

## 審査報告書

平成 30 年 11 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販 売 名] ①ビソノテープ 2 mg、②同テープ 4 mg、同テープ 8 mg
- [一 般 名] ビソプロロール
- [申 請 者] トーアエイヨー株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 3 月 28 日
- [剤形・含量] ①1 枚中にビソプロロール 2 mg を含有する貼付剤  
②1 枚中にビソプロロール 4 mg 及び 8 mg を含有する貼付剤
- [申 請 区 分] ①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品  
(再審査期間中のもの)  
②医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品 (再  
審査期間中のもの)

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の頻脈性心房細動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。

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

### [効能又は効果]

- ①頻脈性心房細動
- ②本態性高血圧症 (軽症～中等症)
- 頻脈性心房細動

(下線部追加)

[用法及び用量]

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

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は8mgとする。

②本態性高血圧症（軽症～中等症）

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

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

頻脈性心房細動

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

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は8mgとする。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 30 年 9 月 10 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ①ビソノテープ 2 mg、②同テープ 4 mg、同テープ 8 mg  
[一 般 名] ビソプロロール  
[申 請 者] トーアエイヨー株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 28 日  
[剤形・含量] ①1 枚中にビソプロロール 2 mg を含有する貼付剤  
②1 枚中にビソプロロール 4 mg 及び 8 mg を含有する貼付剤

[申請時の効能・効果]

- ①頻脈性心房細動  
②本態性高血圧症（軽症～中等症）  
頻脈性心房細動

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 8 mg とする。

②本態性高血圧症（軽症～中等症）

通常、成人にはビソプロロールとして 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。

頻脈性心房細動

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

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 8 mg とする。

(下線部追加)

[目 次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 3  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 3  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 4  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 4  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 4  |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 5  |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 6  |
| 8. 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 .....         | 16 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....                          | 16 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、内因性交感神経刺激作用（ISA）を有さない選択的  $\beta_1$  遮断薬である。本薬を有効成分とする経皮吸収型製剤である本剤の開発は [ ] 年から申請者及び日東電工株式会社により行われ、本剤 4 mg 及び 8 mg が 2013 年 6 月に「本態性高血圧症（軽症～中等症）」の効能・効果で承認された。海外では、2018 年 3 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。なお、本邦では、1990 年に本薬フマル酸塩を有効成分とする経口製剤の 2.5 及び 5 mg 錠が「本態性高血圧症（軽症～中等症）、狭心症、心室性期外収縮」を効能・効果として承認され、2011 年に同経口製剤の 0.625、2.5 及び 5 mg 錠が「虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全」、2013 年に同経口製剤の 2.5 及び 5 mg 錠が「頻脈性心房細動」に係る効能・効果で追加承認されている。

心房細動における心拍数調節治療の指針として、副伝導路のない持続性又は永続性心房細動への  $\beta$  遮断薬の投与が示されていること（心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版））、経口投与が不向きな状態にある患者への適用が容易になるという点で臨床的意義があると考えたこと等から、今般、国内臨床試験成績に基づき、「頻脈性心房細動」に係る効能・効果及び用法・用量の追加に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請、並びに頻脈性心房細動における減量用量に対応する本剤 2 mg の剤形追加に関する医薬品製造販売承認申請が行われた。なお、製剤の改良を目的とした本剤 4 mg 及び 8 mg の処方変更に関する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請も合わせて行われた。

なお、以下の記載においては、特に断りのない限り、「経口製剤」は本薬フマル酸塩を有効成分とする経口製剤を示す。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本剤 4 及び 8 mg については、処方変更に関する品質及び生物学的同等性に係る資料も提出されている。また、本剤 2 mg については、剤形追加に係る医薬品として申請されており、品質に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において処方変更及び剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、それぞれの製剤の品質に大きな問題は認められなかった。

### 2.R 機構における審査の概略

#### 2.R.1 [ ] について

製剤には、[ ] であるアクリル酸 2-エチルヘキシル・1-ビニル-2-ピロリドン・*N*-(2-ヒドロキシエチル)アクリルアミド共重合体溶液及び [ ] が含有されている。

##### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、いずれの新添加剤についても、規格及び試験方法並びに安定性に問題はないと判断した。

##### 2.R.1.2 安全性について

機構は、いずれの新添加剤についても、提出された資料から製剤中の使用量で安全性に特段の問題はないものと判断した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

#### 3.R 機構における審査の概略

##### 3.R.1 効力を裏付ける試験について

申請者は、本剤の効力を裏付ける薬理作用について、以下のように説明した。本薬フマル酸塩を有効成分とする経口製剤は、頻脈性心房細動の治療において  $\beta_1$  受容体の遮断による心拍数低下を目的として広く使用されている（心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版））。本剤の初回承認申請時に実施した効力を裏付ける試験（「ビソノテープ 4 mg、同テープ 8 mg」審査報告書（平成 25 年 4 月 12 日）参照）では、本薬と本薬フマル酸塩の  $\beta_1$  受容体に対する親和性に大きな差はない（ヒト  $\beta_1$  受容体へのリガンド結合に対する  $K_i$  は、本薬 45.1 nmol/L、本薬フマル酸塩 33.0 nmol/L）ことが確認されており、ラット及びイヌを用いて本薬の経皮投与（塗布又は本剤貼付）と本薬フマル酸塩の経口投与による血行動態への影響を検討した結果、本薬の経皮投与、本薬フマル酸塩の経口投与ともに対照群（経皮投与はコーン油塗布又は本剤プラセボ貼付、経口投与は蒸留水投与）と比較して心拍数が低下した。以上より、本剤は頻脈性心房細動患者に対して経口製剤と同様に心拍数低下作用が期待できると判断した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本剤の心拍数低下作用は評価済みと判断でき、本剤の頻脈性心房細動に対する有効性は期待できるものと判断する。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みである。本申請において、処方変更に係る資料として、今回の申請製剤 TY-0201R を用いた局所刺激性試験、皮膚感作性試験及び光安全性試験成績が提出された。

#### 5.1 局所刺激性試験

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び皮膚累積刺激性試験が実施され、局所刺激性は忍容可能であった（表 1）。

表 1：局所刺激性試験

| 試験の種類     | 試験系        | 試験方法                                                                                              | 主な所見                                                                  | 添付資料 CTD   |
|-----------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------|
| 皮膚一次刺激性試験 | 雄ウサギ (NZW) | 基剤群 (0 mg/35.7 cm <sup>2</sup> ) 及び本剤群 (8 mg/35.7 cm <sup>2</sup> ) のテープ剤を背部健常皮膚及び損傷皮膚に 24 時間単回貼付 | 皮膚反応なし、基剤群及び本剤群共に弱い刺激物に分類、皮膚一次刺激性なしと判断                                | 4.2.3.6-01 |
| 皮膚累積刺激性試験 | 雄ウサギ (NZW) | 基剤群 (0 mg/35.7 cm <sup>2</sup> ) 及び本剤群 (8 mg/35.7 cm <sup>2</sup> ) のテープ剤を背部健常皮膚及び損傷皮膚に 14 日間反復貼付 | 基剤群及び本剤群共に紅斑、表皮の肥厚及び真皮の炎症性細胞浸潤あり、基剤群及び本剤群共に弱い刺激物に分類、危惧すべき皮膚累積刺激性なしと判断 | 4.2.3.6-02 |

## 5.2 その他の試験

### 5.2.1 皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性を示唆する所見は認められなかった (表 2)。

表 2：皮膚感作性試験

| 試験の種類   | 試験系              | 試験方法                                                                                                                                                               | 主な所見                           | 添付資料 CTD     |
|---------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|
| 皮膚感作性試験 | 雌モルモット (Hartley) | Adjuvant and Patch Test 法により、基剤群 (0 mg/35.7 cm <sup>2</sup> ) 及び本剤群 (8 mg/35.7 cm <sup>2</sup> ) のテープ剤を用いて、Freund's Complete Adjuvant で一次感作、ラウリル硫酸ナトリウムで二次感作した後に惹起 | 基剤群及び本剤群共に同等の皮膚反応あり、皮膚感作性なしと判断 | 4.2.3.7.1-01 |

### 5.2.2 光安全性試験

モルモットを用いた光毒性試験及び光感作性試験が実施され、光毒性及び光感作性を示唆する所見は認められなかった (表 3)。

表 3：光安全性試験

| 試験の種類  | 試験系              | 試験方法                                                                                                                                                                                                                        | 主な所見 | 添付資料 CTD     |
|--------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------|
| 光毒性試験  | 雌モルモット (Hartley) | 基剤群 (0 mg/35.7 cm <sup>2</sup> ) 及び本剤群 (8 mg/35.7 cm <sup>2</sup> ) のテープ剤を背部皮膚に貼付し、剥離後に、UV-A (約 10 J/cm <sup>2</sup> ) を照射                                                                                                  | 所見なし | 4.2.3.6-03   |
| 光感作性試験 | 雌モルモット (Hartley) | Adjuvant and Strip Test 法により、基剤群 (0 mg/35.7 cm <sup>2</sup> ) 及び本剤群 (8 mg/35.7 cm <sup>2</sup> ) のテープ剤を用いて、Freund's Complete Adjuvant の投与と UV-A (約 10 J/cm <sup>2</sup> ) の照射で光感作した後、UV-A (約 10 J/cm <sup>2</sup> ) の照射で光惹起 | 所見なし | 4.2.3.7.1-02 |

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において、本剤の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請にあたり提出された臨床試験で使用された本剤の製剤は、反復投与試験 (549 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (344 試験及び 354 試験) では現行製剤と同一処方の製剤 TY-0201、皮膚安全性試験 (619 試

験)では今回の申請製剤 TY-0201R であった。TY-0201R について、BE 試験等により TY-0201 と生物学的に同等であることが確認されている。

本薬の血漿中濃度は、LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は 0.01 又は 0.2 ng/mL であった。

## 6.2 臨床薬理試験

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

### 6.2.1 反復投与試験 (549 試験、CTD 5.3.3.1-01)

日本人健康成人 24 例を対象とし、本剤 1、2 及び 4 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）したときの本薬の PK パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4：本剤を反復経皮投与したときの本薬の PK パラメータ

| 投与量<br>(mg) | 1 日目                        |                                      |                                | 7 日目                        |                                      |                                |                               |                         |
|-------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
|             | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(h) | AUC <sub>24</sub><br>(ng·h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub> <sup>a</sup><br>(h) | AUC <sub>24</sub><br>(ng·h/mL) | AUC <sub>∞</sub><br>(ng·h/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
| 1           | 1.63±0.32                   | 11.0                                 | 27.7±5.2                       | 2.08±0.56                   | 8.0                                  | 40.7±10.0                      | 84.3±18.2                     | 24.5±7.8                |
| 2           | 2.98±1.01                   | 11.0                                 | 50.7±18.8                      | 4.87±1.00                   | 8.0                                  | 91.9±20.3                      | 188.8±47.4                    | 22.8±2.9                |
| 4           | 5.04±2.27                   | 12.0                                 | 81.6±37.4                      | 7.87±3.03                   | 12.0                                 | 152.3±57.7                     | 320.8±119.9                   | 22.0±4.1                |

各群 8 例

a：中央値

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、本申請に当たり提出された臨床薬理試験成績について、本剤の臨床使用上、問題となる成績ではないと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 5 に示す 4 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 5：主な臨床試験の概略

| 資料<br>区分 | 実施<br>地域 | 試験<br>名 | 相   | 対象患者               | 登録例数                                                                       | 用法・用量の概略                                                                                                                       | 主な<br>評価項目 |
|----------|----------|---------|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 評価       | 国内       | 549     | I   | 健康成人               | 24 例                                                                       | 本剤 1、2 及び 4 mg を 1 日 1 回 7 日間貼付                                                                                                | PK<br>安全性  |
| 評価       | 国内       | 619     | I   | 健康成人               | 24 例                                                                       | 今回の申請製剤 TY-0201R、TY-0201R のプラセボ及び絆創膏を 48 時間貼付                                                                                  | 安全性        |
| 評価       | 国内       | 344     | III | 慢性（持続性又は永続性）心房細動患者 | 本剤 4 mg 群 55 例<br>本剤 8 mg 群 55 例<br>経口製剤 2.5 mg 群 55 例<br>経口製剤 5 mg 群 55 例 | 本剤 4 mg を 1 日 1 回 2 週間貼付後、本剤 4 又は 8 mg を 1 日 1 回 2 週間貼付<br>経口製剤 2.5 mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与後、経口製剤 2.5 又は 5 mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与 | 有効性<br>安全性 |
| 評価       | 国内       | 354     | III | 慢性（持続性又は永続性）心房細動患者 | 137 例                                                                      | 本剤 2～8 mg を 1 日 1 回 52 週間貼付（開始用量は 4 mg）                                                                                        | 安全性<br>有効性 |



## 7.1 臨床薬理試験

### 7.1.1 反復投与試験（549 試験、CTD 5.3.3.1-01、実施期間 年 月～ 月）

本剤反復投与時の PK 及び安全性を検討する目的で、日本人健康成人 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 1、2 及び 4 mg が 1 日 1 回 7 日間反復経皮投与（胸部に 1 日 24 時間貼付）された。

治験薬が投与された 24 例（本剤 1 mg 群 8 例、2 mg 群 8 例、4 mg 群 8 例）全例が安全性の解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤 1 mg 群では認められず、本剤 2 mg 群で 2/8 例（適用部位紅斑、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）、本剤 4 mg 群で 1/8 例（適用部位紅斑・胃腸炎）に認められ、適用部位紅斑 2 件は治験薬との因果関係は否定されなかった。

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。

### 7.1.2 今回の申請製剤 TY-0201R の皮膚安全性試験（619 試験、CTD 5.3.5.4-01、実施期間 年 月～ 月）

今回の申請製剤 TY-0201R を正常皮膚に貼付した際の安全性（皮膚刺激性）を検討する目的で、日本人健康成人 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。TY-0201R（本薬として 0.06 mg 相当含有）、TY-0201R のプラセボ及び絆創膏が、Scanpor テープを用いて各被験者の上背部に 48 時間貼付された。なお、治験責任医師の他に皮膚所見判定医師が設定され、皮膚所見判定医師は盲検下で皮膚刺激性判定を行うこととされた。

治験薬貼付例 24 例全例が安全性及び皮膚刺激性の解析対象集団とされた。

皮膚刺激性判定において、皮膚刺激指数<sup>1)</sup>は TY-0201R で 6.3、TY-0201R のプラセボで 4.2、絆創膏で 2.1 であり、それぞれ「許容品」、「安全品」及び「安全品」と判定された。

安全性について、有害事象は Scanpor テープ貼付部位で 1 例（接触性皮膚炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

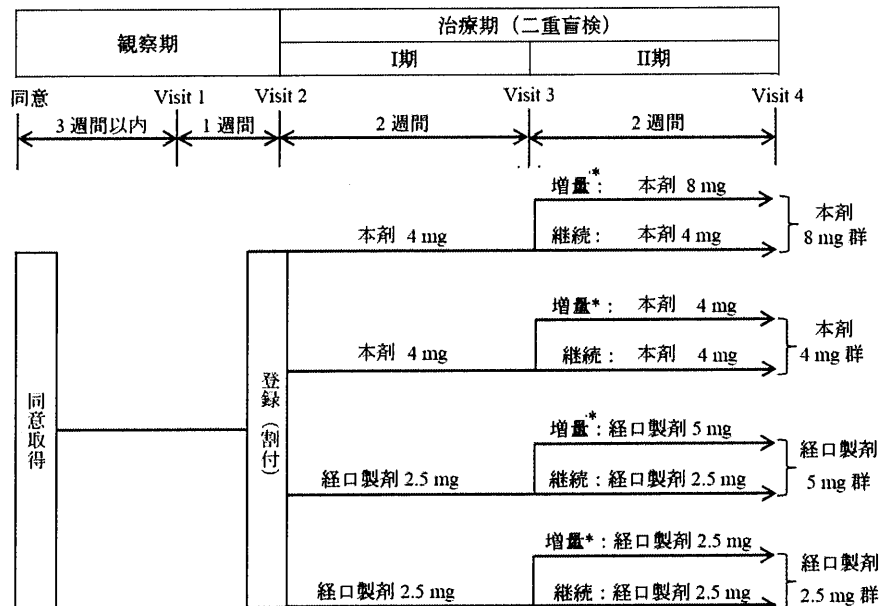
## 7.2 国内第Ⅲ相試験

### 7.2.1 第Ⅲ相検証試験（344 試験、CTD 5.3.5.1-01、実施期間 年 月～ 年 月）

慢性（持続性又は永続性）心房細動患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 41 施設で実施された（目標被験者数：各群 47 例、計 188 例）。

被験者は本剤 4 mg 群、本剤 8 mg 群、経口製剤 2.5 mg 群又は経口製剤 5 mg 群に無作為割付けされた。治療期は 4 週間とされ、本試験のデザイン並びに本剤及び経口製剤の用法・用量は、図 1 のとおりとされた。本剤は、1 日 1 回朝に 1 枚（第Ⅰ期）又は 2 枚（第Ⅱ期）、胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付され、経口製剤は、1 日 1 回朝に 1 錠（第Ⅰ期）又は 2 錠（第Ⅱ期）が経口投与された。なお、本剤 8 mg 群では 8 mg 増量例と 4 mg 継続例を、経口製剤 5 mg 群では 5 mg 増量例と 2.5 mg 継続例をまとめて評価することとされた。

<sup>1)</sup> 治験薬除去 30 分後及び 24 時間後の皮膚所見がパッチテスト判定基準（皮膚 1977; 19: 210-22）に基づき 6 段階「反応なし：0、か弱い紅斑：0.5、紅斑：1、紅斑＋浮腫：2、紅斑＋浮腫＋丘疹/漿液性丘疹/小水疱：3、大水疱：4」で評点され、皮膚刺激指数（SI）＝「除去後 30 分後及び 24 時間後の反応の強い方の評点の総和÷評価例数×100」が算出された。皮膚安全性は、SI≤5 で安全品、5<SI≤15 で許容品、15<SI≤30 で要改良品、30<SI で危険品と判定（皮膚刺激性・感作性試験の実施法と皮膚性状計測及び評価、技術情報協会編、1999）することとされた。



\* 第I期終了時に、増量基準に該当する場合に増量、それ以外の場合に継続と判定され、増量基準は以下のとおりとされた。なお、本剤 4 mg 群及び経口製剤 2.5 mg 群では、増量と判定された場合であっても、第I期と同じ用量を投与することとされた。

増量基準：以下のいずれかを満たし、かつ収縮期血圧が 110 mmHg 以上の場合

- ① 12 誘導心電図における安静時心拍数が 80 拍/分以上
- ② 12 誘導心電図における安静時心拍数が 70～79 拍/分かつ自覚症状が消失しない

図 1 第Ⅲ相試験のデザイン並びに本剤及び経口製剤の用法・用量

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上 80 歳以下の慢性（持続性又は永続性）心房細動と診断された患者で、観察期終了時（0 週時点）の 12 誘導心電図における安静時心拍数が 80 拍/分以上とされた。β 遮断薬、非ジヒドロピリジン系のカルシウムチャネル遮断薬、抗不整脈薬、強心薬等は併用禁止薬とされ、電気的除細動、カテーテルアブレーション等は併用禁止療法とされた。無作為化の際には「登録日前 6 カ月以内の β 遮断薬（αβ 遮断薬を含む、点眼剤を除く）の使用の有無」及び「観察期における 24 時間ホルター心電図による平均心拍数」を割付因子とした動的割付けが実施された。

無作為化された 220 例（本剤 4 mg 群、本剤 8 mg 群、経口製剤 2.5 mg 群、経口製剤 5 mg 群、各 55 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 2 例（経口製剤 2.5 mg 群 2 例）であり、中止理由は有害事象 1 例、その他 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である 24 時間ホルター心電図による平均心拍数の治療前値（観察期終了時）からの変化量は表 6 のとおりであり、本剤 4 mg 群と経口製剤 2.5 mg 群の調整平均の差（本剤 4 mg 群－経口製剤 2.5 mg 群）及び本剤 8 mg 群と経口製剤 5 mg 群の調整平均の差（本剤 8 mg 群－経口製剤 5 mg 群）の 95%CI の上限値（それぞれ 2.9 及び 2.9 拍/分）が事前に規定された非劣性マージン（それぞれ 6 及び 7.5 拍/分<sup>2)</sup>）を超えず、本剤 4 mg の経口製剤 2.5 mg に対する非劣性及び本剤 8 mg の経口製剤 5 mg に対する非劣性が検証された。

<sup>2)</sup> 経口製剤の過去の臨床試験成績を参考に、プラセボ及び経口製剤 2.5 mg の心拍数低下効果をそれぞれ 0 及び－12 拍/分と想定し、その差の 1/2 である 6 拍/分が経口製剤 2.5 mg 群の非劣性マージンとされた。また、経口製剤 5 mg の心拍数低下効果は－15 拍/分と想定され、プラセボ（0 拍/分）との差の 1/2 である 7.5 拍/分が経口製剤 5 mg 群の非劣性マージンとされた。

表 6：最終評価時の平均心拍数の治療前値からの変化量（拍/分）（FAS）

|                                                         | 本剤 4 mg 群               | 本剤 8 mg 群               | 経口製剤 2.5 mg 群           | 経口製剤 5 mg 群             |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 治療前値（観察期終了時）<br>（平均値±標準偏差）                              | 55 例<br>89.5±14.4       | 55 例<br>91.6±13.8       | 55 例<br>89.5±12.3       | 55 例<br>90.0±10.5       |
| 最終評価時点<br>（平均値±標準偏差）                                    | 55 例<br>77.8±11.9       | 55 例<br>77.9±10.9       | 51 例<br>77.5±11.7       | 54 例<br>76.0±8.8        |
| 変化量<br>（調整平均 [95%CI] <sup>b</sup> ）                     | -12.3<br>[-14.1, -10.5] | -13.8<br>[-15.6, -12.0] | -12.7<br>[-14.6, -10.9] | -14.3<br>[-16.0, -12.5] |
| 経口製剤群との群間差 <sup>a</sup><br>（調整平均 [95%CI] <sup>b</sup> ） | 0.5<br>[-1.9, 2.9]      | 0.5<br>[-1.9, 2.9]      | —                       | —                       |

a：本剤 4 mg 群－経口製剤 2.5 mg 群、又は本剤 8 mg 群－経口製剤 5 mg 群

b：投与群、登録日前 6 カ月以内の β 遮断薬（αβ 遮断薬を含む、点眼剤を除く）の使用の有無及び観察期におけるホルター心電図による平均心拍数（治療前値）を共変量とした共分散分析

副次評価項目である最終評価時の 12 誘導心電図における安静時心拍数の治療前値（観察期終了時）からの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 4 mg 群、本剤 8 mg 群、経口製剤 2.5 mg 群及び経口製剤 5 mg 群（以下同順）において、 $-15.2 \pm 11.3$ 、 $-17.4 \pm 12.2$ 、 $-12.6 \pm 9.3$ 、 $-16.0 \pm 12.7$  拍/分（いずれの群も 55 例）であった。また、最終評価時の 12 誘導心電図における安静時心拍数の目標（80 拍/分未満）到達率は、56.4%（31/55 例）、54.5%（30/55 例）、60.0%（33/55 例）、58.2%（32/55 例）であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤 4 mg 群 25.5%（14/55 例）、本剤 8 mg 群 21.8%（12/55 例）、経口製剤 2.5 mg 群 27.3%（15/55 例）、経口製剤 5 mg 群 29.1%（16/55 例）であり、主な事象は表 7 のとおりであった。

表 7：主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

|         | 本剤 4 mg 群<br>(55 例) | 本剤 8 mg 群<br>(55 例) | 経口製剤 2.5 mg<br>群 (55 例) | 経口製剤 5 mg 群<br>(55 例) |
|---------|---------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|
| 鼻咽頭炎    | 1.8 (1)             | 1.8 (1)             | 3.6 (2)                 | 7.3 (4)               |
| 接触性皮膚炎  | 1.8 (1)             | 0 (0)               | 3.6 (2)                 | 5.5 (3)               |
| 心不全     | 3.6 (2)             | 1.8 (1)             | 1.8 (1)                 | 0 (0)                 |
| 肝機能検査異常 | 0 (0)               | 3.6 (2)             | 1.8 (1)                 | 0 (0)                 |

% (例数)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、経口製剤 5 mg 群で 1 例（急性心筋梗塞）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、経口製剤 2.5 mg 群で 1 例（心不全）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.2.2 長期投与試験（354 試験、CTD 5.3.5.2-01、実施期間 年 月～年 月）

慢性（持続性又は永続性）心房細動患者を対象に、本剤を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、非盲検試験が国内 16 施設で実施された（目標被験者数：52 週間投与完了例として 100 例）。

本剤は 1 日 1 回朝に 1 枚、胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付された。治療期は 52 週間とされ、用量調節期（治療期 0～8 週間）では、本剤 4 mg から投与開始し、治療期 2 週後以降に増量の参考基準により「増量可」と判定された場合には本剤 8 mg への増量が考慮された。増量の参考基準は、①12 誘導心電図における安静時心拍数が 80 拍/分以上、又は②12 誘導心電図における安静時心拍数が 70～79 拍

/分かつ自覚症状が消失しない、のいずれかを満たし、かつ収縮期血圧が 110 mmHg 以上に該当する場合とされた。なお、治療期 4 週後以降、本剤 8 mg 投与時に「増量可」と判定された場合には、併用制限薬（ベラパミル、ジゴキシン）の追加及び用量調節が可能とされた。また、①収縮期血圧が 90 mmHg 未満、②安静時心拍数 60 拍/分未満、③有害事象等により減量が必要と判断される、のいずれかに該当する場合を目安として、本剤 4 mg 投与時には 2 mg への減量、本剤 8 mg 投与時には 4 mg への減量が可能とされた。なお、併用制限薬を使用している場合は、併用制限薬の用量調節が可能とされた。用量維持期（治療期 8～52 週間）では、原則として用量調節期終了時に使用した本剤及び併用制限薬の用法・用量を継続することとされたが、心拍数の調節が良好でない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、本剤及び併用制限薬の用量調節又は併用制限薬の追加が可能とされた。なお、最終投与時用量の内訳は、本剤 2 mg が 7 例、4 mg が 76 例、8 mg が 51 例であった。

主な組入れ基準は、同意取得時に年齢 20 歳以上 80 歳以下の慢性（持続性又は永続性）心房細動と診断された患者で、観察期終了時（0 週時点）の 12 誘導心電図における安静時心拍数が 80 拍/分以上とされた。β 遮断薬、非ジヒドロピリジン系のカルシウムチャネル遮断薬、抗不整脈薬、強心薬等は併用禁止薬とされ、電気的除細動、カテーテルアブレーション等は併用禁止療法とされた。

治験薬が投与された 137 例全例が安全性解析対象集団とされ、服薬遵守違反例 2 例及び治療期における有効性データが得られなかった 1 例を除く 134 例が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 22 例であり、中止理由は有害事象 12 例、同意撤回 5 例、その他 5 例であった。

有効性について、12 誘導心電図における安静時心拍数の治療前値（平均値±標準偏差）は  $94.7 \pm 14.6$  拍/分であり、最終評価時点の治療前値からの変化量（平均値±標準偏差）は  $-17.0 \pm 14.9$  拍/分であった。安静時心拍数の推移は、図 2 のとおりであった。

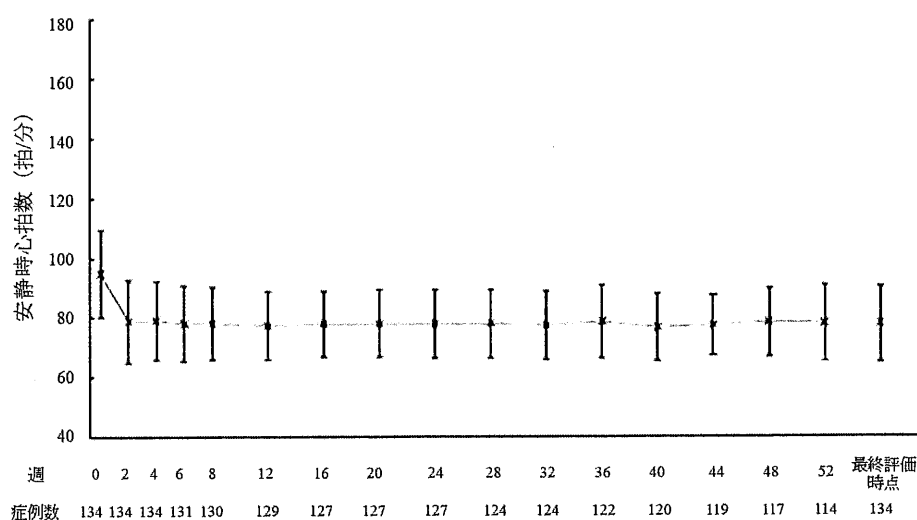


図 2 安静時心拍数の推移（平均値±標準偏差）

安全性について、有害事象の発現割合は、82.5%（113/137 例）であり、主な事象は表 8 のとおりであった。

表 8：主な有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

|          | 全体 (137 例) |
|----------|------------|
| 鼻咽頭炎     | 26.3 (36)  |
| 適用部位皮膚炎  | 5.1 (7)    |
| 高尿酸血症    | 5.1 (7)    |
| 上気道の炎症   | 5.1 (7)    |
| 湿疹       | 5.1 (7)    |
| 適用部位そう痒感 | 3.6 (5)    |
| 末梢性浮腫    | 3.6 (5)    |
| 挫傷       | 3.6 (5)    |
| % (例数)   |            |

死亡は、1 例（気管支肺炎・顕微鏡的多発血管炎）に認められた。当該被験者は 77 歳男性であり、本剤 4 mg の投与を開始し、治療期 343 日目に気管支肺炎、治療期 358 日目に顕微鏡的多発血管炎を発現し、治療期 358 日目に治験薬の投与が中止された後、死亡が確認されたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、4 mg 投与時に 11 例（気管支肺炎・顕微鏡的多発血管炎・インフルエンザ、大腸ポリープ・直腸 S 状結腸癌、塞栓性脳梗塞、胃癌、前立腺癌、貧血、非小細胞肺癌、塞栓性脳卒中、静脈瘤、硝子体出血、末梢動脈閉塞性疾患・ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症）、8 mg 投与時に 5 例（前立腺癌 2 例、胃出血、うっ血性心不全、急性心不全各 1 例）に認められ、8 mg 投与時のうっ血性心不全及び急性心不全については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、4 mg 投与時に 12 例（気管支肺炎・顕微鏡的多発血管炎、塞栓性脳梗塞、前立腺癌、非小細胞肺癌、塞栓性脳卒中、末梢動脈閉塞性疾患、うっ血性心不全、徐脈、不安障害、耳鳴、適用部位そう痒感、体位性めまい・呼吸困難）、8 mg 投与時に 4 例（前立腺癌 2 例、うっ血性心不全、急性心不全各 1 例）に認められ、4 mg 投与時のうっ血性心不全、徐脈、耳鳴、適用部位そう痒感、体位性めまい・呼吸困難、8 mg 投与時のうっ血性心不全、急性心不全については治験薬との因果関係は否定されなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 本剤の臨床的位置付け

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び臨床的意義について、以下のように説明した。心房細動患者における心拍数調節治療において、 $\beta$  遮断薬の投与は心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）で推奨されており、実際の使用頻度も高い（Circ J 2009; 73: 242-8、日本内科学会雑誌. 2007; 96: 1899-904 等）。本薬の経皮投与は、本薬フマル酸塩の経口投与と同様の薬理活性を示すことから（「3.R.1 効力を裏付ける試験について」の項参照）、頻脈性心房細動患者に対する心拍数調節治療においても経口製剤と同様の効果が期待でき、経皮吸収型製剤として経口投与が不向きな状態にある患者にも有用であると考え。臨床試験では、心房細動患者において経口製剤と同等の心拍数低下作用を有することが検証され、長期使用時の心拍数低下作用の維持も確認された。また、安全性について、本剤使用により経口製剤を大きく上回るリスクは示唆されていない。以上より、本剤は、 $\beta$  遮断薬の貼付剤として、頻脈性心房細動患者に対して新たな治療の選択肢を提供できると考える。

機構は、以下のように考える。頻脈性心房細動患者における心拍数調節治療では、 $\beta$  遮断薬の使用は確立した治療であると判断でき、経口製剤が既に頻脈性心房細動の効能・効果で承認されている。今般、

本剤の既承認経口製剤に劣らない有効性が示され、安全性も許容可能と判断できることから（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.5 安全性について」の項参照）、本剤は頻脈性心房細動患者の心拍数を調節するβ遮断薬の一つと位置付けられ、経皮吸収が可能である本剤を新たな治療選択肢として提供することに意義があると判断する。

## 7.R.2 有効性

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明した。344 試験において、主要評価項目である24 時間ホルター心電図による平均心拍数の治療前値からの変化量について、経口製剤 2.5 mg に対する本剤 4 mg の非劣性及び経口製剤 5 mg に対する本剤 8 mg の非劣性が検証され、経口製剤と同程度の心拍数低下作用を有すると考えた。また、354 試験において、52 週間にわたり本剤の心拍数低下作用が維持された。

機構は、344 試験及び354 試験では12 誘導心電図における安静時心拍数が80 拍/分以上の心房細動患者が対象とされたが、心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013 年改訂版）では、心拍数調節治療について「緩やかな目標心拍数（安静時心拍数 110 拍/min 未満）で開始し、自覚症状や心機能の改善がみられない場合はより厳密な目標（安静時心拍数 80 拍/min 未満、中等度運動時心拍数 110 拍/min 未満）とする」とされていることを踏まえて、安静時心拍数 110 拍/分以上の被験者でも適切に徐拍化できていたのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。344 試験における治療前の安静時心拍数が110 拍/分以上の被験者は、本剤 4 mg 群 7 例、本剤 8 mg 群 11 例、経口製剤 2.5 mg 群 3 例、経口製剤 5 mg 群 6 例であり、当該被験者の群別の24 時間ホルター心電図による平均心拍数の治療前値からの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ $-17.0 \pm 8.3$ 、 $-16.5 \pm 12.8$ 、 $-7.7 \pm 9.6$ 、 $-21.5 \pm 11.6$  拍/分であった。また、安静時心拍数の変化（治療前→最終評価時点）は、それぞれ $118.7 \pm 14.8 \rightarrow 93.3 \pm 13.6$ 、 $123.6 \pm 8.6 \rightarrow 93.9 \pm 16.1$ 、 $113.7 \pm 3.1 \rightarrow 106.7 \pm 8.1$ 、 $116.5 \pm 5.8 \rightarrow 84.5 \pm 11.6$  拍/分であり、治療後の安静時心拍数の平均値は110 拍/分未満となった。354 試験における治療前の安静時心拍数が110 拍/分以上の被験者（22 例）における、安静時心拍数の変化（治療前→最終評価時点）は $121.9 \pm 12.5 \rightarrow 88.1 \pm 12.9$  拍/分であり、344 試験と同様の有効性が確認された。以上より、治療前の安静時心拍数が110 拍/分以上の心房細動患者においても本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。本剤の心拍数低下に関する有効性については、344 試験において、本剤 4 mg の経口製剤 2.5 mg に対する非劣性、及び本剤 8 mg の経口製剤 5 mg に対する非劣性がそれぞれ検証されており、各群の成績の要約統計量も併せて評価すると、本剤 4 及び 8 mg は、それぞれ経口製剤 2.5 及び 5 mg と同様の有効性が期待できる製剤であると判断する。なお、実臨床において、344 試験及び354 試験の組入れ基準とされた安静時心拍数が80 拍/分以上の心房細動患者が必ず心拍数調節の治療対象となるとは限らないが、心房細動患者における目標心拍数は、自覚症状の有無や合併症等も考慮の上、患者毎に判断されることが重要であり、安静時心拍数が110 拍/分未満の患者であっても心拍数調整が必要となる場合もあること、また、臨床試験において安静時心拍数が110 拍/分以上の被験者においても徐拍化が示されていることから、本剤の心拍数調節における有効性は評価可能と考える。以上より、本剤は、経口製剤と同様に頻脈性心房細動患者に対する有効性を有すると判断する。

### 7.R.3 用法・用量

申請者は、本剤の用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。経口製剤の頻脈性心房細動に対する用法・用量は「1日1回2.5 mgから開始し、効果不十分な場合には1日1回5 mgに増量する」であることから、本剤と経口製剤投与時のPK並びに本態性高血圧症患者に対する降圧作用及び心拍数低下作用の比較結果を考慮し、344試験では経口製剤2.5及び5 mgに相当すると考えられる本剤の用量として4及び8 mgを設定した。その結果、本剤4 mgが経口製剤2.5 mgに対して、本剤8 mgが経口製剤5 mgに対してそれぞれ非劣性を示したことから、本剤の用法・用量について、開始用量を4 mgとし、効果不十分な場合には8 mgに増量することとした。

機構は、減量用量として本剤2 mgを設定することの意義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。経口製剤は、年齢、症状により適宜増減が可能とされており、実臨床での使用状況等も踏まえると、頻脈性心房細動患者に対する使用においては、経口製剤1.25 mg (2.5 mgの半割に相当)に相当する本剤2 mgの投与が必要となる場合があると考ええる。354試験では本剤4 mgから投与を開始し、安静時心拍数や収縮期血圧、自覚症状に基づき2 mgへの減量も可能とした投与方法での安全性及び有効性が検討された。その結果、5.1% (7/137例)の被験者に本剤2 mgが投与された。用量調節期に2 mgに減量した4例の減量理由は、安静時心拍数60拍/分未満が3例、収縮期血圧90 mmHg未満が1例であった。用量維持期に2 mgに減量した3例は、心拍数の調節が良好でないと医師が判断したことによる減量で、いずれも安静時心拍数が60拍/分未満であった。最終投与時用量が2 mgであった7例の治療前からの安静時心拍数の変化量(治療前→最終評価時点)(平均値±標準偏差)は、 $-20.1 \pm 6.8$  拍/分 ( $85.9 \pm 3.8 \rightarrow 65.7 \pm 8.4$  拍/分)であった。各被験者の2 mgへの減量前後の来院時における安静時心拍数をみると、減量前の心拍数は46～57拍/分、減量後の心拍数は58～66拍/分で、いずれの被験者においても減量により安静時心拍数は増加していた。ただし、本剤2 mg投与中に安静時心拍数が60拍/分未満の場合は中止基準に該当することから4例が中止となった。なお、収縮期血圧が90 mmHg未満で2 mgに減量した被験者では、2 mg投与後の収縮期血圧は約100 mmHg以上で推移した。また、2 mg投与時に発現した有害事象はいずれも本薬との因果関係は否定された。以上より、本剤4 mgで心拍数や血圧が下がりすぎることが懸念される場合には、2 mgへ減量することで安全かつ適切に心拍数を調節できると考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から、本剤4 mgは経口製剤2.5 mg、本剤8 mgは経口製剤5 mgに相当する心拍数の低下作用を有すると考えられ、経口製剤の用法・用量も考慮すると、通常の用法・用量として、本剤4 mgで開始し、効果不十分な場合に8 mgに増量するとの設定は妥当である。また、経口製剤の頻脈性心房細動に対する既承認用法・用量及び使用実態を踏まえると、経口製剤と同様に適宜減量が必要となる状況が想定され、354試験の結果からは、本剤4 mgで過度の心拍数又は血圧の低下が認められた場合に、2 mgに減量することで徐拍化を保ちながら安全に使用できる症例が一定数存在すると考えられたことから、経口製剤の用法・用量に倣い、本剤の用法・用量に適宜減量を設定することは妥当と判断する。

### 7.R.4 効能・効果

機構は、申請効能・効果である「頻脈性心房細動」について、頻脈性心房細動の心拍数調節に使用されている既承認のβ遮断薬と同様であり、妥当と考える。

## 7.R.5 安全性

機構は、344 試験及び 354 試験で認められたベネフィットを考慮し、それらの試験での有害事象の発現状況、並びに以下の検討結果を踏まえると、日本人頻脈性心房細動患者における本剤の安全性は臨床的に許容可能と判断する。

### 7.R.5.1 低血圧について

申請者は、以下のように説明した。低血圧関連有害事象を、MedDRA PT の血圧低下、浮動性めまい、体位性めまい、起立性低血圧、回転性めまい、頭位性回転性めまいとして抽出して本剤の安全性を検討した。344 試験では、本剤 8 mg 群で 1.8% (1/55 例、起立性低血圧)、経口製剤 5 mg 群で 1.8% (1/55 例、体位性めまい) に認められた。354 試験では、8.0% (11/137 例) に認められ、内訳は体位性めまい 4 例、回転性めまい 3 例等であった。344 試験及び 354 試験で認められた低血圧関連有害事象は、いずれも軽度であったが、既承認効能・効果である本態性高血圧症と頻脈性心房細動の患者背景（血圧値）の違いを考慮し、経口製剤と同様に「過度に血圧の低い患者」を慎重投与に追記することとした。

機構は、本剤使用時には過度な血圧低下に関して注意が必要であるが、臨床試験成績からは、経口製剤使用時のリスクを大きく上回することは唆されておらず、申請者の対応は妥当と考える。

### 7.R.5.2 心不全について

申請者は、以下のように説明した。心不全関連有害事象として、SMQ 心不全の発現状況を検討した。344 試験では、本剤 4 mg 群で 3.6% (2/55 例、心不全 2 例)、本剤 8 mg 群で 1.8% (1/55 例、心不全)、経口製剤 2.5 mg 群で 1.8% (1/55 例、心不全)、経口製剤 5 mg 群で 1.8% (1/55 例、末梢性浮腫) に認められたが、いずれも軽度であった。心不全の 4 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は経口製剤 2.5 mg 群の心不全 1 例であった。心不全関連有害事象については、経口製剤投与時の発現傾向と大きく異なるものではないと考える。354 試験では、8.0% (11/137 例) に認められ、内訳は末梢性浮腫 3.6% (5/137 例)、浮腫 2.2% (3/137 例)、うっ血性心不全 1.5% (2/137 例) 及び急性心不全 0.7% (1/137 例) であった。急性心不全は高度、うっ血性心不全はそれぞれ軽度及び中等度、浮腫及び末梢性浮腫はいずれも軽度であった。急性心不全及びうっ血性心不全の全例並びに末梢性浮腫の 1 例が治験薬との因果関係は否定されなかった。また、限られた発現例数での検討ではあるが、344 試験及び 354 試験での被験者背景別の心不全関連有害事象の発現割合は、いずれの試験でも腎機能中等度低下及び年齢 75 歳以上の被験者で高かった（表 9）。なお、腎機能障害患者及び高齢者に対しては、既に慎重投与とする等の注意喚起を行っている。

表 9：被験者背景別の心不全関連有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

|        |       | 年齢         |              |             | 腎機能      |            |             |
|--------|-------|------------|--------------|-------------|----------|------------|-------------|
|        |       | 65 歳未満     | 65 歳以上       | 75 歳以上      | 正常       | 軽度低下       | 中等度低下       |
| 344 試験 | 本剤群   | 0 (0/31)   | 3.8 (3/79)   | 5.7 (2/35)  | 0 (0/6)  | 1.5 (1/65) | 5.1 (2/39)  |
|        | 経口製剤群 | 0 (0/26)   | 2.4 (2/84)   | 8.3 (2/24)  | 0 (0/6)  | 1.4 (1/71) | 3.0 (1/33)  |
| 354 試験 |       | 2.9 (1/34) | 9.7 (10/103) | 30.8 (8/26) | 0 (0/13) | 5.6 (5/89) | 17.1 (6/35) |

% (例数)

腎機能：正常 (eGFR90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上)、軽度低下 (60-89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)、中等度低下 (30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)



機構は、心不全患者においてβ遮断薬投与により心不全増悪が生じる場合があること、頻脈性心房細動が心不全を惹起する可能性もあること等から、心不全関連の注意喚起が十分であるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の既承認時に、心原性ショックのある患者及び非代償性の心不全患者を禁忌、うっ血性心不全のおそれのある患者を慎重投与とし、既に注意喚起を行っている。また、これらに加えて、本申請の対象患者の特徴や臨床試験成績を踏まえて、経口製剤での注意喚起を参考に、心不全を合併する患者では、本剤投与により心不全の症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行うよう注意喚起を追記する。

機構は、以下のように考える。本剤の使用に際しては、β遮断薬に関して一般的に知られているように、心不全の増悪に関して十分な注意が必要である。心不全患者では心房細動の合併が比較的高率に認められること、頻脈性心房細動により心不全が惹起されることもあることを考慮すると、本剤投与開始時及び投与中には、心不全の有無や病態にも配慮が必要である。経口製剤は、慢性心不全の効能・効果を有し、当該効能での用法・用量は、0.625 mg から開始して忍容性をみながら段階的に増量することとされていることから、心不全を合併する患者に対して本剤を用いて投与開始することはβ遮断薬の開始用量として過量になる可能性も想定される。一方で、心不全（NYHA 心機能分類Ⅱ度以上）、心筋症及び心機能低下（LVEF50%未満）の患者が除外された臨床試験ではあるものの、344 試験では、本剤の心不全リスクが経口製剤を明らかに上回る傾向は示されなかった。本剤については、本剤の既承認時に心原性ショックのある患者及び非代償性の心不全患者が禁忌とされており、うっ血性心不全のおそれのある患者が慎重投与とされていることから、これらに加えて心不全合併患者への注意喚起を行うとの申請者の方針は概ね妥当と判断するが、専門協議の議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### 7.R.5.3 適用部位の有害事象について

申請者は、以下のように説明した。344 試験での適用部位の有害事象発現割合は、本剤 4 mg 群で 3.6%（2/55 例、適用部位皮膚炎及び適用部位そう痒感各 1 例）、本剤 8 mg 群で 1.8%（1/55 例、適用部位皮膚炎）、経口製剤 2.5 mg 群で 3.6%（2/55 例、適用部位皮膚炎及び適用部位そう痒感各 1 例）、経口製剤 5 mg 群で 3.6%（2/55 例、適用部位皮膚炎及び適用部位皮膚剥脱各 1 例）であった。本剤群での適用部位の有害事象発現割合は、プラセボを貼付した経口製剤群と同程度であり、いずれも軽度であった。354 試験では、11.7%（16/137 例）に認められ、内訳は適用部位皮膚炎 5.1%（7/137 例）、適用部位そう痒感 3.6%（5/137 例）等であり、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例（適用部位そう痒感）認められたが、いずれも軽度で回復した。以上より、臨床試験で認められた適用部位の有害事象は臨床上問題ないと考ええる。

344 試験及び 354 試験は、現行製剤と同一処方の製剤 TY-0201 を用いて実施された。今回の申請製剤 TY-0201R については、非臨床毒性試験において局所忍容性は良好であり、皮膚感作性等も認められないことを確認している（「5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略」の項参照）。また、TY-0201R 及び TY-0201R のプラセボについて、皮膚安全性試験が行われ（619 試験）、本剤の臨床使用において問題となる所見は認められなかった。これらの結果も踏まえて、TY-0201R の正常皮膚への臨床使用に問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床試験の成績から、本薬を含有した製剤の貼付については、本適応でも安全性上大きな問題はないと判断する。本申請には製剤処方の変更も含まれているが、非臨床毒性試験において特段問題がないこと、619 試験の結果も処方変更後の製剤について特に安全性上の懸念を示唆するものではなかったこと等から、今回の申請製剤使用時の適用部位の有害事象について、臨床使用に問題が生じる特段の懸念はないものと判断する。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。安全性について、本申請に際して実施された 344 試験及び 354 試験の結果と、本態性高血圧症を対象とした臨床試験の併合解析の結果を比較検討したところ、344 試験及び 354 試験では、本剤の本態性高血圧症患者を対象とした臨床試験で認められなかった心不全が認められたが、本剤と経口製剤の安全性プロファイルに特段の違いはなく、投与期間の長期化により有害事象及び副作用の発現割合が高くなる傾向はみられなかった。また、本態性高血圧症患者を対象とした使用成績調査及び特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の中間集計結果からも、心房細動合併例において特段の安全性の懸念は認められていない。

以上より、新たな製造販売後の調査等の実施は不要と考える。

機構は、本申請効能・効果について、新たに調査を実施してまで収集すべき情報はないため、製造販売後の調査等の実施は不要であるとした申請者の方針は妥当と判断する。

### 8. 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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の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。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

・ 治験実施計画書からの逸脱（割付因子の誤登録）

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の頻脈性心房細動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考える。本品目は、既存治療として確立している  $\beta$  遮断薬による心房細

動の心拍数管理に、経皮吸収型製剤という新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、添付文書における注意喚起の内容等については、さらに検討する必要があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 11 月 7 日

### 申請品目

[販 売 名] ①ビソノテープ 2 mg、②同テープ 4 mg、同テープ 8 mg  
[一 般 名] ビソプロロール  
[申 請 者] トーアエイヨー株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 3 月 28 日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

#### 1.1 臨床的位置付けについて

心房細動患者を対象とした臨床試験の結果から、本剤は既に頻脈性心房細動の効能・効果で承認されているビソプロロールフマル酸塩の経口製剤に劣らない心拍数低下作用を有し、安全性も許容可能と判断できることから、本剤は頻脈性心房細動患者の心拍数を調節する  $\beta$  遮断薬の一つと位置付けることができ、既承認薬とは異なる投与経路の新たな治療選択肢として医療現場に本剤を提供することに意義はあるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.2 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験(344 試験)において、24 時間ホルター心電図による平均心拍数の治療前値からの変化量について、本剤 4 mg の経口製剤 2.5 mg に対する非劣性及び本剤 8 mg の経口製剤 5 mg に対する非劣性が検証されたこと等から、経口製剤の用法・用量を参考に、本剤を通常 4 mg で開始し、効果不十分な場合に 8 mg に増量するとの用法・用量は妥当と考えた。また、長期投与試験(354 試験)の結果からは、本剤 4 mg で過度の心拍数又は血圧の低下が認められた場合に、2 mg に減量することで徐拍効果を保ちながら安全に使用できる症例が一定数存在すると考えられたことから、経口製剤と同様に用法・用量に開始用量からの減量も含めて適宜減量を設定することは妥当と考えた。以上より、頻脈性心房細動に対する以下の申請時用法・用量は妥当とした機構の判断は、専門委員に支持された。

#### [用法・用量]

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

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 8 mg とする。

### 1.3 安全性について

血圧低下及び心不全について、いずれも臨床試験成績からは経口製剤を大きく上回るリスクは示されておらず、経口製剤の添付文書を参考に、同様の注意喚起を追記するとした申請者の対応は適切とした機構の判断は、専門委員に支持された。

## 2. 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                 |
|----|----|-----------|---------------------|
| 16 | 17 | 製造販売後の調査等 | <u>新たな製造販売後の調査等</u> |

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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する。なお、再審査期間は残余期間（平成 33 年 6 月 27 日まで）と設定することが適切と判断する。

#### [効能・効果]

- ①頻脈性心房細動
- ②本態性高血圧症（軽症～中等症）

頻脈性心房細動

（下線部追加）

#### [用法・用量]

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

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 8 mg とする。

- ②本態性高血圧症（軽症～中等症）

通常、成人にはビソプロロールとして 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。

頻脈性心房細動

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

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最大投与量は 8 mg とする。

（下線部追加）

以上

## [略語等一覧]

| 略語                | 英語                                                               | 日本語                        |
|-------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| AUC               | Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma | 血漿中濃度－時間曲線下面積              |
| AUC <sub>24</sub> | —                                                                | 投与 0 時間後から投与 24 時間後までの AUC |
| AUC <sub>∞</sub>  | —                                                                | 投与 0 時間後から無限大時間までの AUC     |
| BE                | Bioequivalence                                                   | 生物学的同等性                    |
| CI                | Confidence interval                                              | 信頼区間                       |
| C <sub>max</sub>  | Maximum concentration of analyte in plasma                       | 最高血漿中濃度                    |
| FAS               | Full analysis set                                                | 最大の解析対象集団                  |
| Ki                | Inhibition constant                                              | 阻害定数                       |
| LC-MS/MS          | Liquid chromatography and tandem mass spectrometry               | 液体クロマトグラフィー-タンデム型質量分析法     |
| LVEF              | Left ventricular ejection fraction                               | 左室駆出率                      |
| MedDRA            | Medical Dictionary for Regulatory Activities                     | ICH 国際医薬用語集                |
| NZW               | New Zealand White                                                | —                          |
| NYHA              | New York Heart Association                                       | ニューヨーク心臓協会                 |
| PT                | Preferred term                                                   | 基本語                        |
| PK                | Pharmacokinetics                                                 | 薬物動態                       |
| SMQ               | Standardised MedDRA Queries                                      | MedDRA 標準検索式               |
| T <sub>1/2</sub>  | Half-life                                                        | 半減期                        |
| T <sub>max</sub>  | Time to reach the maximum plasma concentration                   | 最高血中濃度到達時間                 |
| UV                | Ultraviolet                                                      | 紫外線                        |
| 機構                | —                                                                | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構         |
| 本剤                | —                                                                | ビソノテープ                     |
| 本薬                | —                                                                | ビソプロロール                    |