本薬 2.5 mg 又は 5 mg を 2 週間投与したときの有効性及び安全性を二重盲検下で評価する第 2 期からなる臨床試験が、国内の計 22 施設で実施された（目標症例数：第 2 期割付け例として 1 群 20 例、計 40 例）。

主な組入れ基準は、慢性（持続性又は永続性）心房細動と診断されている 20 歳以上 80 歳未満の外来患者とされた。

第 1 期では、本薬 2.5 mg が 1 日 1 回 2 週間投与された。第 1 期終了時に、①12 誘導心電図における安静時心拍数が 80 拍/分以上、②心房細動に伴う自覚症状（動悸、息切れ、胸部不快感）が消失しない、のいずれかに合致し、なおかつ①収縮期血圧が 110 mmHg 以上、②12 誘導心電図における安静時心拍数が 70 拍/分以上、の両方に合致する被験者が、増量必要例とされ、第 2 期に移行した。第 2 期では、本薬 2.5 mg 又は 5 mg が 1 日 1 回 2 週間投与された。なお、第 1 期終了時に増量必要例とされた症例は、第 2 期移行時に「一次登録日¹及び一次登録日前 6 ヶ月以内の β 遮断薬使用の有無」及び「投与前心拍数（二次登録時²の 24 時間ホルター心電図における平均心拍数）」を割付因子とした動的割付により、本薬 2.5 mg 継続投与群又は本薬 5 mg 投与群にランダム化された。

二次登録された 78 例全例に第 1 期治験薬が投与され、かつ二次登録後から第 1 期終了までの間に安全性データが得られたため、78 例が第 1 期の安全性解析対象とされた。また、第 1 期の安全性解析対象のうち、慢性（持続性又は永続性）心房細動と診断され、かつ二次登録後から第 1 期終了までの間に有効性データが得られた 75 例が Full analysis set（以下、「FAS」）1 とされ、第 1 期の有効性の主要な解析対象とされた。第 1 期の試験中止例は 5 例であり、中止理由は、本治験の対象として明らかに不適格であることが判明（4 例）、被験者からの中止の申入れ（1 例）であった。

第 1 期終了時に増量必要例と判定され、ランダム化された 48 例（2.5 mg 継続投与群：24 例、5 mg 投与群：24 例）全例に第 2 期治験薬が投与され、かつランダム化後の安全性データが得られたため、48 例が治療期間（第 1 期及び第 2 期）の安全性解析対象とされた。また、48 例全例においてランダム化後の有効性データが得られたため、48 例が FAS 2 とされ、治療期間（第 1 期及び第 2 期）の有効性の主要な解析対象とされた。なお、一次登録日及び一次登録日前 6 ヶ月以内に β 遮断薬使用が「無」であった被験者は、FAS 1 では 58 例、FAS 2 では 38 例であった。

有効性について、第 1 期治験薬投与開始前（二次登録時）からの 24 時間ホルター心電図による平均心拍数の変化量が主要評価項目とされた。FAS 1 の第 1 期（2.5 mg 投与）における 24 時間ホルター心電図による平均心拍数は、第 1 期治験薬投与開始前が 94.6 ± 14.0 （平均値 ± 標準偏差、以下同様）拍/分、第 1 期終了時が 82.4 ± 12.4 拍/分であり、投与開始前から第 1 期終了時までに 12.2 ± 9.1 拍/分の有意な低下がみられた（paired t 検定、 $p < 0.001$ ）。FAS 2 の 5 mg 投与群の平均心拍数は、第 1 期治験薬投与開始前が 99.8 ± 16.8 拍/分、第 2 期終了時が 82.5 ± 10.7 拍/分であり、第 1 期治験薬投与開始前から第 2 期終了時までに 17.3 ± 12.9 拍/分の有意な低下がみられた（paired t

¹前観察期間 1 日目

²前観察期間最終日

検定、 $p<0.001$)。FAS 2 の 2.5 mg 継続投与群の平均心拍数は、第 1 期治験薬投与開始前が 97.9 ± 12.9 拍/分、第 2 期終了時が 86.5 ± 11.2 拍/分であり、第 1 期治験薬投与開始前から第 2 期終了時までには 11.4 ± 7.4 拍/分の有意な低下がみられた (paired t 検定、 $p<0.001$)。FAS 2 の 2.5 mg 継続投与群と 5 mg 投与群の平均心拍数の変化量の群間差 (5 mg 投与群－2.5 mg 継続投与群) の推定値³ (95% 信頼区間) は -5.0 (-9.5～-0.4) 拍/分であった。

また、12 誘導心電図における安静時心拍数及び目標心拍数 (80 拍/分未満) 到達率が副次評価項目とされた。FAS 1 の第 1 期 (2.5 mg 投与) における安静時心拍数について、第 1 期治験薬投与開始前 (二次登録時) から第 1 期終了時までには 12.8 ± 10.0 拍/分の低下が認められた。FAS 2 の治療期間 (第 1 期及び第 2 期) における安静時心拍数について、第 1 期治験薬投与開始前 (二次登録時) から第 2 期終了時までには、2.5 mg 継続投与群で 14.3 ± 7.2 拍/分、5 mg 投与群で 17.4 ± 14.3 拍/分の低下が認められた。FAS 1 の第 1 期 (2.5 mg 投与) 終了時における安静時心拍数の目標心拍数 (80 拍/分未満) 到達率は 44.6% (33/74 例) であった。FAS 2 の第 2 期終了時における安静時心拍数の目標心拍数到達率は、2.5 mg 継続投与群 41.7% (10/24 例)、5 mg 投与群 50.0% (12/24 例) であった。FAS 2 の第 1 期終了時に目標心拍数に到達していなかった被験者のうち、第 2 期終了時に目標心拍数に到達した被験者の割合は、2.5 mg 継続投与群 27.8% (5/18 例)、5 mg 投与群 47.4% (9/19 例) であった。

安全性について、第 1 期に認められた有害事象の発現割合は 19.2% (15/78 例) であった。有害事象の内訳は、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、肝機能検査異常各 2 例、鼻咽頭炎、咽頭炎、体位性めまい、高血圧、腹部不快感、口内炎、変形性脊椎症、頻尿、尿中血陽性、体重増加、尿中蛋白陽性各 1 例であった。

第 2 期に認められた有害事象の発現割合は、2.5 mg 継続投与群 29.2% (7/24 例)、5 mg 投与群 20.8% (5/24 例) であった。有害事象の内訳は、2.5 mg 継続投与群では、鼻咽頭炎、肝機能検査異常各 2 例、尿路感染、浮動性めまい、頭痛各 1 例、5 mg 投与群では、鼻咽頭炎 2 例、心室性期外収縮、接触性皮膚炎、尿中ウロビリノーゲン増加各 1 例であった。

治療期間 (第 1 期及び第 2 期) 終了後の追跡期間も含め、治験期間中に重篤な有害事象、中止に至る原因となった有害事象及び死亡は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、心房細動において心拍数を調節する目的で行われる既存の治療法 (本薬以外の β 遮断薬、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬) との使い分け及びそれらとの併用も含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内の心房細動治療に関するガイドラインである心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2008 年改訂版) (Circ J, 72(suppl.IV):1581-638, 2008) 及び不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009 年改訂版) (2008 年度合同研究班報告、合同研究班参加学会：日本循環器学会、日本小児循環器学会、日本心臓病学会、日本心電学会、日本不整脈学会) において、心房細動患者の心機能良好例では、心拍数調節治療薬として β 遮断薬、カルシウム拮抗薬を優先し、ジギタリス製剤は β 遮断薬やカルシウム拮抗薬だけでは効果が不十分

³ 「投与群」及び「一次登録日及び一次登録日前 6 ヶ月以内の β 遮断薬使用の有無」を要因とし、「第 1 期治験薬投与前心拍数 (二次登録時の 24 時間ホルター心電図における平均心拍数)」を共変量とした共分散分析より求めた。

な場合に併用すべきとされている。また、心機能低下例では、ジギタリス製剤の選択が薦められるが、慢性心不全で代償的にカテコラミンが増加している患者では、少量の β 遮断薬を漸増することも有用であるとされている。国内心房細動患者を対象として洞調律維持治療薬と心拍数調節治療薬の有効性を比較した臨床試験である J-RHYTHM 試験 (*Circ J*, 73(2):242-8, 2009) における心拍数調節治療薬としての β 遮断薬、ジギタリス製剤及びカルシウム拮抗薬の処方率は、発作性心房細動では、51.5、19.1 及び 26.5%、持続性心房細動では、31.0、42.9 及び 22.6%であった (*Circ J*, 72(suppl.IV):1581-638, 2008)。また、国内循環器専門医を対象として実施された心房細動治療指針に関するアンケート調査(1,238 名回答)(新博次. *Prog. Med*, 28(6):1577-92, 2008) では、心不全を伴わない心房細動患者における心拍数調節治療薬の使用割合は、 β 遮断薬が 52.5%、ジギタリス製剤が 21.2%、カルシウム拮抗薬が 24.6%であった。以上より、本邦の心房細動治療において β 遮断薬は高頻度で使用されていると考える。

海外で実施された、心房細動患者を対象として心拍数調節治療と洞調律維持治療の有効性を比較した大規模臨床試験である AFFIRM 試験 (*N Engl J Med*, 347(23):1825-33, 2002) について、心拍数調節治療薬の心拍数低下効果と治療薬継続率を検討したサブ解析 (Olshansky B et al. *J Am Coll Cardiol*, 43(7):1201-8, 2004) によると、 β 遮断薬では、安静時、運動時ともに「Adequate Ventricular Rate Control」への到達率が高く、ジゴキシン及びカルシウム拮抗薬との併用で同到達率がさらに高かった。また、治療薬継続率は β 遮断薬が最も高く、ジゴキシンやカルシウム拮抗薬から変更された治療薬の割合も β 遮断薬が最も高かった。AFFIRM 試験の別のサブ解析 (Whitbeck MG et al. *Eur Heart J*, 2012 [Epub ahead of print].) によると、心不全の有無や性別にかかわらず、ジゴキシンが心房細動患者の総死亡率の有意な上昇に関与したと報告されている。さらに、AFFIRM 試験における β 遮断薬、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗薬及びそれらの併用による心拍数低下効果を後向きに検討した結果 (Hilliard AA et al. *Am J Cardiol*, 102(6):704-8, 2008) によると、 β 遮断薬では、ジギタリス製剤やカルシウム拮抗薬に比べて、安静時の十分な心拍数低下効果(60~80 拍/分)が得られる割合が高かった。また、 β 遮断薬を含む併用療法では、 β 遮断薬を含まない併用療法に比べて、安静時、運動時ともに十分な心拍数低下効果(運動時: 90~115 拍/分)が得られる割合が高かった。

以上を踏まえると、 β 遮断薬は心房細動患者における心拍数調節治療薬の第一選択薬になり得ると考えられ、運動時等、 β 遮断薬単独では心拍数低下効果が十分に得られない場合には他剤との併用も検討する余地があるものとする。

心房細動中の心室レートは、基本的に房室結節の不応期によって規定されるが、 β 遮断薬は房室結節の β_1 受容体に作用し心室への興奮伝導を抑制することによって、心拍数を低下させる。特に本薬は、 β_1 受容体への選択性が高く内因性交感神経刺激作用がないという、心房細動治療薬として好ましい特徴を有していると考ええる。本邦では「頻脈性不整脈」等の効能・効果により心房細動に処方されている、古い世代の β 遮断薬がある。しかしながら、これらの β 遮断薬は短時間作用型あるいは β_1 非選択型であることから、いずれも心房細動治療薬としての使用頻度は低く、本邦の臨床現場においては、服薬コンプライアンスに優れる長時間作用型の β 遮断薬である本薬、カルベジロール及びアテノロールの3剤が、適応外ではあるものの汎用されているのが現状である。国内循環器専門医を対象として実施した心房細動治療指針に関するアンケート調査によると、心不全を伴わない心房細動患者に心拍数調節治療薬として使用されている β 遮断薬のうち、本薬、カルベジロール及びアテノロールが占める割合は、31.6、31.8 及び

25.5%であった。また、2011 年の国内処方統計（田辺三菱製薬株式会社社内資料；IMS 処方統計（2011 年 1 月～12 月））によると、心房細動の治療目的で処方された β 遮断薬のうち、本薬の占める割合は約 36%であった。

以上のことから、本薬は心拍数調節治療薬として、心機能の低下の有無にかかわらず、心房細動治療において幅広く有益に使用できる β 遮断薬の一つであると考ええる。

機構は、以下のように考える。心房細動患者の心拍数調節に関する β 遮断薬の有用性は、国内外で確立している。現時点では本邦で心房細動の適応を有していない長時間作用型の β 遮断薬（1 日 1 回投与が可能）である本薬、カルベジロール及びアテノロールが、臨床現場では心房細動患者に対して広く使用されていること、並びに国内第Ⅲ相試験において、本薬が日本人心房細動患者の心拍数を低下させる効果が確認されたこと及び安全性に関する特別な懸念が認められなかったこと（「2. (iii) <審査の概略> (3) 国内第Ⅲ相試験における用法・用量及び有効性について」及び「2. (iii) <審査の概略> (4) 国内第Ⅲ相試験における安全性について」の項参照）から、本薬が心房細動患者の心拍数を調節する β 遮断薬の一つという位置付けで臨床現場に提供されることには意義がある。本薬と、心房細動患者の心拍数を調節する目的で投与される既存の治療薬（他の β 遮断薬、ジギタリス製剤、カルシウム拮抗剤等）との使い分け及びそれらとの併用に関しては、有効性及び安全性を直接比較した臨床試験、あるいは併用での有効性及び安全性を検討した臨床試験が実施されていないものの、それぞれの薬剤の作用機序や特徴は概ね明らかになっていることから、それぞれの薬剤の有効性及び安全性のプロファイルや心房細動治療（薬物）ガイドライン（2008 年改訂版）等を踏まえて、患者毎に合併症等の患者背景を考慮しながら、本薬と既存の治療薬を含む心房細動治療薬の中からいずれの薬剤を選択すべきか検討する必要がある。

（2）国内第Ⅲ相試験の試験デザイン及び申請データパッケージの妥当性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて、以下のように説明した。心房細動の心室レートを規定する房室結節をターゲットとし、活動時の徐脈作用の強い β 遮断薬に代表される心拍数調節治療は、国内外の心房細動治療に関するガイドライン（心房細動治療（薬物）ガイドライン、ACC/AHA/ESC ガイドライン（*J Am Coll Cardiol*, 48(4):854-906, 2006）及び European Society Cardiology の心房細動治療ガイドライン（*Eur Heart J*, (19):2369-429, 2010）（以下、「ESC ガイドライン」））において、特に心機能良好な持続性及び永続性心房細動患者に対して推奨されている。したがって、国内第Ⅲ相試験の対象患者を、安静時心拍数が 80 拍/分以上の日本人慢性（持続性・永続性）心房細動患者とした。また、心房細動患者に本薬を投与した際の心拍数低下効果を検討した国内臨床研究（石黒晴久ら、*臨床医薬*, 26(12):911-9, 2010）において、本薬 2.5 及び 5 mg/日を約 2～4 週間投与した際の心拍数変化量が -9.3 ± 10.7 及び -15.8 ± 14.4 拍/分であったこと、国内処方統計（田辺三菱製薬株式会社社内資料；IMS 処方統計（2009 年 1 月～12 月）及び JMDC 処方統計（2009 年 3 月～2010 年 2 月））において、心房細動患者に対する本薬の投与量は主に 2.5 及び 5 mg/日であったことから、国内第Ⅲ相試験における本薬の検討用量は 2.5 及び 5 mg/日とした。さらに、上記の国内臨床研究や国内処方統計等から、本薬 2.5 mg/日で十分な心拍数低下効果が得られる患者が一定数存在し、2.5 mg/日で効果が不十分な患者では増量することにより更なる効果が期待できることが想定された。そこで、国内第Ⅲ相試験の

第1期では、本薬 2.5 mg/日の有効性を検討し、第2期では、第1期で十分な心拍数低下効果が得られなかった被験者又は自覚症状が消失しなかった被験者（増量必要例）を 2.5 mg/日を継続する群と 5 mg/日に増量する群に分け、それぞれの有効性を比較検討するデザインとした。第2期への移行基準（増量必要例の判断基準）は、有効性及び安全性の観点から安静時心拍数が 80 拍/分以上あるいは心房細動に伴う自覚症状が消失しない患者で、収縮期血圧が 110 mmHg 以上かつ安静時心拍数が 70 拍/分以上の場合と設定した。国内臨床研究及び本剤の既承認適応症の使用成績調査において、心房細動患者に対して本薬 2.5 又は 5 mg/日を 2 週間投与することにより、十分な心拍数低下効果が得られていたことから、第1期及び第2期の評価期間はいずれも 2 週間とした。また、有効性主要評価項目は心拍数の変化量とし、日常生活活動を反映した心拍数変動について、客観的かつ精度の高い薬効評価が可能と考えられる 24 時間ホルター心電図を用いて評価した。

また、申請者は、申請データパッケージについて、以下のように説明した。本薬の心房細動患者における心拍数低下効果は、国内外の治療ガイドライン、国際的な教科書、国内外の臨床試験、国内臨床報告（使用成績調査及び国内臨床研究報告）等で既に示されていると判断し、国内第Ⅲ相試験では、本薬を 5 mg に増量した群の心拍数の変化量（絶対値）が 2.5 mg を継続した群の心拍数の変化量（絶対値）を点推定値で上回ることをもって、用量間の有効性の関係を確認することとした。本薬を長期間投与した際の心拍数低下効果については、本剤の既承認適応症の使用成績調査において収集された心房細動合併例のデータ及び心房細動患者で合併率が高いとされている高血圧症患者を対象に実施された国内長期投与試験、臨床研究等のデータから検討したところ、本薬 2.5 mg/日又は 5 mg/日の投与により、心拍数低下効果が持続することが確認された。本剤は、心房細動患者に合併率が高い高血圧症を含む既承認適応症において、多くの日本人患者に対して 20 年以上にわたり広く使用されており、既承認適応症での長期投与の成績や使用成績調査における心房細動合併例の安全性データより、本邦における心房細動患者に対する本薬の汎用量（2.5 mg/日又は 5 mg/日）での長期投与時の安全性に問題はないものとする。

以上より、本申請では、国内第Ⅲ相試験の成績のみを評価資料とした。また、国内外の治療ガイドライン、国際的な教科書、国内外の臨床試験、本薬の国内臨床報告（使用成績調査及び国内臨床研究報告）等を参考資料とした。

機構は、以下のように考える。国内外の治療ガイドライン、国際的な教科書、国内外の臨床試験、国内臨床報告（使用成績調査及び国内臨床研究報告）等から、既に本薬の心房細動患者における心拍数低下効果は示されていると考えられる一方で、本薬を含む β 遮断薬の至適用量には国内外差があることを踏まえ、今回の開発において、国内第Ⅲ相試験を日本人心房細動患者に対する本薬の汎用量である 2.5 mg/日及び 5 mg/日を投与したときの用量間の有効性の関係を確認する目的で計画したことは、受入れ可能である。また、国内臨床研究報告等から、国内第Ⅲ相試験における評価期間を設定した考え方は受入れ可能である。国内第Ⅲ相試験の対象患者を安静時心拍数が 80 拍/分以上の心房細動患者としたことについては、以下のように考える。海外の大規模臨床試験の結果等より心房細動患者に対する心拍数調節治療の有用性が認められている。海外の永続性心房細動患者を対象とした RACE II 試験（*N Engl J Med*, 362(15):1363-73, 2010）で、心血管死等を含む複合評価項目の発現率について、「安静時心拍数 110 拍/分未満を

目標とした心拍数調節治療」の「80 拍/分未満を目標とした治療」に対する非劣性が示され、ESC ガイドライン及び 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update (*J Am Coll Cardiol*, 57(2):223-42, 2011) での心拍数調節治療の目標心拍数について、安静時心拍数 60～80 拍/分とされていた以前の ACC/AHA/ESC ガイドラインでの目標から、症例によっては 110 拍/分未満とすることが推奨される変更がなされた。このように、心房細動患者における心拍数の治療目標値についてはいまだ議論があるものの、RACE II 試験は、限られた患者背景に基づいた結果であり、日本人心房細動患者全般に対する心拍数調節治療における目標心拍数設定の根拠となり得るのか不明であること、国内の心房細動治療（薬物）ガイドラインにおいて、心房細動中の心拍数を安静時は 60～80 拍/分に低下させることが必要である旨記載されていること、緩やかな心拍数調節治療の際の左室機能への長期的な影響は不明であること、ESC ガイドラインでも、症状が持続する場合等は 80 拍/分未満を目標とする旨の記載があること等から、国内第Ⅲ相試験の対象患者を安静時心拍数が 80 拍/分以上の心房細動患者としたことは受入れ可能である。第 2 期への移行基準については、有効性及び安全性の観点から増量の適切性を判断することが可能と考えられる基準であることから、受入れ可能である。有効性主要評価項目を 24 時間ホルター心電図による平均心拍数の変化量としたことについては、当該評価は日常生活活動を反映した心拍数変動について客観的かつ精度の高い薬効評価が可能と考えられるとの申請者の説明は受入れ可能であること、2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update に、心房細動患者に対する心拍数調節治療において安静時心電図のみでなく運動時心電図又は 24 時間ホルター心電図を用いて評価することが有用である旨の記載があることから受入れ可能である。以上より、国内第Ⅲ相試験の試験デザインは妥当であると判断した。

また、国内第Ⅲ相試験における本薬の用法・用量と有効性及び安全性の結果（「2. (iii) < 審査の概略> (3) 国内第Ⅲ相試験における用法・用量及び有効性について」、「2. (iii) < 審査の概略> (4) 国内第Ⅲ相試験における安全性について」の項参照）及び長期投与時の有効性及び安全性に関する申請者の説明（「2. (iii) < 審査の概略> (5) 本薬の長期投与時の有効性及び安全性について」の項参照）を踏まえると、申請データパッケージは妥当であると判断した。

(3) 国内第Ⅲ相試験における本薬の有効性及び用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における本薬の有効性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目とした 24 時間ホルター心電図による平均心拍数の変化量から、慢性心房細動患者において本薬 2.5 mg/日の心拍数低下効果（治験薬投与前（二次登録時）から第 1 期終了時までに 12.2 ± 9.1 拍/分低下）が示され、また、増量必要例において 5 mg/日の更なる心拍数低下効果（治験薬投与前（二次登録時）から第 2 期終了時までに 17.3 ± 12.9 拍/分低下）が示された。12 誘導心電図による安静時心拍数でも、24 時間ホルター心電図による平均心拍数と同程度の心拍数低下効果（本薬 2.5 mg/日投与：治験薬投与前（二次登録時）から第 1 期終了時までに 12.8 ± 10.0 拍/分低下、本薬 5 mg/日投与：治験薬投与前（二次登録時）から第 2 期終了時までに 17.4 ± 14.3 拍/分低下）が示されており、国内臨床研究（石黒晴久ら、*臨床医薬*, 26(12):911-9, 2010) で認められた心拍数低下効果（24 時間ホルター心電図又は 12 誘導心電図（いずれかに統一）による平均心拍数について、本薬 2.5 mg/日 2～4 週間投与時に 9.3 ± 10.7 拍/分低下、本薬 5 mg/日 2～4 週間投与時に 15.8 ± 14.4 拍/分低下）と同程度であった。さらに、被験者

全例及び 5 mg 投与群の被験者のうち本薬 2.5 mg 及び 5 mg 投与前に 12 誘導心電図による安静時心拍数が 80 拍/分以上であった被験者において、本薬 2.5 mg 及び 5 mg 投与後に目標心拍数(80 拍/分未満)に達した被験者が、それぞれ約半数いた。以上より、日本人慢性心房細動患者に対して、本薬を 2.5 mg/日投与又は 2.5 mg/日で効果が不十分な場合に 5 mg/日へ増量することで、十分な心拍数低下効果が期待できると考える。

機構は、国内第Ⅲ相試験における第 1 期終了(割付)時から第 2 期終了時までの各有効性評価項目の結果の推移から想定される、有効性に関する本薬 2.5 mg から 5 mg への増量効果を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。24 時間ホルター心電図による平均心拍数は、第 1 期終了(割付)時で 2.5 mg 継続投与群 87.3±13.3 拍/分、5 mg 投与群 85.1±12.1 拍/分、第 2 期終了時で 2.5 mg 継続投与群 86.5±11.2 拍/分、5 mg 投与群 82.5±10.7 拍/分であり、第 1 期終了(割付)時から第 2 期終了時までの変化量は、2.5 mg 継続投与群-0.8±6.6 拍/分、5 mg 投与群-2.6±6.0 拍/分であった。共分散分析にて求めた変化量の投与群間差(5 mg 投与群-2.5 mg 継続投与群)の推定値[95%信頼区間]は-2.3 [-5.6~0.9] 拍/分であり、5 mg 投与群では、2.5 mg 継続投与群に比べて、より大きな心拍数低下効果が示唆された。また、第 1 期終了(割付)時から第 2 期終了時までの、24 時間ホルター心電図による最大・最小心拍数の推移、12 誘導心電図による安静時心拍数の推移、目標心拍数達成率、患者の印象に関する成績は、いずれも 2.5 mg 継続投与群を 5 mg 投与群が上回る結果であった。以上より、国内第Ⅲ相試験の第 1 期終了(割付)時から第 2 期終了時において、24 時間ホルター心電図による平均心拍数をはじめとする各有効性評価項目で認められた 2.5 mg 継続投与群と 5 mg 投与群の群間差は、総じて慢性心房細動患者に対する本薬の増量効果を示すものと考ええる。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験の第 1 期における本薬 2.5 mg 投与時の有効性について、第 1 期には無作為化した比較対照群が設定されていないことから、FAS 1 における前後比較結果を評価する上では時期効果を考慮する必要がある。主要評価項目である治験薬投与前(二次登録時)から本薬 2.5 mg/日を 2 週間投与した後の 24 時間ホルター心電図による平均心拍数は、94.6±14.0 拍/分から 82.4±12.4 拍/分に有意に低下しており、副次評価項目である安静時心拍数は 94.3±13.7 拍/分から 81.6±13.4 拍/分に低下していた。また、国内第Ⅲ相試験において、FAS 1 のうち 2.5 mg/日を 2 週間投与した後に本薬の増量が不要と判断された症例が 25 例おり、当該患者では 2.5 mg/日で十分な心拍数低下効果が得られたと考えられることから、国内第Ⅲ相試験の成績は本薬 2.5 mg/日投与時の臨床的に意義のある心拍数低下効果を示唆していると考ええる。さらに、2.5 mg/日の投与下で本薬の過剰な心拍数低下効果に起因するような有害事象は認められなかったことから、開始用量を 1 日 1 回 2.5 mg とすることは妥当である。また、国内第Ⅲ相試験の第 2 期において、5 mg 投与群では、2.5 mg 継続投与群に比し、より大きな平均心拍数の低下効果が期待される成績が得られており、5 mg 投与群において本薬の過剰な心拍数低下効果に起因するような有害事象は認められていないことから、1 日 1 回 2.5 mg 投与で効果が不十分な場合に、1 日 1 回 5 mg に増量することは妥当である。一方、申請時用法・用量では、年齢、症状により適宜増減する旨規定されているが、本薬 5 mg/日超の安全性は国内第Ⅲ相試験において検討されていないことから、本薬の上限用量は 5 mg/日とすることが適切である。なお、ESC ガイドラインにおいて、心房細動患者の心拍数調節治療に対する本薬の投与量

は1日1回2.5～10 mgと記載されており、上限用量は英国及び仏国における高血圧症患者に対する通常用量10 mgと同用量である。本邦における高血圧症患者に対する本薬の通常用量は5 mgであることから、本邦の心房細動患者に対する上限用量を高血圧症患者に対する通常用量と同量の5 mgとすることは、海外における高血圧症と心房細動に対する本薬の推奨用量の関係との比較からも、妥当であることが示唆されている。

なお、本薬を臨床現場で投与する際には、血圧、心機能、心房細動に伴う自覚症状の程度、治療目標等を含めた患者の背景を考慮して、患者毎に適した心拍数の目標値を設定して本薬の投与量を調節する必要があると考える。

以上より、本剤の心房細動に対する用法・用量は以下のとおりとすることが妥当と考えるが、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。なお、申請時用法・用量における「心房細動における心拍数の調節」との効能・効果に関する表記は、効能・効果を適切に反映したものとする必要がある。

[用法・用量]

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2.5 mg経口投与から開始し、効果が不十分な場合には1日1回5 mgに増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日1回5 mgを超えないこと。

また、心不全合併患者については、本剤の投与初期及び増量時に心不全症状が悪化する場合があることから、心不全増悪リスクに留意する必要があるとあり、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、慢性心不全を合併する患者では、慢性心不全の用法・用量に従うよう注意喚起する申請者案は妥当と考える。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

2. 慢性心不全を合併する本態性高血圧症、狭心症の患者、心室性期外収縮又は心房細動のある患者では、慢性心不全の用法・用量に従うこと。

(下線部今回追記・変更箇所)

(4) 国内第Ⅲ相試験における本薬の安全性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における本薬の安全性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験において、2.5 mg投与開始時及び5 mg増量時のいずれにおいても、β遮断薬投与時に懸念される臨床上問題となるような過度な血圧の低下や徐脈等は認められなかった。また、臨床的に問題となる臨床検査値の変動も認められず、本剤の添付文書で新たに注意すべき項目はなかった。国内第Ⅲ相試験における本薬の安全性について、「一次登録日及び一次登録日前6ヵ月以内のβ遮断薬使用」の有無により比較したが、第1期、第2期及び治療期間（第1期及び第2期）のいずれにおいても、有害事象の発現頻度や内容は「一次登録日及び一次登録日前6ヵ月以内のβ遮断薬使用」の有無により違いはなかった。国内第Ⅲ相試験では、本剤の既承認効能・効果「本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮、慢性心不全」に関する臨床試験や使用成績調査等で認められ、既に添付文書にて注意喚起されている安全性上の問題以外に、慢性心房細動患者に本薬を投与することによる新たな安全性上の問題は認められな

かった。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験において、過度の血圧低下、徐脈等は認められなかったものの、本薬の薬理作用や、使用成績調査等において徐脈及び洞停止が認められていること（「2. (iii) <審査の概略> (5) 本薬の長期投与時の有効性及び安全性について」の項参照）を考慮すると、臨床現場での使用に際し、定期的に、24時間ホルター心電図等で評価することにより、過度の徐脈又は洞停止等の出現に注意を払う必要がある。したがって、副作用の発現状況により本剤の減量又は投与中止等の措置を行うべきであること及び心機能検査を定期的に行う必要があること等を記載した本剤の現行の添付文書の注意喚起は適切と考える。また、心不全合併患者においては、本剤の投与初期及び増量時に心不全増悪のリスクがあることに留意する必要があるため、心不全を合併する心房細動患者に本剤を投与する際に、心不全の症状を悪化させる可能性がある点を添付文書において注意喚起することが望ましい。

以上を踏まえ、機構は、添付文書において適切な注意喚起を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の「重要な基本的注意」の項において、「心不全を合併する心房細動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ので、心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。」と注意喚起する旨回答した。

機構は、申請者の回答を了承した。

(5) 本薬の長期投与時の有効性及び安全性について

機構は、心房細動患者に本薬を長期投与したときの安全性及び有効性について、これまでに得られている知見等に基づき説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の既承認効能・効果である本態性高血圧症、狭心症及び心室性期外収縮に対する使用成績調査の対象となった 8,818 例のうち、心房細動（上室性不整脈を含む）合併患者 142 例での安全性及び有効性を検討した。本剤の投与期間（平均値（最小値～最大値））は心房細動合併患者全体で 159.3（8～785）日であり、このうち 2.5 mg 投与の患者（24 例）は 90.3（21～408）日、5 mg 投与の患者（111 例）は 175.5（8～785）日、その他の用量（用量変更含む）の患者（7 例）は 138.0（36～338）日であった。副作用は心房細動合併患者全体で 11 例（7.7%）に認められ、内訳は、徐脈 8 例（5.6%）、めまい 2 例（1.4%）、ふらつき 1 例（0.7%）、洞停止 1 例（0.7%）であった（重複 1 例）。洞停止は、5 mg 投与時に発現したが、軽度であり、2.5 mg への減量後に軽快した。副作用の内容、発現頻度等を使用成績調査全体と比較した結果、本邦の心房細動患者における本薬の汎用量（2.5 mg/日又は 5 mg/日）の安全性に問題はないものと考えられた。また、本薬 2.5 及び 5 mg/日の投与開始 2 週間後に得られた心拍数低下効果は、その後、少なくとも 2.5 mg/日投与で 12 週間、5 mg/日投与で 24 週間持続することが確認された。

発作性心房細動患者 136 例に本薬 2.5 又は 5 mg/日（体重及び収縮期血圧値によって調整）を 24 ヶ月間投与したときの安全性及び有効性が検討された国内臨床報告（Ishiguro H et al. *Int Heart J*, 49(3):281-93, 2008）において、本薬の投与を中止した患者の割合は 3.7%（5 例：高度な徐脈 3 例、浮腫 2 例）と低く、安全性に問題はないと考えられた。有効性については、80%（109/136 例）の患者で症状の改善が、76%（103/136 例）の患者で QOL の改善がそれぞれ認められ、62%（84/136 例）の患者で心電図上の発作の消失が認められた。症状の改善が認められた患者では、

12.5±10.5 拍/分の心拍数の低下が認められた。投与開始 3 ヶ月後時点で本薬による改善効果が得られた患者は 83 例であった。このうち効果が持続していた患者は、投与開始 6 ヶ月後時点で 79 例 (95%)、12 ヶ月後時点で 76 例 (92%)、18 ヶ月後時点で 72 例 (87%)、24 ヶ月後時点で 70 例 (84%) であり、本薬のみ投与した患者 (40 例)、抗不整脈薬併用患者 (43 例) ともに、発作性心房細動に対する効果は投与開始 24 ヶ月後にもみられた。

海外で実施された、心房細動患者を対象として心拍数調節治療と洞調律維持治療の有効性を比較した大規模臨床試験である AFFIRM 試験について、心拍数調節治療群に割付けられた 2,027 例における治療薬毎 (β 遮断薬 (ジゴキシン併用含む) : 777 例、カルシウム拮抗薬 (ジゴキシン併用含む) : 631 例、ジゴキシン : 315 例、他) の有効性及び安全性を検討したサブ解析 (Olshansky B et al. *J Am Coll Cardiol*, 43(7):1201-8, 2004) によると (フォローアップ期間 : 3.5±1.3 年)、いずれの薬剤でも良好な忍容性が認められ、重篤な有害事象はほとんど認められなかったことから、長期投与時の安全性に問題はないと考えた。心拍数調節達成率は、試験期間を通して低下しなかったことから、 β 遮断薬をはじめとする心拍数調節治療薬の心拍数低下効果は長期間持続すると考えた。なお、治療継続率は、カルシウム拮抗薬及びジゴキシンに比べ β 遮断薬で高い割合で推移した。

日本人慢性心不全患者を対象に、プラセボに対する本薬の有効性を検討する目的で申請者が実施した MAIN-CHF 試験の被験者 200 例のうち、心房細動を合併していた 36 例 (本薬群、プラセボ群各 18 例) のサブ解析の結果から本薬の安全性及び有効性を検討した。0.625 mg/日を本薬の開始用量とし、1.25 mg/日、2.5 mg/日、5 mg/日の順に漸増し、忍容性が認められる最高用量を維持用量とした。治験薬の投与期間 (平均値±標準偏差 (最小値～最大値)) は、本薬群 601.6±236.9 (77～944) 日、プラセボ群 602.6±239.9 (84～920) 日であった。副作用発現率は、本薬群では全患者で 57.0% (57/100 例)、心房細動合併患者で 50.0% (9/18 例) であり、プラセボ群では全患者で 46.0% (46/100 例)、心房細動合併患者で 44.4% (8/18 例) であった。本薬群の心房細動合併患者で 2 例以上に発現した副作用は、倦怠感が 3 例 (16.7%)、心拍数減少、血中クレアチニン増加、赤血球数減少、浮腫、疲労、浮動性めまい、体位性めまい、労作性呼吸困難、肝腫大が各 2 例 (11.1%) であった。本薬群の心房細動合併患者の副作用の内容、発現頻度等を本薬群の全患者及びプラセボ群の心房細動合併患者と比較した結果、安全性に問題はないと考えた。また、本薬群の心拍数低下効果は、少なくとも 70 週間持続することが確認できた。

重度のうっ血性心不全患者 655 例の後向き調査 (Konishi M et al. *Circ J*, 74(6):1127-34, 2010) において、217 例の患者に β 遮断薬が投与され、このうち 110 例にカルベジロールが、107 例に本薬が投与されていた。心房細動合併例 (カルベジロール投与集団 : 40 例、本薬投与集団 : 43 例) では、ベースラインから 18 ヶ月後までの本薬投与集団の心拍数の変化量は -38.5±20.2 拍/分 (ベースライン : 108.2±36.2 拍/分、18 ヶ月後 : 61.5±12.8 拍/分)、カルベジロール投与集団の心拍数の変化量は -27.2±17.5 拍/分 (ベースライン : 96.9±22.0 拍/分、18 ヶ月後 : 72.3±11.8 拍/分) であり、本薬投与集団ではカルベジロール投与集団に比べて有意な心拍数低下効果が得られた。また、生存率、心血管系イベントの非発現率について両集団間で有意差は認められなかったものの、本薬投与集団では、いずれもカルベジロール投与集団に比べて高い割合であった。

以上より、心房細動患者に本薬を長期投与した場合、心拍数低下効果は減弱せず、安全性にも問題はないと考えられる。

機構は、以下のように考える。心房細動患者に本薬を長期投与したときの安全性及び有効性を評価するための臨床試験は実施されていないが、これまでに得られている使用成績調査、国内臨床報告、AFFIRM 試験等の結果からは、長期投与時にも安定した有効性は期待できるものとする。また、本薬の薬理作用や、使用成績調査等において徐脈及び洞停止が認められていることを考慮すると、投与開始時や増量時のみではなく、本剤が安定して長期投与されているときにも洞停止及び過度な徐脈に注意すべきであり、問診による症状の確認及び 24 時間ホルター心電図等による評価を定期的に実施する必要がある。なお、これらの事象については、適切な時期に本剤の減量及び投与中止を行うことにより対応が可能と考えられる。以上より、副作用の発現状況により本剤の減量又は投与中止等の措置を行うこと、心機能検査を定期的に行うこと等を記載した本剤の現行の添付文書の注意喚起は適切なものと判断した。

(6) 効能・効果及び投与対象について

機構は、以下のように考える。本申請にあたり提出された資料より、心房細動患者における本薬の有効性及び安全性が確認されたと判断した。申請者は、安静時心拍数 80 拍/分以上の慢性心房細動患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の成績に基づき、申請時効能・効果を「慢性（持続性・永続性）心房細動における心拍数の調節」としている。しかしながら、発作性心房細動においても頻脈時には心拍数を調節する治療が必要であること、心拍数調節の薬理学的機序は慢性心房細動と発作性心房細動で異なること、ESC ガイドラインにおいて発作性心房細動に対する心拍数調節治療にも本薬の投与が推奨されていることから、本薬による治療対象患者は、頻脈を呈する心房細動患者とすることが妥当と考える。以上より、本剤の効能・効果は「頻脈性心房細動」とすることが適切であると考え、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、以下のように説明した。心房細動の心拍数調節に対する本薬の有用性は多くのエビデンスから示されていること、国内臨床報告（使用成績調査及び国内臨床研究報告）等から長期投与時にも有効性が期待でき、安全性に問題がないと考えられること、国内第Ⅲ相試験の成績から新たな安全性上の問題は認められなかったことから、日本人心房細動患者に本薬を投与したときの有効性及び安全性について、新たに収集が必要となる情報は特にないと考える。したがって、本申請適応症に関する製造販売後調査等の実施は不要と考える。

機構は、本申請適応症について、新たに調査を実施してまで収集すべき情報はないため、製造販売後調査等の実施は不要であるとした申請者の方針は妥当であると判断した。

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（5.3.5.1-1）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、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、本剤の心房細動患者における心拍数の調節に関する有効性は示唆され、想定されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。したがって、本剤は、心房細動の心拍数を調節する治療薬の選択肢の一つとして、臨床現場に提供される意義があるものとする。

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 25 日

I. 申請品目

[販 売 名] メインテート錠 2.5 mg、同錠 5 mg
[一 般 名] ビソプロロールフマル酸塩
[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 9 月 10 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) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、長時間作用型で 1 日 1 回投与が可能な β 遮断薬である本薬が、カルベジロール及びアテノロールと並んで臨床現場では心房細動患者に対して広く使用されていること、国内第Ⅲ相試験において本薬の心拍数低下効果が示唆され、安全性に関する特別な懸念が認められなかったことから、本薬が心房細動患者の心拍数を調節する β 遮断薬の一つという位置付けで臨床現場に提供されることには意義があると判断した。また、本薬を含む心房細動治療薬は、それぞれの薬剤の有効性及び安全性のプロファイルを踏まえて、患者毎に合併症等の患者背景や治療目標を考慮して選択（併用も含む）すべきと判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて

機構は、国内外の治療ガイドライン、国際的な教科書、国内外の臨床試験、国内の臨床報告（使用成績調査及び国内臨床研究報告）等から、既に本薬の心房細動患者における心拍数低下効果は示されていると考えられる一方で、本薬を含む β 遮断薬の至適用量には国内外差があることを踏まえ、今回の開発において、国内第Ⅲ相試験を日本人心房細動患者に対する本薬の汎用量である 2.5 mg/日及び 5 mg/日を投与したときの用量間の有効性を確認する目的で実施したことは、受入れ可能と判断した。

専門委員より、国内第Ⅲ相試験の試験デザインについて、第 1 期を非対照のデザインとし本薬の投与前後の比較に基づき有効性を検討することとした経緯、及び第 2 期での群間比較として点推定値の比較に基づき増量効果を検討することとした経緯、並びに当該試験デザインを受入れ可能と機構が判断した理由をより詳細に説明する必要があるとの意見が出された。

機構は、以下のように説明した。国内外で蓄積された本薬の心拍数低下効果に関する知見と、それらを基にした国内外のガイドラインの記載等を踏まえ、心房細動患者における心拍数低下に関する本薬の有効性は確立されていると考えられたものの、既承認効能・効果では本薬の至適用量に国内外差があることから、国内で汎用されているとされる用法・用量が日本人心房細動患者において

適切であるか確認する必要があるものと考えた。そこで、国内第Ⅲ相試験では、少なくとも本薬 2.5 mg を開始用量とすることの妥当性、並びに本薬 2.5 mg と 5 mg の有効性及び安全性の関係を明らかにし、日本人心房細動患者において「本薬 2.5 mg で開始し、効果不十分な場合は 5 mg に増量する」という用法・用量が適切であるかを確認することが必要と判断した。ただし、本薬を含む長時間作用型の β 遮断薬が既に国内の臨床現場で心房細動患者に広く使用されており、プラセボを投与することや大規模な試験で効果不十分例に低用量を継続投与することが困難な状況であることを考慮する必要があると判断した。以上より、国内第Ⅲ相試験は、本薬 2.5 mg については投与前後の比較により有効性を確認するデザインとし、本薬 2.5 mg と 5 mg の関係については 2.5 mg 投与で効果不十分な集団を対象として 2.5 mg 継続群と 5 mg 増量群の群間比較をしたときに 5 mg 増量群の有効性が 2.5 mg 継続群の有効性を点推定値で上回ることを確認するデザインとし、用法・用量の妥当性を確認するとして申請者の開発方針を受け入れることとした。

以上の経緯も考慮して国内第Ⅲ相試験の試験デザインを受入れ可能とした機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 有効性及び用法・用量について

国内第Ⅲ相試験の第 1 期では、2.5 mg 投与により臨床的に意義のある心拍数低下効果を示唆する成績が得られ、2.5 mg からの増量が不要と判断された症例でも過剰な心拍数低下効果に起因するような有害事象は認められなかったこと、第 2 期では、2.5 mg 継続投与群に比し、5 mg 投与群でより大きな平均心拍数の低下効果が期待される成績が得られ、過剰な心拍数低下効果に起因するような有害事象は認められなかったこと等から、本剤の用法・用量は、「通常、成人にはビソプロロールフルマル酸塩として、1 日 1 回 2.5 mg 経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 5 mg に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 1 回 5 mg を超えないこと。」とすることが適切とした機構の判断は、専門委員により支持された。

(4) 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、過度の血圧低下、徐脈等は認められなかったものの、本薬の薬理作用や、既承認時の使用成績調査等において徐脈及び洞停止が認められていることを考慮すると、本剤の長期使用に際しては、定期的に 24 時間ホルター心電図等による評価を実施し、過度の徐脈又は洞停止等の出現に注意を払う必要があり、副作用の発現状況により本剤の減量又は投与中止等の措置を行うべきであること、心機能検査を定期的に行う必要があること等を記載した現行の添付文書の注意喚起は適切と判断した。また、心不全を合併する心房細動患者では、本剤の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、観察を十分に行う旨を添付文書において注意喚起するとして申請者の対応は妥当と判断した。以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(5) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、国内第Ⅲ相試験の対象は慢性心房細動患者とされたが、発作性心房細動においても頻脈時には心拍数を調節する治療が必要であること、心拍数調節の薬理学的機序は慢性心房細動と発作性心房細動で異なること、ESC ガイドラインにおいて発作性心房細動に対する心拍数調節治療にも本薬の投与が推奨され、国内外で既に発作性心房細動にも本薬が

使用されていること等から、本薬による治療対象患者は、頻脈を呈する心房細動患者とすることが妥当と考え、「頻脈性心房細動」とすることが適切と判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員より、機構の判断に賛成するとの意見も出されたが、心房細動治療（薬物）ガイドラインにおいて、心拍数調節治療の適応に関して「心房細動中の心拍数を安静時は 60～80/分、中等度運動時は 90～115/分に低下させることが必要である。」と記載されているが、一般的に頻脈の定義は心拍数 100 拍/分以上とされていることから、効能・効果を「頻脈性心房細動」とすると、心房細動治療（薬物）ガイドラインの記載と齟齬が生じる可能性があるため、効能・効果は「慢性（持続性・永続性）および発作性心房細動における心拍数の調節」とすることが望ましいとの意見も出された。機構は、既承認のβ遮断薬を含む様々な作用機序の抗不整脈薬では効能・効果に「頻脈性」が用いられており、心房細動等の治療に問題なく使用されている現状と、本邦で本剤が現時点で既に頻脈を呈する心房細動の治療選択肢の一つとされていることを考慮し、本剤の効能・効果も既存の薬剤に準じたものとするのが妥当と考える旨説明し、最終的に本剤の効能・効果を「頻脈性心房細動」とすることが妥当とした機構の判断は、専門委員により支持された。

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。（下線部変更）

頁	行	訂正前	訂正後
12	31	2.5mg 投与開始時	2.5mg 投与時

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。

[効能・効果] 本態性高血圧症
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
頻脈性心房細動

（下線部今回追加）

[用法・用量] 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、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 を超えないこと。

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。

3. 頻脈性心房細動

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 2.5 mg 経口投与から開始し、効果が不十分な場合には 1 日 1 回 5 mg に増量する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は 1 日 1 回 5 mg を超えないこと。

(下線部今回追加)