

薬事・食品衛生審議会
医薬品部会
第一次
第 議

1. 開 会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品イベニティ皮下注105 mgシリンジの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品スーグラ錠25 mg及び同錠50 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品ビバンセカプセル20 mg及び同カプセル30 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品ビムパッドライシロップ10 %及び同点滴静注200 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について並びに医薬品ビムパット錠50 mg及び同錠100 mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題5 医薬品タリージェ錠2.5 mg、同錠5 mg、同錠10 mg及び同錠15 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品ミネプロ錠1.25 mg、同錠2.5 mg及び同錠5 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 医薬品デムサーカプセル250 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題8 医薬品レルミナ錠40 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

3. 報告事項

議題1 医薬品ビソノテープ2 mgの製造販売承認について並びに医薬品ビソノテープ4 mg及び同テープ8 mgの製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医療用医薬品の再審査結果について
(アブストラル舌下錠100 µg、同舌下錠200 µg及び同舌下錠400 µg)
(テリボン皮下注用56.5 µg)
(イメンドカプセル125 mg、同カプセル80 mg及び同カプセルセット)
(オキファスト注10 mg及び同注50 mg)
(エックスフォージ配合錠)
(アボルブカプセル0.5 mg)

4. その他

5. 閉会

平成30年12月3日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	イベニティ皮下注105 mgシリンジ	アステラス・アムジェン・バイオファーマ㈱	製販 製販	承認 承認	ロモソズマブ (遺伝子組換え)	骨折の危険性の高い骨粗鬆症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体: 非該当 製剤: 非該当
2	審議	スーグラ錠25mg 同 錠50mg	アステラス製薬㈱	製販 製販	一変 一変	イブラグリフロジン レープロリン	1型糖尿病の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品	-	4年	原体: 非該当 製剤: 非該当
3	審議	①ビムパットドライシロップ10% ② 同 錠50mg ③ 同 錠100mg ④ 同 点滴静注200mg	ユーシービー・ジャパン(株)	製販 製販 製販 製販	承認 一変 一変 承認	ラコサミド	①～③ てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)を効能・効果とし、小児用量を追加する新用量・剤型追加に係る医薬品 ④ 一時的に経口投与ができない患者における、てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法を効能・効果とする新投与経路医薬品	-	①～③ 残余(平成36年7月3日まで) ④ 6年	原体: 劇薬(指定済み) 製剤: ①④劇薬(指定予定) ②③劇薬(指定済み)
4	審議	クリージェ錠2.5 mg 同 錠5 mg 同 錠10 mg 同 錠15 mg	第一三共(株)	製販 製販 製販 製販	承認 承認 承認 承認	ミロガバリンベシル酸塩	末梢性神経障害性疼痛を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体: 非該当 製剤: 非該当
5	審議	ミネプロ錠1.25 mg 同 錠2.5 mg 同 錠5 mg	第一三共㈱	製販 製販 製販	承認 承認 承認	エサキセレン	高血圧症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体: 非該当 製剤: 非該当
6	審議	デムサーカプセル250 mg	小野薬品工業㈱	製販	承認	メチロシシ	褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体: 劇薬(指定予定) 製剤: 劇薬(指定予定)
7	審議	レルミナ錠40 mg	武田薬品工業㈱	製販	承認	レルゴリクス	子宮筋腫に基づく諸症状(過多月経、下腹痛、腰痛、貧血)の改善を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体: 劇薬(指定予定) 製剤: 劇薬(指定予定)
1	報告	①ビソノテープ2 mg ② 同 テープ4 mg ③ 同 テープ8 mg	トーアエイヨー㈱	製販 製販 製販	承認 一変 一変	ビソプロロール	①頻脈性心房細動を効能・効果とする新効能・新用量・剤型追加に係る医薬品 ②③頻脈性心房細動の効能・効果を追加とする新効能・新用量・その他の医薬品	-	残余(平成33年6月27日まで)	原体: 劇薬(指定済み) 製剤: 非該当

申請者	販売名	新規／一部変更
アステラス・アム ジェン・バイオフ アーマ（株）	イベニティ皮下注 105 mg シリンジ	新規承認
一般名	ロモソズマブ（遺伝子組換え）	
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	
用法・用量	通常、成人にはロモソズマブ（遺伝子組換え）として 210 mg を 1 カ月に 1 回、12 カ月皮下投与する。	
申請区分	1-（1）新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（平成 28 年 12 月 19 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概 要
【対象疾患】 ・骨粗鬆症患者 ・国内の骨粗鬆症患者は 1280 万人と推計されている（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版）。
【開発の経緯】 ・イベニティ皮下注 105 mg シリンジ（以下、「本剤」）は、スクレロスチンに対するヒト化 IgG2 モノクローナル抗体である
【作用機序・特徴】 ・スクレロスチンによる骨芽細胞系細胞での古典的 Wnt シグナル伝達の抑制は、骨芽細胞による骨形成を抑制し、破骨細胞による骨吸収を促進する。本剤はスクレロスチンに結合し、骨芽細胞系細胞での古典的 Wnt シグナル伝達の抑制を阻害することで、骨形成を促進及び骨吸収を抑制し、海綿骨及び皮質骨の骨量を増加させて骨強度を増強すると考えられている。
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 骨形成促進薬 ・フォルテオ皮下注用キット 600 µg（テリパラチド（遺伝子組換え）） ・テリボン皮下注用 56.5µg（テリパラチド酢酸塩）
【海外の開発状況】 ・2016 年に米国、カナダで承認申請がなされたが、海外で実施中であった実薬対照比較試験（20110142 試験）において、対照群であるアレンドロン酸群と本剤群との群間で重篤な心血管系有害事象の発現割合に不均衡が認められたことから、米国で 2017 年 7 月に Complete Response Letter が発表された。その後、海外 20110142 試験を含む 3 つの第 III 相試験の再解析が実施され、当該 Complete Response Letter に応じた再申請が 2018 年 7 月に行われている（海外開発企業

HP 公表情報)。

- ・2018 年 10 月時点では、いずれの国又は地域においても本剤は承認されていない。

申請者	販売名	新規／一部変更
アステラス製薬 (株)	スーグラ錠 25 mg、同錠 50 mg	一部変更
一般名	イブラグリフロジン L-プロリン	
効能・効果	2 型糖尿病 1 型糖尿病 (下線部追加)	
用法・用量	2 型糖尿病 通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。 1 型糖尿病 インスリン製剤との併用において、通常、成人にはイブラグリフロジンとして 50 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100 mg 1 日 1 回まで増量することができる。 (下線部追加)	
申請区分	1- (4) 新効能医薬品、1- (6) 新用量医薬品	
再審査期間	4 年	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 1 月 11 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概要
【対象疾患】 ・1 型糖尿病 ・糖尿病はインスリン作用不足によって慢性的な高血糖を呈する疾患であり、1 型糖尿病は膵β細胞の破壊により絶対的インスリン欠乏に至る。 ・糖尿病予備群は 1000 万人、糖尿病が強く疑われる者 (糖尿病有病者) は 1000 万人とされており (平成 28 年国民健康・栄養調査報告 厚生労働省)、1 型糖尿病患者は糖尿病患者の約 6% を占めるとされている (糖尿病 2015; 58: 426-36)。
【開発の経緯】 ・スーグラ錠 (以下、「本剤」) は、2014 年 1 月に「2 型糖尿病」の効能・効果にて承認されている SGLT2 阻害薬である。 ・今般、有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。
【作用機序・特徴】 ・本剤は、近位尿細管における SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することによって血糖降下作用を発現する。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

SGLT2 阻害薬

- ・ 1 型糖尿病の適応を有する既承認の SGLT2 阻害薬は存在しない。

【海外の開発状況】

- ・ 2018 年 9 月時点において、1 型糖尿病における適応に対して海外のいずれの国・地域においても承認されていない。

申請者	販売名	新規／一部変更
ユーシーबीジ ヤパン（株）	①ビムパットドライシロップ 10%、②同錠 50 mg、③同錠 100 mg、④同点滴静注 200 mg	①④新規承認 ②③一部変更
一般名	ラコサミド	
効能・効果	①②③ てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む） ④ 一時的に経口投与ができない患者における、下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法 てんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）	
用法・用量	① 成人：通常、成人にはラコサミドとして1日 100 mg（ドライシロップとして1 g）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日 200 mg（ドライシロップとして2 g）とするが、いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により1日 400 mg（ドライシロップとして4 g）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100 mg（ドライシロップとして1 g）以下ずつ行うこと。 小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日 2 mg/kg（ドライシロップとして20 mg/kg）より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2 mg/kg（ドライシロップとして20 mg/kg）ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には1日 6 mg/kg（ドライシロップとして60 mg/kg）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には1日 4 mg/kg（ドライシロップとして40 mg/kg）とする。いずれも1日2回に分けて用時懸濁して経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には1日 12 mg/kg（ドライシロップとして120 mg/kg）、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には1日 8 mg/kg（ドライシロップとして80 mg/kg）を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2 mg/kg（ドライシロップとして20 mg/kg）以下ずつ行うこと。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 ②③ 成人：通常、成人にはラコサミドとして1日 100 mg より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を1日 200 mg とするが、いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により1日 400 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として100 mg 以下ずつ行うこと。 小児：通常、4歳以上の小児にはラコサミドとして1日 2 mg/kg より投与を開始し、その後1週間以上の間隔をあけて1日用量として2 mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には1日 6 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には1日 4 mg/kg とする。いずれも1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により体重 30 kg 未満の小児には1日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には1日 8 mg/kg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日用量として2 mg/kg 以下ずつ行うこと。	

	ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 下線部追加 ④ ラコサミドの経口投与から本剤に切り替える場合： 通常、ラコサミド経口投与と同じ 1 日用量及び投与回数にて、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。 ラコサミドの経口投与に先立ち本剤を投与する場合： 成人：通常、成人にはラコサミドとして 1 日 100 mg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて増量し、維持用量を 1 日 200 mg とするが、いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。 小児：通常、4 歳以上の小児にはラコサミドとして 1 日 2 mg/kg より投与を開始し、その後 1 週間以上の間隔をあけて 2 mg/kg ずつ増量し、維持用量を体重 30 kg 未満の小児には 1 日 6 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児には 1 日 4 mg/kg とする。いずれも 1 日 2 回に分け、1 回量を 30 分から 60 分かけて点滴静脈内投与する。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ用法・用量を用いること。 いずれの場合においても、症状により適宜増減できるが、1 日最高投与量及び増量方法は以下のとおりとすること。 成人：成人では 1 日最高投与量は 400 mg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 100 mg 以下ずつ行う。 小児：4 歳以上の小児のうち体重 30 kg 未満の小児では 1 日 12 mg/kg、体重 30 kg 以上 50 kg 未満の小児では 1 日 8 mg/kg を超えないこととし、増量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 2 mg/kg 以下ずつ行う。ただし、体重 50 kg 以上の小児では、成人と同じ 1 日最高投与量及び増量方法とすること。
申請区分	①1-(6)新用量医薬品、1-(8)剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの） ②③1-(6)新用量医薬品 ④1-(3)新投与経路医薬品
再審査期間	①～③残余（平成 36 年 7 月 3 日まで） ④6 年
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 1 月 26 日）
承認条件	RMP、市販直後調査
その他	特になし

概 要
【対象疾患】 ・てんかんは、WHO により「てんかんとは種々の原因（遺伝、外因）により起きる慢性の脳の病気で、自発性かつ反復性の発作（てんかん発作）を主徴とし、脳波検査で発作性放電を示し、焦点部位の機能異常により多彩な発作症状を示す疾患ないし症候群である」と定義されている。部分発作は、脳波上の異常波及び発作症状の起始が脳の一定部位に限局する発作である。 ・日本人のてんかん患者数 25 万 2000 人（2014 年厚生労働省患者調査、うち 15 歳未満：3 万 7000 人） ・小児てんかん患者の部分発作の標準的治療としては、バルプロ酸、カルバマゼピン、ゾニサミド、

レベチラセタム、ラモトリギンが第一選択薬として投与される。また、一時的に経口投与できない場合の経口製剤の代替療法としては、レベチラセタム静注製剤及びホスフェニトインナトリウム静注製剤が承認されている。

【開発の経緯】

- ・本薬は機能性アミノ酸の一種であり、本邦において本薬錠剤は2016年7月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果で承認され、その後2017年8月に部分発作（二次性全般化発作を含む）の単剤療法に係る効能・効果で承認されている。
- ・今般申請者は、これらの製剤の有効性及び安全性が確認されたとして、承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- ・本薬は電位依存性ナトリウムチャンネルに作用し、緩徐な不活性化を選択的に促進することにより抗てんかん作用を示すと考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

抗てんかん薬（小児てんかん部分発作に対する用法・用量を有する）

ラミクタール錠 25 mg/100 mg、同錠小児用 2 mg/5 mg

デパケン錠 100 mg/200 mg、同 R 錠 100 mg/200 mg、同細粒 20%/40%、同シロップ 5%

トピナ錠 25 mg/50 mg、同細粒 10%

イーケプラ錠 250 mg/500 mg、同ドライシロップ 50%

抗てんかん薬（静脈投与製剤）

ホストイン静注 750 mg

ダイアモックス注射用 500 mg

アレビアチン注 250 mg

イーケプラ点滴静注 500 mg

【海外の開発状況】

本薬経口製剤は2017年11月現在、米国、欧州等77の国又は地域で承認されており、このうち小児の部分発作に対する効能・効果では、米国、欧州等32カ国で承認されている。

本薬静注製剤は2017年11月現在、米国、欧州等72の国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
第一三共（株）	タリージェ錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同錠 15 mg	新規承認
一般名	ミロガバリンベシル酸塩	
効能・効果	末梢性神経障害性疼痛	
用法・用量	通常、成人には、ミロガバリンとして初期用量 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与し、その後 1 回用量として 5 mg ずつ 1 週間以上の間隔をあけて漸増し、1 回 15 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 回 10 mg から 15 mg の範囲で適宜増減し、1 日 2 回投与する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 2 月 15 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他の	特になし	

概 要

【対象疾患】

- ・ 神経障害性疼痛は、体性感覚神経系の病変又は疾患によって引き起こされる疼痛であり、神経の損傷部位の解剖学的な位置により末梢性神経障害性疼痛及び中枢性神経障害性疼痛に分類される。末梢性神経障害性疼痛に含まれる代表的な疾患としては、糖尿病性末梢神経障害性疼痛（以下、「DPNP」）、帯状疱疹後神経痛（以下、「PHN」）、三叉神経痛等が挙げられる。
- ・ 末梢性神経障害性疼痛に対する治療について、神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第 2 版（真興交易; 2016. p.48）では、プレガバリン等のカルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンド、アミトリプチリン等の三環系抗うつ薬、デュロキセチン等のセロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害薬が第一選択薬とされている。
- ・ 本邦において、糖尿病が強く疑われる患者は約 1100 万人を超えると推測され（厚生労働省 平成 27 年国民健康・栄養調査報告; 2015. p.164-6）、糖尿病患者のうち DPNP を有する患者の割合は約 20%と報告されている（月刊糖尿病 2016; 8: 62-6）。また、帯状疱疹患者は年間 30～50 万人が発症し（文光堂; 2002. p.51-5、ペインクリニック 2000; 21Suppl: S92-100）、帯状疱疹患者のうち PHN を有する患者の割合は 10～25%と報告されている（診断と治療社; 2012. p.64-7）。

【開発の経緯】

- ・本薬は、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに対するリガンドである。
- ・今般申請者は、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- ・本薬は、類薬であるプレガバリンと同様に、電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに対するリガンドであり、電位依存性カルシウムチャネルを介してカルシウムの流入を減少させ、脊髄後角での興奮性神経伝達物質の放出を抑制することにより神経障害性疼痛に対する作用を示すと考えられている。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

電位依存性カルシウムチャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットリガンド

リリカカプセル 25 mg、75 mg、150 mg、リリカ OD 錠 25 mg、75 mg、150 mg（プレガバリン）
（ただし、承認効能・効果は「神経障害性疼痛」）

本剤と作用機序は異なるが競合することが想定される

サインバルタカプセル 20mg、30mg（デュロキセチン塩酸塩）
（ただし、承認効能・効果は「糖尿病性神経障害に伴う疼痛」）
トリプタノール錠 10、25（アミトリプチリン塩酸塩）
（ただし、承認効能・効果は「末梢性神経障害性疼痛」）

【海外の開発状況】

2018 年 2 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

申請者	販売名	新規／一部変更
第一三共（株）	ミネプロ錠 1.25 mg、同錠 2.5 mg、同錠 5 mg	新規承認
一般名	エサキセレノン	
効能・効果	高血圧症	
用法・用量	通常、成人にはエサキセレノンとして 2.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合は、5 mg まで増量することができる。	
申請区分	1-（1）新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 2 月 26 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概要
【対象疾患】 ・ 高血圧症の国内患者数は 1000 万人を超える。 ・ 降圧目標値を達成するため、生活習慣の改善に加え、大部分の患者で薬物療法が行われる。利尿薬、Ca 拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が第一選択薬とされ、併用投与も考慮する。
【開発の経緯】 申請者により、臨床試験成績に基づき申請がなされた。
【作用機序・特徴】 非ステロイド型のミネラルコルチコイド受容体（以下、MR）拮抗薬であり、MR に対して高い選択性を示す一方で、その他のステロイドホルモン受容体に対して明らかな拮抗作用及び活性化作用を示さない。本剤が腎臓の尿細管の MR に拮抗すると、Na の再吸収が抑制され、血圧が低下する。
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 MR に拮抗する薬剤 アルダクトン A（スピロノラクトン）、セララ（エプレレノン）
【海外の開発状況】 2018 年 9 月現在、本剤は海外で開発及び承認はされていない

申請者	販売名	新規／一部変更
小野薬品工業㈱	デムサーカプセル 250 mg	新規承認
一般名	メチロシン	
効能・効果	褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善	
用法・用量	通常、成人及び12歳以上の小児にはメチロシンとして1日500 mg から経口投与を開始する。 効果不十分な場合は、経過を十分に観察しながら3日間以上の間隔をおいて1日250 mg 又は500 mg ずつ漸増し、患者の尿中カテコールアミン量及び症状の十分な観察のもと、適宜増減する。ただし、1日最高用量は4,000 mg、1回最高用量は1,000 mg、投与間隔は4時間以上とし、1日500 mg は1日2回、1日750 mg は1日3回、1日1,000 mg 以上は1日4回に分割する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10年	
審査等経過	・承認申請（平成30年4月26日）	
承認条件	・RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品（平成27年5月25日付け 薬食審査発0525第1号） 未承認薬・適応外薬検討会議開発公募品目	

概要
【対象疾患】 - 褐色細胞腫。副腎髄質又は副腎外傍神経節のクロム親和性細胞に由来し、カテコールアミンをはじめとする各種生理活性物質を生成・分泌する神経内分泌腫瘍。カテコールアミンの過剰分泌は、高血圧クリーゼ、心不全、不整脈等の致死的な心血管関連事象のリスクを高める。 「厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成 平成21年度研究報告書」によると、国内の推定患者数は2920例（良性2600例、悪性320例）。 - 治療法について、手術による腫瘍切除が第一選択。カテコールアミン過剰を認める患者では、血圧コントロール等の目的で交感神経受容体遮断薬（α_1遮断薬が第一選択）が投与される。
【開発の経緯】 1979年に米国で「褐色細胞腫患者における（1）外科手術前の処置、（2）外科手術が禁忌の場合の患者管理、及び（3）悪性褐色細胞腫患者の慢性的治療」の効能・効果で承認。本邦では、今般、臨床試験の結果等に基づき医薬品製造販売承認申請がなされた。
【作用機序・特徴】 カテコールアミン生合成の律速段階であるチロシンからDOPA（3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン）への変換を触媒するチロシン水酸化酵素を阻害することで、カテコールアミンの産生を抑制する。同様の作用機序の既承認薬はない。
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 なし

【海外の開発状況】

・2018年9月現在、本剤が承認されている国・地域は米国のみ。

申請者	販売名	新規／一部変更
武田薬品工業(株)	レルミナ錠 40 mg	新規承認
一般名	レルゴリクス	
効能・効果	子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善 過多月経、下腹痛、腰痛、貧血	
用法・用量	通常、成人にはレルゴリクスとして 40 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1～5 日目に行う。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 2 月 28 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	特になし	

概要
【対象疾患】 ・子宮筋腫は、子宮筋層を構成する平滑筋に発生し、性ホルモンに依存して増殖する良性腫瘍であり、過多月経及びそれに伴う貧血や疼痛等の臨床症状を呈する。 ・日本産科婦人科学会が実施した調査（2015 年）では本邦における子宮筋腫の推定受診者は 552,411 人とされている。
【開発の経緯】 ・子宮筋腫に基づく臨床症状に対する薬物治療として汎用されているゴナドトロピン放出ホルモン（以下、「GnRH」）受容体アゴニストで生じるフレアアップ（投与初期の一過性の性ホルモンの血中濃度増加）による症状悪化の懸念がない薬剤の開発を目指した。
【作用機序・特徴】 ・本薬はヒト下垂体 GnRH 受容体に対するアンタゴニストであり、下垂体からの黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）の分泌を抑制することで、卵巣からのエストラジオール（以下、「E₂」）やプロゲステロンの分泌を低下させる。
【類薬】〔製剤名（一般名）〕 GnRH 受容体アゴニスト ・リュープリン注射用 1.88 mg、同注射用 3.75 mg、同注射用キット 1.88 mg、同注射用キット 3.75 mg（リュープロレリン酢酸塩） ・スプレキュア点鼻液 0.15%、同 MP 皮下注用 1.8（ブセレリン酢酸塩） ・ナサニール点鼻液 0.2%（酢酸ナファレリン）
【海外の開発状況】 ・本薬は海外において承認されていない。

・今般、国内臨床試験成績等に基づき、頻脈性心房細動の効能追加に係る本剤 4 mg 及び 8 mg の一変申請、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 の剤形追加に係る承認申請が行われた。

【作用機序・特徴】

・内因性交感神経刺激作用 (ISA) を有さない選択的 β_1 遮断薬であり、心拍数低下作用を示す。

【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

β 遮断薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬

・メインテート錠 (ビソプロロールフマル酸塩)、アーチスト錠 (カルベジロール)、インデラル錠 (プロプラノロール)、テノーミン錠 (アテノロール)、セロケン錠、ロプレソール錠 (メトプロロール酒石酸塩) 等

【海外の開発状況】

・本剤は海外では開発されていない。

申請者	販売名	新規／一部変更
トーアエイヨー (株)	①ビソノテープ 2 mg、②同テープ 4 mg、同テープ 8 mg	①新規 ②一部変更
一般名	ビソプロロール	
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） <u>頻脈性心房細動</u> （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 <u>本態性高血圧症（軽症～中等症）</u> 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。 <u>頻脈性心房細動</u> 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）	
申請区分	①1-（4）新効能医薬品、1-（6）新用量医薬品、1-（8）剤型追加に係る医薬品 ②1-（4）新効能医薬品、1-（6）新用量医薬品、1-（10）その他の医薬品	
再審査期間	残余（平成 33 年 6 月 27 日まで）	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 3 月 28 日）	
承認条件	なし	
その他	特になし	

概要
【対象疾患】 ・頻脈性心房細動。洞結節由来の心房波の消失により心房内で複数の興奮波が旋回し、不規則な心室収縮、心拍出量の減少及び交感神経の亢進を引き起こす疾患である。 ・日本循環器学会の疫学調査によると2010年の国内の心房細動患者数は83万人と推定され、2030年には100万人を超えることが予測されている。 ・治療法について、副伝導路のない持続性又は永続性心房細動に対してβ遮断薬、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬が推奨される。
【開発の経緯】 ・本剤は本剤 4 mg 及び 8 mg が 2013 年に「本態性高血圧症（軽症～中等症）」の効能・効果で承認された。

平30年12月3日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	① アブストラル舌下錠100 μ g ② 同 舌下錠200 μ g ③ 同 舌下錠400 μ g	協和発酵キリン株式会社	フェンタニルクエン酸塩	強オピオイド鎮痛剤を定時投与中の癌患者における突出痛の鎮痛	平成25年9月20日	4年	カテゴリー1	—
2	テリボン皮下注用56.5 μ g	旭化成ファーマ株式会社	テリパラチド酢酸塩	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	① 平成23年9月26日 ② 平成29年5月18日（用法・用量の一部変更）	① 6年 ② ①の残余期間（平成29年5月18日から平成29年9月25日まで）	カテゴリー1	—
3	イメンドカプセル125mg 同 カプセル80mg 同 カプセルセット	小野薬品工業株式会社	アプレピタント	抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）（遅発期を含む）	① 平成21年10月16日 ② 平成24年 6月22日（小児の追加）	① 8年 ② ①の残余期間（平成24年6月22日から平成29年10月15日まで）	カテゴリー1	—
4	オキファスト注10mg 同 注50mg	塩野義製薬株式会社	オキシコドン塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	平成24年1月18日	6年	カテゴリー1	—
5	エックスフォージ配合錠	ノバルティスファーマ株式会社	バルサルタン／アムロジピンベシル酸塩	高血圧症	平成22年1月20日	4年	カテゴリー1	—
6	アボルブカプセル0.5mg	グラクソ・スミスライン株式会社	デュタステリド	前立腺肥大症	平成21年7月7日	8年	カテゴリー1	—

20 年 月改訂 (第 4 版 効能・効果及び 2 mg 規格追加等に伴う改訂)
2014 年 9 月改訂

日本標準商品分類番号
872149

経皮吸収型・β遮断剤

処方箋医薬品
(注意一医師等の処方箋により使用すること)

案

2mg
4mg
8mg

Bisono tape 2mg・4mg・8mg

(ビソプロロール・テープ剤)

貯 法: 気密容器、遮光、室温保存

使用期限: 外箱に表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

	2 mg	4 mg
承認番号		22500AMX00993
薬価収載	薬価基準未収載	2013 年 8 月
販売開始		2013 年 9 月
効能追加	—	20 年 月
国際誕生	2013 年 6 月	

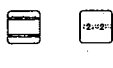
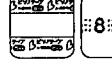
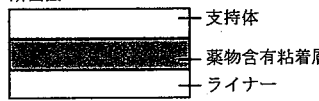
	8 mg
承認番号	22500AMX00994
薬価収載	2013 年 8 月
販売開始	2013 年 9 月
効能追加	20 年 月
国際誕生	2013 年 6 月

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

- 高度の徐脈 (著しい洞性徐脈)、房室ブロック (Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者
[症状を悪化させるおそれがある。]
- 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者
[アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。]
- 心原性ショックのある患者
[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
- 肺高血圧による右心不全のある患者
[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
- 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者
[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
- 非代償性の心不全患者
[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
- 重度の末梢循環障害のある患者 (壊疽等)
[末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- 未治療の褐色細胞腫の患者
[「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】**

販売名	ビソノテープ 2 mg	ビソノテープ 4 mg	ビソノテープ 8 mg
成分・含量 (1 枚中)	ビソプロロール 2 mg	ビソプロロール 4 mg	ビソプロロール 8 mg
添加物	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、メタクリル酸ブチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ミリスチン酸イソプロピル		
剤形・性状	白色半透明の粘着テープ剤で、膏体面は透明のライナーで覆われている。		

販売名	ビソノテープ 2 mg	ビソノテープ 4 mg	ビソノテープ 8 mg
識別コード	643 (アルミ袋に表示)	642 (アルミ袋に表示)	641 (アルミ袋に表示)
外形	(支持体) (ライナー) 	(支持体) (ライナー) 	(支持体) (ライナー) 
断面図			
大きさ	30.0mm×30.0mm (面積: 8.9cm ²)	42.5mm×42.5mm (面積: 17.9cm ²)	60.0mm×60.0mm (面積: 35.7cm ²)

【効能・効果】**

1. 本態性高血圧症 (軽症～中等症)

2. 頻脈性心房細動

<参考>

効能・効果	ビソノテープ 2 mg	ビソノテープ 4 mg	ビソノテープ 8 mg
本態性高血圧症 (軽症～中等症)	—	○	○
頻脈性心房細動	○	○	○

○: 効能あり —: 効能なし

【用法・用量】**

1. 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。

2. 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。

＜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低用量から投与を開始することを考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕**
- ** (3) 頻脈性心房細動を合併する本態性高血圧症の患者に投与する場合、頻脈性心房細動の用法・用量は1日1回4mgから開始することに留意した上で、各疾患の指標となる血圧や心拍数、症状等に応じ、開始用量を設定すること。**

【使用上の注意】**

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者
〔気管支を収縮させ、症状を発現させるおそれがある。〕
- (2) うっ血性心不全のおそれのある患者
〔心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。〕
- (3) 特発性低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者
〔低血糖の前駆症状である頻脈等の交感神経系反応をマスクしやすいので血糖値に注意すること。〕
- (4) 甲状腺中毒症の患者
〔頻脈等の中毒症状をマスクすることがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕
- (5) 腎機能障害のある患者
〔薬物の排泄が遅延し、作用が増強するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- (6) 重篤な肝機能障害のある患者
〔薬物の代謝が遅延し、作用が増強するおそれがある。〕
- (7) 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）
〔末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (8) 徐脈、房室ブロック（I度）のある患者
〔心刺激伝導系を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- ** (9) 過度に血圧の低い患者**
〔血圧を更に低下させるおそれがある。〕
- (10) 異型狭心症の患者
〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (11) 乾癬の患者又は乾癬の既往のある患者
〔症状を悪化又は誘発させるおそれがある。〕
- (12) 高齢者
〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 投与が長期にわたる場合は、心機能検査（脈拍、血圧、心電図、X線等）を定期的に行うこと。徐脈又は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。また、必要に応じてアトロピンを使用すること。なお、肝機能、腎機能、血液像等に注意すること。
- (2) 類似化合物（プロプラノロール塩酸塩）使用中の狭心症患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、休薬を要する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。特に高齢者においては同様の注意をすること。

- (3) 甲状腺中毒症の患者では急に投与を中止すると、症状を悪化させることがあるので、休薬を要する場合には徐々に減量し、観察を十分に行うこと。
- (4) 手術前48時間は投与しないことが望ましい。
- (5) めまい、ふらつきがあらわれることがあるので、本剤投与中の患者（特に投与初期）には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。
- ** (6) 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、心機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。**
- (7) 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがあるので、本剤の使用が適切であるか慎重に判断すること。また、本剤の貼付に際しては貼付部位を毎回変更すること。皮膚症状があらわれた場合には、ステロイド軟膏等を投与するか、本剤を投与中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
交感神経系に対し抑制的に作用する薬剤 レセルピン等	過剰の交感神経抑制作用（徐脈、血圧低下等）があらわれることがある。異常が認められた場合には両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
血糖降下剤 インスリン製剤 トルブタミド等	血糖降下作用が増強することがある。また、低血糖症状（頻脈、発汗等）をマスクすることがある。血糖値に注意し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	β 遮断により肝臓でのグリコーゲン分解が抑制される。また、低血糖時に分泌されるアドレナリンにより生じる低血糖症状をマスクする。
Ca拮抗剤 ベラパミル塩酸塩 ジルチアゼム塩酸塩等	徐脈、房室ブロック、洞房ブロック等があらわれることがある。定期的に脈拍数を測定し、必要に応じて心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用、陰性変力作用、降圧作用）を増強させる。特にジギタリス製剤との3剤併用時には注意を要する。
ジギタリス製剤 ジゴキシン メチルジゴキシン	徐脈、房室ブロック等があらわれることがある。定期的に心電図検査を行い、異常が認められた場合には、両剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（心刺激生成・伝導抑制作用）を増強させる。特にCa拮抗剤との3剤併用時には注意を要する。
クロニジン塩酸塩 グアナベンズ酢酸塩	クロニジン、グアナベンズ投与中止後のリバウンド現象（急激な血圧上昇）が増強することがある。クロニジンを中止する場合は、あらかじめ本剤の投与中止等適切な処置を行う。	クロニジンを中止した場合、血中ノルアドレナリンが上昇する。 β 遮断剤と併用している場合、クロニジンの中止により、 α 作用が強調され、より急激な血圧上昇を起こす。グアナベンズも作用機序から同様な反応が予測される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラスⅠ抗不整脈剤 ジソピラミドリン酸塩 プロカインアミド塩酸塩 アジマリン等 クラスⅢ抗不整脈剤 アミオダロン塩酸塩	過度の心機能抑制（徐脈、低血圧等）があらわれることがある。 臨床症状を観察し、異常が認められた場合には本剤の減量若しくは投与を中止する。	相加的に作用（交感神経抑制作用）を増強させる。
非ステロイド性抗炎症剤 インドメタシン等	本剤の降圧作用が減弱することがある。	非ステロイド性抗炎症剤は、血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成・遊離を阻害する。
降圧作用を有する薬剤 降圧剤 硝酸剤	降圧作用が増強することがある。 定期的に血圧を測定し、両剤の用量を調節する。	相加的に作用（降圧作用）を増強させる。
** フィンゴリモド塩酸塩	フィンゴリモド塩酸塩の投与開始時に併用すると、重度の徐脈や心ブロックが認められることがある。	共に徐脈や心ブロックを引き起こすおそれがある。

4. 副作用

本態性高血圧症

臨床試験（承認時まで）：

総症例数789例中、副作用が報告されたのは233例（29.5%）であり、その主なものは、適用部位そう痒感56例（7.1%）、適用部位皮膚炎29例（3.7%）、適用部位紅斑17例（2.2%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動は、血中トリグリセリド増加20例（2.5%）、ALT（GPT）の上昇13例（1.6%）、血中尿酸増加12例（1.5%）、好酸球百分率増加12例（1.5%）等であった。

** 頻脈性心房細動

臨床試験（承認時まで）：

総症例数247例中、副作用が報告されたのは43例（17.4%）であり、その主なものは、適用部位皮膚炎9例（3.6%）、適用部位そう痒感6例（2.4%）、心不全3例（1.2%）等であった。また、臨床検査値異常変動が報告されたのは3例（1.2%）であり、肝機能検査値上昇2例（0.8%）、血小板数減少1例（0.4%）であった。

** (1) 重大な副作用

心不全（0.6%）、完全房室ブロック、高度徐脈、洞不全症候群（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、心機能検査を定期的に行い、このような副作用が発現した場合には減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

** (2) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満 ^{a)}	頻度不明 ^{a)}
循環器	徐脈	房室ブロック、血圧低下、心室性期外収縮、動悸、胸痛	心房細動、心胸部比増加
精神神経系		頭痛、傾眠、浮動性めまい、体位性めまい	頭重感、不眠、悪夢
消化器		悪心	嘔吐、胃部不快感、腹部不快感、食欲不振、下痢

	1%以上	1%未満 ^{a)}	頻度不明 ^{a)}
肝臓	ALT（GPT）の上昇	AST（GOT）、LDH、Al-P、ビリルビンの上昇	γ-GTPの上昇、肝腫大
腎臓・泌尿器	尿中蛋白陽性	クレアチニン、BUNの上昇	尿中ブドウ糖陽性、頻尿
呼吸器		呼吸困難	気管支痙攣
過敏症		発疹、皮膚そう痒感	
眼			霧視、涙液分泌減少
適用部位障害	（適用部位） 皮膚炎、紅斑、そう痒感	（適用部位） 疼痛、熱感、乾燥、湿疹、変色、びらん	
その他	好酸球百分率増加、血中トリグリセリド増加、血中尿酸増加、CRP（C-反応性蛋白）増加	無力症、疲労、倦怠感、CK（CPK）の上昇、血中コレステロール増加、HDLコレステロール増加、LDLコレステロール増加、血中ブドウ糖増加	浮腫、気分不快、四肢冷感、悪寒、しびれ感、糖尿病増悪

発現頻度は本態性高血圧症、頻脈性心房細動の承認時までの臨床試験結果を合算した。

注1) ビソプロロールフマル酸塩経口製剤の添付文書に記載されている副作用を参考に、本剤での臨床試験の副作用発現率が1%未満の副作用を記載した。

注2) 本剤の承認時までの臨床試験では発現していないが、ビソプロロールフマル酸塩経口製剤の添付文書に記載のある副作用を、頻度不明として記載した。

5. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

(1) 高齢者では一般に過度の降圧は好ましくないとされている。

【脳梗塞等がおこるおそれがある。】

(2) 高齢者では徐脈等の心拍数・心リズム障害があらわれやすいので、このような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。

(3) 休薬を要する場合は、徐々に減量する。

【重要な基本的注意】の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

【動物実験（ラット）で胎児毒性（致死、発育抑制）及び新生児毒性（発育毒性等）が報告されている。】

(2) 投与中は授乳を避けさせること。

【動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。】

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

症状

過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支痙攣等があらわれることがある。

処置

過量投与の場合は、本剤を皮膚から除去するとともに、下記等の適切な処置を行うこと。

(1) 徐脈、完全房室ブロック：アトロピン硫酸塩水和物、イソプレナリン塩酸塩等の投与や心臓ペースングを適用すること。

(2) 心不全の急性増悪：利尿薬、強心薬、血管拡張剤を静脈内投与すること。

- (3) 低血圧：強心剤、昇圧剤、輸液等の投与や補助循環を適用すること。
- (4) 気管支痙攣：イソプレナリン塩酸塩、 β_2 刺激薬又はアミノフィリン水和物等の気管支拡張剤を投与すること。

9. 適用上の注意

(1) 貼付部位

- 1) 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。
- 2) 貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるときは清潔なタオル等でよくふき取ってから本剤を貼付すること。特に夏期は、一般的に密封療法では皮膚症状が誘発されることが知られているので、十分に注意して投与すること。
- 3) 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。

(2) 貼付期間中

本剤が皮膚から一部剥離した場合は、絆創膏等で剥離部を固定すること。

10. その他の注意

β 遮断剤使用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療では効果が得られない場合がある。

【薬物動態】

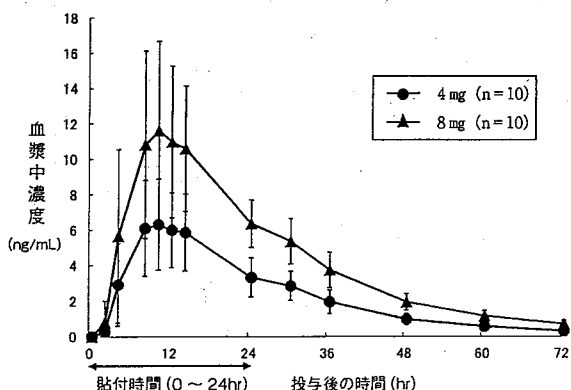
1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人を対象に、本剤 4 mg (10例) 又は 8 mg (10例) を胸部に単回投与 (24時間貼付) したときの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。⁹⁾

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{∞} (ng · hr/mL)
4 mg	6.486 ±2.519	10.0 ±2.1	14.99 ±2.73	177.06 ±60.98
8 mg	11.947 ±4.651	11.0 ±2.2	15.79 ±2.07	335.11 ±92.30

(平均値±標準偏差)



健康成人に本剤 4 mg 又は 8 mg を単回投与 (24時間貼付) したときの血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

(2) 反復投与

健康高齢者 (65歳以上) 9 例及び健康非高齢者 (20歳以上35歳以下) 10例に本剤 8 mg を14日間反復投与 (1日1回24時間貼付) したとき、いずれも投与4日で定常状態に達し、投与14日目の薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。⁹⁾

対象	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{24} (ng · hr/mL)
高齢者	27.1000 ±10.7983	8.9 ±1.8	21.65 ±3.95	522.42 ±215.92
非高齢者	22.4000 ±4.2413	7.8 ±2.0	20.80 ±4.48	396.28 ±66.69

(平均値±標準偏差)

2. 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能正常及び腎機能軽度～高度低下高血圧症患者 (eGFR*正常: 90以上、軽度低下: 60～89、中等度低下: 30～59、高度低下: 15～29) に本剤 8 mg を7日間反復投与 (1日1回24時間貼付) したときのビソプロロールの C_{max} 及び AUC_{24} は、腎機能正常患者に比べて、腎機能軽度・中等度・高度低下患者ではそれぞれ約1.2、1.7、2.4倍及び約1.2、2.0、2.9倍であった。⁹⁾

*eGFRの算出式

$$\text{男性: eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

$$\text{女性: eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

3. 代謝・排泄

健康成人10例を対象に本剤 8 mg を単回投与 (24時間貼付) したとき、投与後72時間までの累積尿中排泄率は41.827%であり、未変化体は33.390%で残りは代謝物であった。⁹⁾

【臨床成績】**

1. 本態性高血圧症

(1) 用量探索試験 (プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験)

本態性高血圧症 (I度・II度; 投与直前の坐位拡張期血圧が95～109mmHg) 患者184例にビソノテープ 2、4、8 mg 又はプラセボを1日1回8週間投与したときの試験結果は、下表に示すとおりであり、用量依存的な降圧効果が認められ、また、トラフ時坐位拡張期血圧について、ビソノテープの各用量群ではいずれもプラセボ群に比べて有意に低かった。⁹⁾

			2 mg群	4 mg群	8 mg群	プラセボ
n a)			47 (46)	46 (44)	44 (44)	47 (46)
トラフ時坐位血圧 (mmHg) #	拡張期	治療前値	99.2 ±3.3	100.2 ±4.4	99.6 ±3.9	99.7 ±4.7
		変化値	-7.6 ±7.2	-10.5 ±7.9	-11.3 ±9.9	-3.2 ±6.4
	収縮期	治療前値	149.1 ±6.6	151.5 ±11.8	146.9 ±9.1	149.6 ±10.4
		変化値	-6.8 ±9.7	-9.2 ±12.7	-10.4 ±12.7	-1.5 ±10.7
トラフ時坐位拡張期血圧 (mmHg) の変化値の平均値におけるプラセボとの差**			-4.4 ±1.4 [-7.2～-1.6]	-7.3 ±1.5 [-10.3～-4.3]	-8.1 ±1.8 [-11.6～-4.6]	—

: 平均値±標準偏差 ## : 平均値±標準誤差

[] は95%信頼区間

a) カッコ内は治療期8週後及び変化値の解析対象例数

(2) 第III相試験 (プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験)

本態性高血圧症 (I度・II度; 投与直前の坐位拡張期血圧が95～109mmHg) 患者459例を対象として、ビソノテープ 8 mg、ビソプロロールフマル酸塩錠 5 mg 又はプラセボを1日1回8週間投与したときの試験結果は下表のとおりであった。

トラフ時坐位拡張期血圧の変化値について、ビソノテープ 8 mg のプラセボに対する優越性が検証され、また、ビソノテープ 8 mg のビソプロロールフマル酸塩錠 5 mg に対する非劣性 (非劣性限界値: 3.3mmHg) が検証された。⁹⁾

			ビソノ テープ 8 mg	ビソプロ ロール フマル酸塩 錠 5 mg	プラ セボ
解析対象例数			184	182	93
トラフ時 坐位血圧 (mmHg) #	拡張期	治療前値	99.9 ±3.9	99.9 ±3.8	99.5 ±3.8
		変化値	-12.1 ±8.6	-11.8 ±9.4	-3.8 ±7.8
	収縮期	治療前値	150.9 ±9.9	151.3 ±9.9	148.9 ±8.9
		変化値	-13.5 ±13.8	-12.9 ±14.6	-3.9 ±10.8
トラフ時坐位 拡張期血圧 (mmHg) の変化値の 調整平均 ^{a)} 及び群間比較 ^{**}		調整平均 推定値 [95% 信頼区間]	-12.2 ±0.6 [-13.4~ -10.9]	-11.8 ±0.6 [-13.1~ -10.5]	-3.7 ±0.9 [-5.5~ -1.9]
		ビソノテープ 8 mgとの差 ^{b)} [95% 信頼区間]	—	-0.4 ±0.9 [-2.2~ 1.4] ^{c)}	-8.4 ±1.1 [-10.6 ~ -6.2]

: 平均値±標準偏差 # : 調整平均±標準誤差
a) 治療前値で調整 b) ビソノテブービソプロロールフマル酸塩錠 (又はプラセボ) c) 非劣性限界値3.3mmHg

***2. 頻脈性心房細動

第Ⅲ相検証試験 (二重盲検並行群間比較試験)

慢性 (持続性・永続性) 心房細動 (投与直前の安静時心拍数が80拍/分以上) 患者220例を対象に、24時間ホルター心電図の平均心拍数を指標とした二重盲検比較試験において、ビソノテブ 4 mg群とビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg群、ビソノテブ 8 mg群とビソプロロールフマル酸塩錠5 mg群を比較した。ビソノテブ群は1日1回4 mgから、ビソプロロールフマル酸塩錠群は1日1回2.5mgから投与開始し、2週時点で増量の要否を判断した。ビソノテブ 8 mg群55例中8 mg増量例は29例、ビソプロロールフマル酸塩錠5 mg群54例中5 mg増量例は31例であり、各群の評価は増量例と増量されなかった例を併せて行った。

投与4週後の24時間ホルター心電図の平均心拍数の変化値 (調整平均) について、ビソノテブ 4 mg群のビソプロロールフマル酸塩錠2.5mg群に対する非劣性 (非劣性限界値: 6.0拍/分) 及びビソノテブ 8 mg群のビソプロロールフマル酸塩錠5 mg群に対する非劣性 (非劣性限界値: 7.5拍/分) が検証された。⁸⁾

			ビソノテブ 4 mg群	ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5 mg群
n ^{a)}			55 (55)	55 (51)
24時間ホルター心電図の平均心拍数 (拍/分) [#]	治療前値		89.5±14.4	89.5±12.3
	変化値		-11.6±6.9	-12.1±6.3
24時間ホルター心電図の平均心拍数 (拍/分) の変化値の調整平均 ^{b)} 及び群間比較 ^{**}	調整平均推定値 [95%信頼区間]		-12.3±0.9 [-14.1~-10.5]	-12.7±0.9 [-14.6~-10.9]
	ビソプロロール フマル酸塩錠 2.5mgとの差 ^{c)} [95%信頼区間]		0.5±1.2 [-1.9~2.9] ^{d)}	—

			ビソノテブ 8 mg群	ビソプロロール フマル酸塩錠 5 mg群
n ^{a)}			55 (55)	55 (54)
24時間ホルター心電図の平均心拍数 (拍/分) [#]	治療前値		91.6±13.8	90.0±10.5
	変化値		-13.7±8.3	-13.7±7.8
24時間ホルター心電図の平均心拍数 (拍/分) の変化値の調整平均 ^{b)} 及び群間比較 ^{**}	調整平均推定値 [95%信頼区間]		-13.8±0.9 [-15.6~-12.0]	-14.3±0.9 [-16.0~-12.5]
	ビソプロロール フマル酸塩錠 5 mgとの差 ^{c)} [95%信頼区間]		0.5±1.2 [-1.9~2.9] ^{d)}	—

: 平均値±標準偏差 # : 調整平均±標準誤差
a) カッコ内は変化値及び調整平均の解析対象例数 b) 治療前のβ遮断剤の有無及び治療前値で調整 c) ビソノテブービソプロロールフマル酸塩錠 d) 非劣性限界値6.0拍/分 e) 非劣性限界値7.5拍/分

【薬効薬理】

本剤の有効成分であるビソプロロールはISA (内因性交感神経刺激作用) がなく、選択性が高いβ₁アンタゴニストである。

(1) β₁受容体選択性

ビソプロロールのβ₁受容体に対する親和性は、β₂受容体に比し14.5倍強かった。プロプラノロール塩酸塩に比べてβ₁選択性が80.6倍高いと考えられた。⁷⁾

(2) 降圧作用

1) 高血圧自然発症ラットへの本剤 (ビソプロロール0.67~2.69mg含有) の反復貼付により、血圧及び心拍数の低下が認められ、24時間にわたる降圧作用を示した。⁸⁾

2) 腎性高血圧イヌへの本剤 (ビソプロロール4.48mg含有) の反復貼付により、血圧及び心拍数の低下が認められ、持続した降圧作用を示した。⁹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

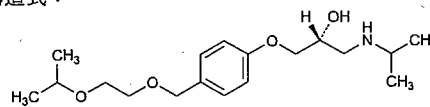
一般名: ビソプロロール (Bisoprolol)

化学名: (2RS)-1- (4- ((2- (1-Methylethoxy) ethoxy) methyl) phenoxy) -3- [(1-methylethyl) amino] propan-2-ol

分子式: C₁₈H₂₇NO₄

分子量: 325.44

構造式:



及び鏡像異性体

性状: ビソプロロールは白色のろう状の塊又は粉末、若しくは無色澄明の粘稠性のある液である。アセトニトリル、メタノール、エタノール (95)、エタノール (99.5)、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル又は、ジメチルスルホキシドに極めて溶けやすく、水にやや溶けにくい。ビソプロロールは吸湿性である。

【包装】**

*** ビソノテブ 2 mg: 70枚 ((1枚×7) ×10)

ビソノテブ 4 mg: 70枚 ((1枚×7) ×10)

ビソノテブ 8 mg: 70枚 ((1枚×7) ×10)

【主要文献】**

- 1) トーアエイヨー社内資料：薬物動態試験；単回投与
- 2) トーアエイヨー社内資料：薬物動態試験；反復投与
- 3) トーアエイヨー社内資料：腎機能別の薬物動態試験
- 4) 松岡博昭ほか：Prog. Med., 33, 2413 (2013)
- 5) Matsuoka, H. et al. : J. Clin. Hypertens., 15, 806 (2013)

**6) トーアエイヨー社内資料：慢性心房細動に対する第Ⅲ相
検証試験

- 7) トーアエイヨー社内資料：受容体親和性
- 8) トーアエイヨー社内資料：ラットにおける降圧作用
- 9) トーアエイヨー社内資料：イヌにおける降圧作用

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部

** 〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町 2-293-3

* 電話 0120-387-999 048-648-1070



製造販売

トーアエイヨー株式会社

福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地

*



astellas

販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

