

経皮吸収型・ $\beta_1$ 遮断剤

# ビソノ<sup>®</sup>テープ<sup>°</sup>2mg・4mg・8mg

## 再審査結果及び使用成績調査・特定使用成績調査結果のご報告

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素より弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、標記の弊社製品につきまして、再審査結果が通知\*され、本剤の安全性及び有効性が確認されました。

つきましては、本剤の使用成績調査・特定使用成績調査の結果をご報告させていただきます。

本調査の実施にあたり、多くの医療従事者の方々のご協力を賜り、ここに厚く御礼申し上げます。

今後もビソノテープをはじめとした弊社医薬品について、適正使用を推進してまいります。

引き続き、ご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

謹白

2022年12月

トーアエイヨー株式会社

※厚生労働省薬生薬審発1207第1号（2022年12月7日付）

★弊社製品情報は、弊社ホームページ (<https://med.toaeiyo.co.jp/>) でご覧いただけます。

★専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ビソノテープ 電子添文



(01)14987142381200

お問い合わせ先：

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

## ■使用成績調査・特定使用成績調査の概要

### 1. 調査方法

#### 1.1. 使用成績調査

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。
対象患者	本態性高血圧症（軽症～中等症）患者
観察期間（使用期間）	12 週
実施期間	調査期間：2014 年 4 月～2017 年 9 月 登録期間：2014 年 4 月～2016 年 3 月

#### 1.2. 特定使用成績調査

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。
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場合
観察期間（使用期間）	1 年間（52 週）
実施期間	調査期間：2014 年 4 月～2018 年 9 月 登録期間：2014 年 4 月～2016 年 3 月

### 2. 調査結果

#### 2.1. 患者背景

##### 2.1.1. 使用成績調査

安全性解析対象症例は 1804 例、有効性解析対象症例は 1406 例であった。患者背景を表 1 に示す。

##### 2.1.2. 特定使用成績調査

安全性解析対象症例は 656 例、有効性解析対象症例は 483 例であった。患者背景を表 1 に示す。

表1 患者背景（安全性解析対象症例）

項目	カテゴリー	症例数		
		使用成績調査	特定使用成績調査	
全症例数		1804	656	
性別	男	947 (52.49)	309 (47.10)	
	女	妊娠 無	857 (47.51)	347 (52.90)
		有	851 (99.30)	346 (99.71)
		不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)
		不明・未記載	6 (0.70)	1 (0.29)
不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)		
本剤投与開始時年齢	<65歳	430 (23.84)	174 (26.52)	
	65歳≤～<75歳	509 (28.22)	185 (28.20)	
	75歳≤～	865 (47.95)	297 (45.27)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
	症例数	1804	656	
	平均±標準偏差	72.0±13.4	70.7±13.1	
	中央値	74.0	73.0	
	最小値	19	24	
最大投与量	<4mg	100 (5.54)	26 (3.96)	
	4mg	1444 (80.04)	509 (77.59)	
	4mg<～<8mg	3 (0.17)	0 (0.00)	
	8mg	256 (14.19)	121 (18.45)	
	8mg<	1 (0.06)	0 (0.00)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
	症例数	1804	656	
	平均±標準偏差	4.5±1.5	4.7±1.6	
	中央値	4.0	4.0	
	最小値	1	2	
総投与期間 <sup>注1)</sup> (使用成績調査)	≤2週	165 (9.15)		
	2週<～≤4週	111 (6.15)		
	4週<～≤8週	156 (8.65)		
	8週<～≤12週	137 (7.59)		
	12週<～	1231 (68.24)		
	不明・未記載	4 (0.22)		
	症例数	1800		
	平均±標準偏差	97.0±66.6		
	中央値	94.0		
	最小値	1		
総投与期間 <sup>注1)</sup> (特定使用成績調査)	≤2週		34 (5.18)	
	2週<～≤4週		27 (4.12)	
	4週<～≤12週		63 (9.60)	
	12週<～≤26週		84 (12.80)	
	26週<～≤52週		65 (9.91)	
	52週<～		379 (57.77)	
	不明・未記載		4 (0.61)	
	症例数		653	
	平均±標準偏差		286.2±162.7	
	中央値		370.0	
合併症	無	208 (11.53)	91 (13.87)	
	有	腎機能障害	1596 (88.47)	565 (86.13)
		肝機能障害	336 (18.63)	83 (12.65)
		不整脈	149 (8.26)	45 (6.86)
		心不全	641 (35.53)	170 (25.91)
		狭心症	446 (24.72)	133 (20.27)
		狭心症	403 (22.34)	128 (19.51)
		糖尿病	408 (22.62)	126 (19.21)
		脂質異常症	782 (43.35)	289 (44.05)
		高尿酸血症	257 (14.25)	93 (14.18)
	その他	912 (50.55)	286 (43.60)	
不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)		

注1) 休薬した症例については、休薬前までの期間を対象とした。  
 ※括弧内の数値は割合%を示す。

## 2.2. 副作用発現状況について

### 2.2.1. 使用成績調査

使用成績調査の安全性解析対象症例 1804 例の副作用発現割合は、表 2 のとおり 13.25% (239 / 1804 例) と、本態性高血圧症 (軽症～中等症) の承認時までの副作用発現割合 (29.53%) と比べ低かった。なお、感染症は収集されなかった。

主な副作用は、適用部位皮膚炎 61 例 (副作用発現割合; 以下同様、3.38%)、徐脈 48 例 (2.66%)、適用部位そう痒感 26 例 (1.44%)、浮動性めまい 24 例 (1.33%)、低血圧 18 例 (1.00%) 等であった。

主な副作用の発現時期を確認したところ、徐脈 (洞性徐脈を含む)、低血圧 (血圧低下、起立性低血圧を含む)、浮動性めまいは、投与開始日から 8 週までに発現した症例が多い一方、適用部位の副作用は、投与開始初期に発現するような傾向は認められなかった (図 1 参照)。

### 2.2.2. 特定使用成績調査

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 656 例の副作用発現割合は、表 2 のとおり 14.33% (94 / 656 例) であり、使用成績調査の副作用発現割合 (13.25%) と大きな違いはなく、本態性高血圧症 (軽症～中等症) の承認時までの副作用発現割合 (29.53%) より低かった。なお、感染症は収集されなかった。

主な副作用は、適用部位皮膚炎 28 例 (副作用発現割合; 以下同様、4.27%)、適用部位そう痒感 26 例 (3.96%)、徐脈 11 例 (1.68%)、適用部位湿疹 8 例 (1.22%) 等であった。

副作用の種類別に発現時期を確認した結果、投与開始日から 26 週 (約 6 ヶ月) までに副作用の約 70%～90% が発現しており、その後に発現した副作用は少なかったことから、長期投与による特段の問題点はないものと考えられた (図 2 参照)。

表 2：副作用の発現状況

	製造販売後調査等の状況	
	使用成績調査	特定使用成績調査
安全性解析対象症例数	1804	656
副作用等の発現症例数	239	94
副作用等の発現割合	13.25%	14.33%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
代謝および栄養障害	2 (0.11%)	2 (0.30%)
脱水	1 (0.06%)	
低カリウム血症	1 (0.06%)	
糖尿病		1 (0.15%)
高尿酸血症		1 (0.15%)
神経系障害	32 (1.77%)	6 (0.91%)
脳梗塞	2 (0.11%)	1 (0.15%)
浮動性めまい	24 (1.33%)	5 (0.76%)
体位性めまい		1 (0.15%)
頭痛	3 (0.17%)	
傾眠	1 (0.06%)	
失神	2 (0.11%)	
一過性脳虚血発作	1 (0.06%)	
心臓障害	76 (4.21%)	17 (2.59%)
第二度房室ブロック	2 (0.11%)	
完全房室ブロック		1 (0.15%)
洞停止	2 (0.11%)	
洞性徐脈	11 (0.61%)	2 (0.30%)
徐脈性不整脈	1 (0.06%)	
心房粗動	1 (0.06%)	
心房細動		1 (0.15%)
徐脈	48 (2.66%)	11 (1.68%)
心不全	10 (0.55%)	3 (0.46%)
うっ血性心不全	1 (0.06%)	
動悸	3 (0.17%)	
プリンツメタル狭心症	1 (0.06%)	
血管障害	20 (1.11%)	3 (0.46%)
低血圧	18 (1.00%)	3 (0.46%)
起立性低血圧	2 (0.11%)	
呼吸器、胸部および縦隔障害	7 (0.39%)	3 (0.46%)
喘息	2 (0.11%)	
息詰まり感	2 (0.11%)	
呼吸困難	2 (0.11%)	1 (0.15%)
労作性呼吸困難	1 (0.06%)	
喘鳴		2 (0.30%)
胃腸障害	3 (0.17%)	1 (0.15%)
便秘	1 (0.06%)	1 (0.15%)
下痢	1 (0.06%)	
悪心	1 (0.06%)	
肝胆道系障害	2 (0.11%)	
肝機能異常	2 (0.11%)	
皮膚および皮下組織障害	1 (0.06%)	1 (0.15%)
発疹	1 (0.06%)	
全身性皮疹		1 (0.15%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.06%)	
筋骨格硬直	1 (0.06%)	
腎および尿路障害	2 (0.11%)	
腎不全	1 (0.06%)	
尿流量減少	1 (0.06%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	105 (5.82%)	63 (9.60%)
適用部位そう痒感	26 (1.44%)	26 (3.96%)
適用部位びらん	1 (0.06%)	
適用部位疼痛	1 (0.06%)	
適用部位湿疹		8 (1.22%)
適用部位皮膚炎	61 (3.38%)	28 (4.27%)
適用部位紅斑	7 (0.39%)	
胸部不快感	1 (0.06%)	
無力症		1 (0.15%)
死亡	2 (0.11%)	1 (0.15%)
異常感	4 (0.22%)	
倦怠感	3 (0.17%)	
末梢性浮腫	1 (0.06%)	
臨床検査	12 (0.67%)	1 (0.15%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.06%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.06%)	
血中クレアチニン増加	2 (0.11%)	
血圧低下	5 (0.28%)	1 (0.15%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.06%)	
糸球体濾過率減少	1 (0.06%)	
心拍数減少	1 (0.06%)	
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2 (0.11%)	
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.06%)	
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.06%)	
転倒	1 (0.06%)	

図1：【使用成績調査】副作用の発現時期及び発現件数

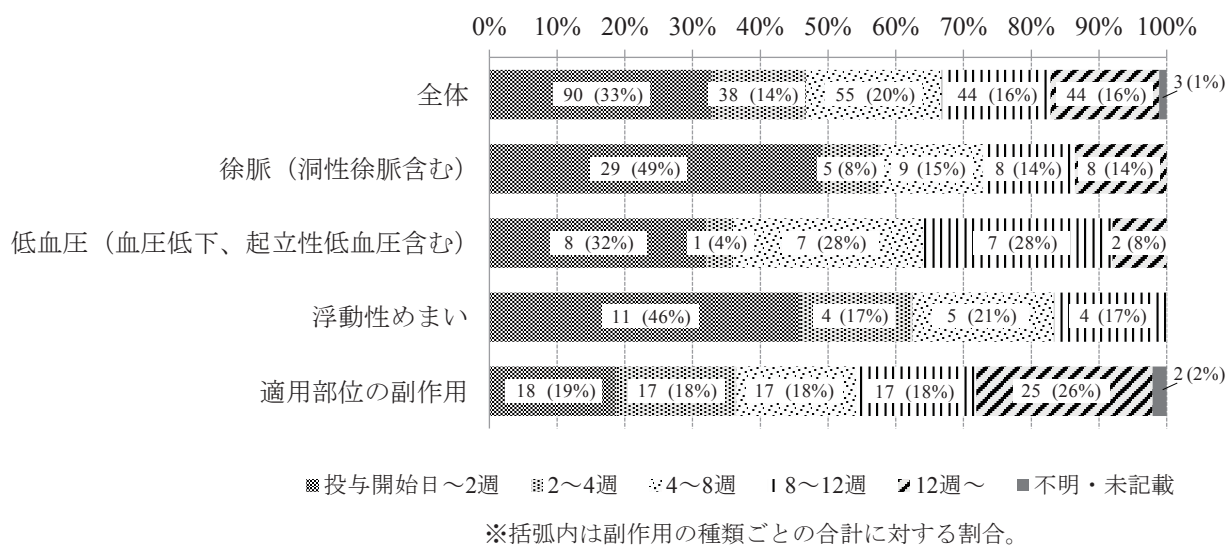
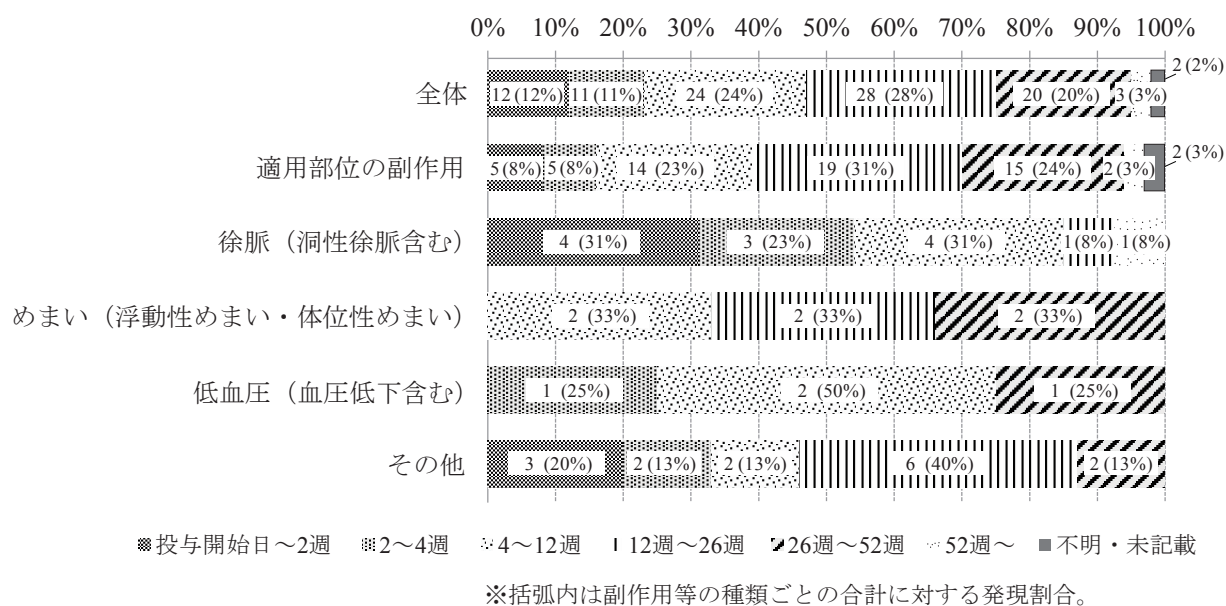


図2：【特定使用成績調査】副作用の発現時期及び発現件数



## 2.3. 有効性

### 2.3.1. 使用成績調査

#### (1) 有効率について

有効性は「有効」又は「無効」の2段階の判定とし、観察期間を満了せず中止した症例も含め有効率を算出した。表3のとおり、有効性解析対象症例1406例の有効率は、92.32% (1298 / 1406 例) であった。また、有効性解析対象症例のうち、標準観察期間である12週(±2週)時点で有効性が評価された症例(以下、観察期間判定症例)を抽出した場合の有効率も、有効性解析対象症例と同程度であった。

表3：【使用成績調査】有効率一覧

	症例数		
	全体	有効 (有効率%)	無効
有効性解析対象症例	1406	1298 (92.32)	108
観察期間判定症例	421	391 (92.87)	30

#### (2) 血圧・脈拍数の推移について

有効性解析対象症例1406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)」の測定値がある症例(以下、12週以降判定症例)、並びに観察期間判定症例の血圧(収縮期、拡張期)及び脈拍数の推移を表4に示す。12週以降判定症例の本剤投与前の収縮期血圧/拡張期血圧の平均±標準偏差(以下、同様)は、145.8±17.1 / 81.9±13.7mmHgであり、有効性判定時の測定値との差は-16.0±19.0 / -9.3±13.4mmHgと、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに有意な降圧作用を認めた。脈拍数についても、本剤投与前と有効性判定時の測定値との差は-13.7±19.4回/分であり、有意な脈拍低下作用を認めた。また、観察期間判定症例においても、12週以降判定症例と同程度の低下が認められた。

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のうち、投与期間が8週間のプラセボ対照用量探索追加試験(231試験)及び検証試験(311試験)において、収縮期血圧及び拡張期血圧の治療前値からの変化値(平均)は、231試験で10.4mmHg / 11.3mmHg(対象例数:44例)、311試験で13.5mmHg / 12.1mmHg(対象例数:176例)の低下であった。

表4：【使用成績調査】血圧・脈拍数の推移

				12週以降判定症例			観察期間判定症例		
				本剤投与前	有効性判定時 (本剤投与後12週以降)	検定※	本剤投与前	有効性判定時 (12週(±2週)時点)	検定※
血圧(mmHg)	収縮期	測定値	症例数	1042	1042		421	421	
			平均±標準偏差	145.8±17.1	129.8±15.8		145.2±17.8	128.7±15.7	
		差分	症例数		1042	p<0.0001		421	p<0.0001
		平均±標準偏差		-16.0±19.0			-16.5±18.7		
	拡張期	測定値	症例数	1040	1040		420	420	
			平均±標準偏差	81.9±13.7	72.6±11.0		81.4±14.7	71.9±11.2	
差分		症例数		1040	p<0.0001		420	p<0.0001	
	平均±標準偏差		-9.3±13.4			-9.5±13.4			
脈拍(回/分)	測定値	症例数	952	952		396	396		
		平均±標準偏差	84.4±19.6	70.7±12.8		84.7±19.7	70.3±13.6		
	差分	症例数		952	p<0.0001		396	p<0.0001	
		平均±標準偏差		-13.7±19.4			-14.4±18.8		

※「本剤投与前」と「有効性判定時」の差分について対応のあるt検定を実施した。

### 2.3.2. 特定使用成績調査

#### (1) 有効率について

有効性は「有効」又は「無効」の2段階の判定とし、観察期間を満了せず中止した症例も含め有効率を算出した。表5のとおり、有効性解析対象症例の有効率は93.37% (451 / 483 例) であった。また、有効性解析対象症例のうち、総投与期間が52週を超えた症例の有効率は98.03% (298 / 304 例)、並びに標準観察期間である52週 (±2週) 時点で有効性が評価された症例 (以下、観察期間判定症例) の有効率は99.13% (114 / 115 例) であった。

表5：【特定使用成績調査】有効率一覧

	症例数		
	全体	有効 (有効率%)	無効
有効性解析対象症例 (全体)	483	451 (93.37)	32
有効性解析対象症例 (総投与期間: 52週超)	304	298 (98.03)	6
観察期間判定症例	115	114 (99.13)	1

#### (2) 血圧・脈拍数の推移について

有効性解析対象症例483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)」の測定値がある症例 (以下、52週以降判定症例) 並びに観察期間判定症例の血圧 (収縮期、拡張期) 及び脈拍数の推移を表6に示す。本剤投与前の収縮期血圧/拡張期血圧の平均 ± 標準偏差 (以下、同様) は  $147.8 \pm 17.8 / 82.7 \pm 12.7$  mmHg であり、有効性判定時との測定値の差は  $-17.6 \pm 18.7 / -9.7 \pm 12.9$  mmHg と、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに有意な降圧作用を認めた。脈拍数についても、本剤投与前と有効性判定時との測定値の差は  $-12.1 \pm 16.4$  回/分であり、有意な脈拍低下作用を認めた。また、観察期間判定症例においても、収縮期血圧、拡張期血圧並びに脈拍数ともに有意な低下が認められた。

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; 投与期間52週) における、本剤投与前からの血圧変化値 (平均) は、収縮期血圧 25.1 mmHg / 拡張期血圧 17.8 mmHg の低下であった。

表6：【特定使用成績調査】血圧・脈拍数の推移

				52週以降判定症例			観察期間判定症例		
				本剤投与前	有効性判定時 (本剤投与後52週以降)	検定*	本剤投与前	有効性判定時 (52週 (±2週) 時点)	検定*
血圧 (mmHg)	収縮期	測定値	症例数	305	305		115	115	
		平均±標準偏差		$147.8 \pm 17.8$	$130.2 \pm 14.5$		$151.8 \pm 16.4$	$130.3 \pm 14.4$	
		差分	症例数		305	$p < 0.0001$		115	$p < 0.0001$
	平均±標準偏差			$-17.6 \pm 18.7$			$-21.5 \pm 16.1$		
	拡張期	測定値	症例数	304	304		114	114	
		平均±標準偏差		$82.7 \pm 12.7$	$73.0 \pm 10.9$		$85.0 \pm 11.5$	$73.7 \pm 10.6$	
差分		症例数		304	$p < 0.0001$		114	$p < 0.0001$	
平均±標準偏差			$-9.7 \pm 12.9$			$-11.3 \pm 11.6$			
脈拍 (回/分)	測定値	症例数	272	272		108	108		
		平均±標準偏差		$82.1 \pm 17.0$	$70.0 \pm 12.0$		$81.0 \pm 15.1$	$68.8 \pm 10.5$	
		差分	症例数		272	$p < 0.0001$		108	$p < 0.0001$
平均±標準偏差			$-12.1 \pm 16.4$			$-12.3 \pm 16.4$			

※ 「本剤投与前」と「有効性判定時」の差分について対応のあるt検定を実施した。

### 3. まとめ

使用成績調査及び特定使用成績調査において、安全性・有効性に新たな問題点は認められなかった。