

再審査報告書

令和 4 年 10 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ビソノテープ 2 mg ② ビソノテープ 4 mg ③ ビソノテープ 8 mg
有 効 成 分 名	ビソプロロール
申 請 者 名	トーアエイヨー株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）（②③） 2. 頻脈性心房細動（①②③）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 本態性高血圧症（軽症～中等症）（②③） 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。 2. 頻脈性心房細動（①②③） 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。
承 認 年 月 日	1. 平成 25 年 6 月 28 日 2. 平成 31 年 1 月 8 日（効能・効果及び用法・用量の追加、剤形の追加）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. 1.の残余期間（平成 31 年 1 月 8 日～令和 3 年 6 月 27 日）
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ビソノテープ 2 mg、同テープ 4 mg 及び同テープ 8 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書¹⁾において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に、重要な潜在的リスクの「心不全」が削除され、重要な特定されたリスクに「心不全」が追加されている。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 徐脈 - 房室ブロック - 適用部位の有害事象 - 低血圧（過度の血圧低下） - めまい・ふらつき等の低血圧関連事象 - 心不全	- 洞不全症候群 - 誤投与（適応外使用）による過量投与	- 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 - 使用実態下での長期投与における安全性 - 高齢者（特に 75 歳以上） - 腎機能障害患者 - 肝機能障害患者
有効性に関する検討事項		
使用実態下での有効性（降圧効果）の確認		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 使用成績調査 - 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	- 使用成績調査 - 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における安全性情報を収集し、評価する。
安全性検討事項	徐脈、房室ブロック、適用部位の有害事象、低血圧（過度の血圧低下）、めまい・ふらつき等の低血圧関連事象、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、高齢者（特に 75 歳以上）、腎機能障害患者、肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	使用実態下での有効性（降圧効果）の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	本態性高血圧症（軽症～中等症）患者
実施期間	平成 26 年 4 月～平成 29 年 9 月
目標症例数	1,500 例
観察期間	12 週
実施施設数	343 施設
収集症例数	1,862 例

¹⁾ 平成 25 年 3 月 31 日以前に承認申請されたため、「医薬品リスク管理計画書の公表について」（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号）に基づく、医薬品医療機器等情報提供ホームページへの掲載はしていない。

安全性解析対象症例数	1,804 例
有効性解析対象症例数	1,406 例

表 4 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の使用実態下における長期投与（1 年間）の安全性情報を収集し、評価する。
安全性検討事項	使用実態下での長期投与における安全性、高齢者（特に 75 歳以上）、腎機能障害患者、肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	使用実態下での有効性（降圧効果）の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	本態性高血圧症（軽症～中等症）患者で、医師が長期投与を必要と考えた症例
実施期間	平成 26 年 4 月～平成 30 年 9 月
目標症例数	300 例（脱落症例等を考慮して登録目標症例数 500 例）
観察期間	1 年間（52 週）
実施施設数	131 施設
収集症例数	677 例
安全性解析対象症例数	656 例
有効性解析対象症例数	483 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 1,804 例のうち 239 例に副作用が認められ、発現した副作用は適用部位皮膚炎 61 例、徐脈 48 例、適用部位そう痒感 26 例等であった。副作用発現割合は 13.2%（239/1,804 例）であり、承認時までの臨床試験（7 試験の併合）における副作用発現割合 29.5%（233/789 例）より高くなかった。

特定使用成績調査の安全性解析対象 656 例のうち 94 例に副作用が認められ、発現した副作用は、適用部位皮膚炎 28 例、適用部位そう痒感 26 例、徐脈 11 例等であった。副作用発現割合は 14.3%（94/656 例）であり、使用成績調査における副作用発現割合と大きな違いはなかった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査において検討された本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。心不全については、初回承認時より「重大な副作用」の項で注意喚起を行っているが、慢性心房細動を対象とした臨床試験において心不全関連の副作用が認められたこと、及び製造販売後調査や自発報告等から心不全合併例への本剤投与による心不全増悪が認められたことより、平成 31 年 1 月に「重要な基本的注意」の項において心不全合併例に対する注意喚起を行った。その他については、承認時までの副作用発現状況と比べて、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 5 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,804 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
徐脈 ^{※1}	16（0.9%）	43（2.4%）
房室ブロック ^{※2}	1（0.1%）	1（0.1%）
適用部位の有害事象 ^{※3}	0	94（5.2%）
低血圧（過度の血圧低下） ^{※4}	10（0.6%）	15（0.8%）
めまい・ふらつき等の低血圧関連事象 ^{※5}	2（0.1%）	22（1.2%）
心不全 ^{※6}	11（0.6%）	0
重要な潜在的リスク		
洞不全症候群 ^{※7}	1（0.1%）	1（0.1%）

下記において、標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。

※1：MedDRA PT「徐脈」及び「洞性徐脈」

※2：MedDRA PTに「房室ブロック」を含む PT

※3：本剤の適用部位に発現した皮膚症状の副作用を集計した。

※4：MedDRA PTに「低血圧」及び「血圧低下」を含む PT

※5：MedDRA PT「浮動性めまい」

※6：MedDRA SMQ「心不全」（狭域）に包含される PT

※7：MedDRA PT「洞結節機能不全」及び「洞停止」

重要な不足情報に関して、使用成績調査の安全性解析対象のうち前治療薬（降圧剤）²⁾「有」の症例での副作用発現割合（17.0%（59/348 例））は、前治療薬（降圧剤）「無」の症例での副作用発現割合（12.4%（180/1,456 例））より高かったが、前治療薬（降圧剤）の種類別で発現した副作用の種類に大きな違いはみられなかったこと、前治療薬（降圧剤）の有無により適用部位の副作用発現割合には差がなかったこと等から、他の降圧剤から本剤への切り替え時の安全性については問題ないものと考えた。また、併用薬（降圧剤）「有」の症例での副作用発現割合は 13.4%（165/1,233 例）で、併用薬（降圧剤）「無」の症例での副作用発現割合（13.0%（74/571 例））と差はなかった。併用薬（降圧剤）の数別の副作用発現割合にも大きな差は認められなかったことから、複数降圧剤併用時の安全性については問題ないものと考えた。

特定使用成績調査の安全性解析対象症例においては、投与開始からの期間に伴って副作用発現割合が高くなることはなく、発現した副作用の種類にも特段の傾向はなかったことから、長期投与における安全性に問題はないと考えた。

使用成績調査及び特定使用成績調査において、高齢者は 1,374 例（75 歳以上は 865 例）及び 482 例（75 歳以上は 297 例）、腎機能障害患者は 336 例及び 83 例、肝機能障害患者は 149 例及び 45 例収集され、高齢者（特に 75 歳以上）、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における副作用発現状況に新たな問題は認められなかったことから、更なる注意喚起は不要と判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 71 例 73 件、予測できない重篤な副作用は 58 例 67 件、予測できない非重篤な副作用は 48 例 50 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 6 のとおりであった。低血圧及び血圧低下については、高齢者や

²⁾ 本剤投与開始の 4 週間前から本剤投与開始日まで終了した降圧剤。

腎機能障害の合併例等、 β 遮断作用による副作用が発現しやすい素因を有する症例が多かった。その他の副作用に関しては、本剤との関連を強く示唆する症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と判断した。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	105	117	58	67	48	50
神経系障害	13	13	6	6	7	7
失神	3	3	2	2	1	1
浮動性めまい	3	3	3	3	0	0
振戦	3	3	0	0	3	3
血管障害	15	15	13	13	2	2
低血圧	12	12	12	12	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	10	3	3	7	7
喘息	4	4	2	2	2	2
胃腸障害	4	4	1	1	3	3
便秘	3	3	0	0	3	3
肝胆道系障害	6	6	3	3	3	3
肝機能異常	5	5	2	2	3	3
腎および尿路障害	13	13	9	9	4	4
急性腎障害	6	6	6	6	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10	10	5	5	5	5
死亡	4	4	4	4	0	0
臨床検査	17	19	11	13	6	6
血圧低下	8	8	8	8	0	0

MedDRA/J version 24.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例における本剤投与後 12 週以降又は中止時点での医師判断による本剤の有効性は、「有効」が 92.3% (1,298/1,406 例)、「無効」が 7.7% (108/1,406 例)であった。

また、有効性解析対象症例のうち、本剤投与前及び有効性判定時（本剤投与後 12 週以降）の血圧の測定値がある症例における測定値及びその差分（いずれも平均値±標準偏差）は表 7 のとおりであり、収縮期血圧及び拡張期血圧とともに降圧が認められた。なお、本態性高血圧症（軽症～中等症）の承認時までの臨床試験（投与期間 8 週間の 2 試験）における収縮期血圧及び拡張期血圧の治療前値からの変化量の平均値は、それぞれ－13.5 mmHg 及び－12.1 mmHg（対象例数 176 例）並びに－10.4 mmHg 及び－11.3 mmHg（対象例数 44 例）であり、本調査結果と大きく異なるものではなかったことから、本剤の使用実態下での有効性（降圧効果）に特段の問題はないと考える。

表 7 使用成績調査における血圧の推移

		本剤投与前	有効性判定時
収縮期血圧	症例数	1,042	1,042
	測定値	145.8±17.1	129.8±15.8
	差分	—	-16.0±19.0
拡張期血圧	症例数	1,040	1,040
	測定値	81.9±13.7	72.6±11.0
	差分	—	-9.3±13.4

5.2. 特定使用成績調査

有効性解析対象症例における本剤投与後 52 週以降又は中止時点での医師判断による本剤の有効性は、「有効」が 93.4% (451/483 例)、「無効」が 6.6% (32/483 例) であった。

また、有効性解析対象症例のうち、本剤投与前及び有効性判定時（本剤投与後 52 週以降）の血圧の測定値がある症例における測定値及びその差分（いずれも平均値±標準偏差）は表 8 のとおりであり、収縮期血圧及び拡張期血圧とともに降圧が認められた。なお、本態性高血圧症（軽症～中等症）の承認時までの臨床試験（1 年長期投与試験）における収縮期血圧及び拡張期血圧の本剤投与前値からの変化量の平均値は -25.1 mmHg 及び -17.8 mmHg であり、本調査結果と大きく異なるものではなかったことから、使用実態下での有効性（降圧効果）に特段の問題はないと考える。

表 8 特定使用成績調査における血圧の推移

		本剤投与前	有効性判定時
収縮期血圧	症例数	305	305
	測定値	147.8±17.8	130.2±14.5
	差分	—	-17.6±18.7
拡張期血圧	症例数	304	304
	測定値	82.7±12.7	73.0±10.9
	差分	—	-9.7±12.9

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は 1 件であった（表 9）。情報入手時点で添付文書改訂等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 研究報告の概要

研究報告	① スウェーデンの複数のレジストリを利用して、非選択的 β 遮断薬（プロプラノロール）及び β1 選択的遮断薬（メトプロロール、アテノロール、ビソプロロール）を使用している高血圧女性における乳癌リスクを非使用者と比較検討した研究報告（令和 3 年 4 月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上