



本態性高血圧症（軽症～中等症）患者を対象とした ビソプロロール貼付剤（ビソノ[®]テープ 4 mg・8 mg）の 安全性・有効性に関する検討： 使用成績調査結果

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部

高杉紘史／浦野輝信／鈴木寛幸

● 要旨

〈目的〉

本態性高血圧症（軽症～中等症）に対する使用実態下におけるビソプロロール貼付剤（ビソノ[®]テープ 4 mg・8 mg）（以下、本剤）の安全性情報の収集・評価を目的として、使用成績調査（以下、本調査）を実施した。

〈方法〉

本調査は、本態性高血圧症（軽症～中等症）に対する本剤の初回投与例を対象として、中央登録方式で実施し、標準的な観察期間（使用期間）は「12週」とした。

〈結果〉

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。

安全性解析対象症例における副作用発現割合は13.25%（239/1804例）であり、主な副作用は、適用部位皮膚炎61例（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。

患者背景別副作用発現状況については、性別、身長、過敏性素因の有無、既往歴の有無、合併症の有無、合併症（腎機能障害）の有無、合併症（肝機能障害）の有無、前治療降圧剤の有無、総投与期間の9項目で有意差（ $p < 0.05$ ）が認められた。

有効性解析対象症例における有効率は92.32%（1298/1406例）であった。有効性解析対象症例のうち「本剤投与前」および「有効性判定時（本剤投与後12週以降）」に収縮期および拡張期血圧が測定されている症例について、本剤投与前と有効性判定時（本剤投与後12週以降）を比較すると、収縮期および拡張期血圧ともに有意な低下を認めた（ $p < 0.0001$ ）。

〈結論〉

安全性における新たな問題点は認められず、引き続き、「使用上の注意」に基づく適正使用が重要であることが確認された。また、使用実態下における本剤の有効性が確認された。

キーワード：本態性高血圧症（軽症～中等症）、ビソプロロール貼付剤（ビソノテープ）、安全性、有効性、使用成績調査

1 はじめに

わが国では、約4300万人が高血圧に罹患しているといわれ、さらにメタボリックシンドローム、糖尿病および慢性腎臓病の増加が問題となっており、それらに基づく心血管疾患の増加が懸念されてい

る。従来、高血圧治療の目的は、高血圧の持続によってもたらされる脳心血管病の発症・進展・再発の抑制とともに、それらによる死亡を減少させることである¹⁾。

このような中で、トーアエイヨー株式会社は、血漿中薬物濃度を持続させることにより24時間にわ

たる安定した血圧コントロール，ならびに嚥下困難を始めとする経口投与が不向きな状態にある高血圧症患者への適用を容易にするなどの点で，降圧薬の経皮吸収型製剤の臨床的意義が高いと考え，開発に着手した。

ビソノ[®]テープは，経口製剤として国内外で広く用いられているビソプロロールフマル酸塩の遊離塩基であるビソプロロールを有効成分とする，世界初の経皮吸収型・ β_1 遮断剤である。

トーアエイヨー株式会社と日東電工株式会社が共同開発し，ビソノ[®]テープ4 mg，ビソノ[®]テープ8 mgとして「本態性高血圧症（軽症～中等症）」の効能・効果で2013年6月に承認を取得し，9月に発売した。

承認に伴い，本態性高血圧症（軽症～中等症）に対する使用実態下におけるビソノ[®]テープ4 mg・8 mg（以下，本剤）の安全性情報の収集・評価を目的として，2014年4月から2017年9月まで使用成績調査（以下，本調査）を実施し，2021年9月に再審査申請を行い，2022年12月に再審査結果が通知されたことから，このたび本調査の結果について報告する。

なお，本剤は，本調査終了後の2019年1月に，頻脈性心房細動の効能追加とともに，テープの耐水性向上のための製剤改良を行い，承認事項一部変更承認を取得している。

2 方 法

2.1 調査方法

本調査は，本態性高血圧症（軽症～中等症）に対する本剤の初回投与例を対象として，中央登録方式で実施し，患者登録は投与開始日より14日以内とした。調査予定症例数は1500例，標準的な観察期間（使用期間）は「12週」（投与開始日を1日目として84日目まで）で実施した。

なお，本調査の実施にあたっては，「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成16年12月20日厚生労働省令第171号）」（GPSP省令）を遵守した。

2.2 調査項目

患者背景〔性別，生年月日（本剤投与開始時年齢），診断名，妊娠の有無，合併症等〕，本剤の使用状況，前治療薬，併用薬剤，併用療法，有害事象，

血圧の推移，脈拍数の推移，有効性（降圧効果）の判定等とした。

2.2.1 安全性

有害事象の有無，有害事象名，発現日（不整脈の場合は発現時刻も調査），重篤性，処置，因果関係，転帰，転帰日，他に疑われる要因，臨床検査値（心電図所見を含む）などを調査した。

また，本剤の安全性検討事項のうち，治験で認められており重要と思われる事象または「使用上の注意」の重大な副作用の項等に記載している事象である徐脈，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，洞不全症候群を重点調査事項として設定した。

本剤投与開始から調査票記入時までに発現したすべての有害事象（本剤との因果関係の有無に関わらない）を調査対象としたが，本剤投与終了日以降に発現した場合には，医師が本剤との因果関係を否定できないと判断した有害事象のみを調査対象とした。

有害事象のうち，医師，企業のいずれかが因果関係を否定できない（不明を含む）と判断したものを副作用として扱った。

重篤の定義は，①死亡，②障害，③死亡のおそれ，④障害のおそれ，⑤治療のための入院・入院期間の延長，⑥①～⑤に準じて重篤，⑦後世代における先天性の疾病・異常とした。医師，企業のいずれかが重篤と判断した有害事象を，重篤な有害事象として扱った。

2.2.2 有効性

本剤投与後12週以降または中止時の有効性について，投与前の血圧コントロール，降圧効果等を考慮した医師の評価（有効・無効の2段階）とした。

2.3 解析方法

有害事象名は，ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.22.0の器官別大分類（SOC）および基本語（PT）を用いて分類した。

患者背景別副作用発現状況等における集計解析では，2群の場合もしくは名義データにはFisherの直接確率法，順序データにはCochran-Armitage法，対応のある連続データには対応のあるt検定を用いて検定を行った。有意水準は両側5%とした。

3 結 果

3.1 症例構成, 患者背景

本調査の契約施設は392施設, 登録症例は1873例であった。症例構成を図1に示す。調査票回収症例は1862例, そのうち初回以降来院せず判定不能の症例など安全性解析除外症例58例を除き, 安全性解析対象症例は1804例であった。また, 安全性解析対象症例から適応外使用の症例など有効性解析除外症例398例を除き, 有効性解析対象症例は1406例であった。

本調査の安全性解析対象症例1804例の患者背景を表1に示す。本剤投与開始時年齢(平均±標準偏差)は72.0±13.4歳であり, 75歳以上の症例が半数近く(47.95%)を占めていた。また, 合併症「有」は88.47%であり, ほとんどの症例がなんらかの合併症を有していた。本剤投与開始の4週間前から本剤投与開始日までに終了した降圧剤を前治療降圧剤として集計した結果, 「有」は19.29%であり, 他の降圧剤から本剤に切り替えられた症例は少なかった。一方, 併用降圧剤の有無では「有」が68.68%であり, 他の降圧剤との併用例が多かった。総投与期間(休薬した症例は休薬前までの期間で集計)は, 本調査の標準観察期間である12週を超えて投与継続している症例が68.24%と多かった。最大投与量は, 「4 mg」が1444例(80.04%), 次いで「8 mg」が256例(14.19%)であり, ほとんどの症例が用法・用量内の投与であった。

3.2 安全性

3.2.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例1804例の副作用発現状況を表2に示す。副作用発現割合は13.25%(239/1804例)であり, 主な副作用は, 適用部位皮膚炎61例(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。

また, 重篤な副作用は, 徐脈13例, 心不全10例, 低血圧8例, 洞性徐脈3例, 脳梗塞, 浮動性めまい, 失神, 死亡(他院での死亡であり死因等の詳細不明の症例), 血圧低下が各2例, 脱水, 一過性脳虚血発作, 第二度房室ブロック, 洞停止, うっ血性心不全, プリンツメタル狭心症, 腎不全が各1例であった。

3.2.2 患者背景別副作用発現状況について

患者背景別副作用発現状況については, 性別, 本剤投与開始時年齢, 合併症, 総投与期間, 最大投与量等の項目で解析を行っており, 解析結果を表3に示す。

性別, 身長, 過敏性素因の有無, 既往歴の有無, 合併症の有無, 合併症(腎機能障害)の有無, 合併症(肝機能障害)の有無, 前治療降圧剤の有無, 総投与期間の9項目で有意差($p < 0.05$)が認められたため, これらの項目における主な副作用の種類等の確認結果について以下に述べる。

① 性別

「女」群の副作用発現割合は15.75%(135/857例)であり, 「男」群の副作用発現症例割合10.98%(104/947例)と比較して有意に高かったが, 性別において主な副作用の種類に差は認められなかった。また, 適用部位の副作用とそれ以外の副作用について, 副作用発現状況を確認した結果は, 適用部位の副作用について, 「女」群の副作用発現割合は「男」群と比較して有意に高かったが, 適用部位以外の副作用については, 副作用発現割合に有意差は認められなかった(表4)。

② 過敏性素因の有無

過敏性素因「有」群の副作用発現割合は21.92%(16/73例)であり, 「無」群の副作用発現割合12.72%(199/1565例)と比較して有意に高かったが, 過敏性素因の有無別において主な副作用の種類に差は認められなかった。

また, 適用部位の副作用とそれ以外の副作用について, 副作用発現状況を確認した結果, 適用部位の副作用について, 「有」群の副作用発現割合は「無」群と比較して有意に高かったが, 適用部位以外の副作用については, 副作用発現割合に有意差は認められなかった(表4)。

③ 合併症の有無

合併症「有」群の副作用発現割合は13.97%(223/1596例)であり, 「無」群の副作用発現割合7.69%(16/208例)と比較して有意に高かった。また, 合併症の種類別では腎機能障害, 肝機能障害の有無別で副作用発現割合に有意差が認められたため, その詳細な確認結果について以下に示す。

【腎機能障害(合併症)の有無】

腎機能障害「有」群の副作用発現割合は20.24%

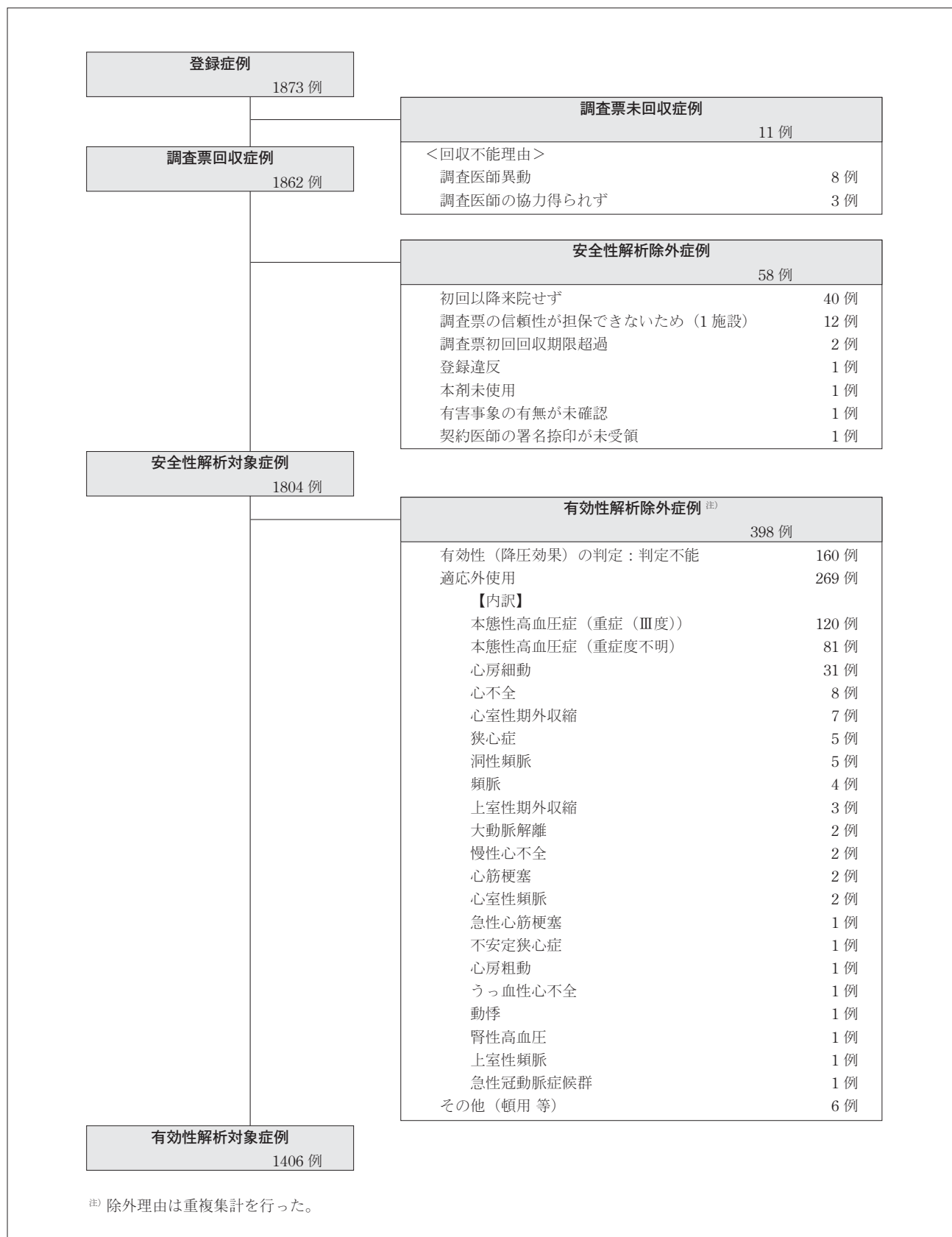


図 1 症例構成図

表1 患者背景別頻度表

項目	カテゴリー	症例数 (%)	
		安全性解析対象	
全症例数		1804	
性別	男	947 (52.49)	
	女	857 (47.51)	
	【妊娠】	851 (99.30)	
	無	0 (0.00)	
	有 不明・未記載	6 (0.70)	
	不明・未記載	0 (0.00)	
診断名	本態性高血圧 ^{注1)}	1736 (96.23)	
		軽症 (I度)	1034 (57.32)
		中等症 (II度)	501 (27.77)
		重症 (III度)	120 (6.65)
		不明	81 (4.49)
	その他の疾患	68 (3.77)	
		心房細動	28 (1.55)
		洞性頻脈	5 (0.28)
		心不全	6 (0.33)
		心室性期外収縮 狭心症 その他	6 (0.33) 5 (0.28) 21 (1.16)
本剤投与開始時年齢	< 65歳	430 (23.84)	
	65歳 ≤ ~ < 75歳	509 (28.22)	
	75歳 ≤ ~	865 (47.95)	
	不明・未記載	0 (0.00)	
	症例数 平均 ± 標準偏差	1804 72.0 ± 13.4	
身長	< 150 cm	284 (15.74)	
	150 cm ≤ ~ < 170 cm	928 (51.44)	
	170 cm ≤ ~	208 (11.53)	
	不明・未記載	384 (21.29)	
	症例数 平均 ± 標準偏差	1420 158.39 ± 10.14	
体重	< 45 kg	206 (11.42)	
	45 kg ≤ ~ < 65 kg	821 (45.51)	
	65 kg ≤ ~	459 (25.44)	
	不明・未記載	318 (17.63)	
	症例数 平均 ± 標準偏差	1486 59.09 ± 14.24	
BMI	< 18.5	141 (7.82)	
	18.5 ≤ ~ < 25	839 (46.51)	
	25 ≤ ~ < 30	354 (19.62)	
	30 ≤ ~	77 (4.27)	
	不明・未記載	393 (21.78)	
	症例数 平均 ± 標準偏差	1411 23.45 ± 4.20	
腹囲	< 85 cm	59 (3.27)	
	85 cm ≤ ~ < 90 cm	40 (2.22)	
	90 cm ≤ ~	54 (2.99)	
	不明・未記載	1651 (91.52)	
	症例数 平均 ± 標準偏差	153 86.86 ± 9.98	
罹病期間	~ < 1年	97 (5.38)	
	1年 ≤ ~ < 5年	143 (7.93)	
	5年 ≤ ~ < 10年	126 (6.98)	
	10年 ≤ ~	208 (11.53)	
	不明・未記載	1230 (68.18)	
	症例数 平均 ± 標準偏差	574 8.4 ± 8.6	
受診区分	入院	524 (29.05)	
	外来	1280 (70.95)	
	不明・未記載	0 (0.00)	
喫煙習慣	無	1206 (66.85)	
	有	330 (18.29)	
	不明・未記載	268 (14.86)	

^{注1)} 重症度は「高血圧治療ガイドライン2009」の血圧分類を参考とし、医師の判定に基づく。

表1 患者背景別頻度表 (つづき)

項目	カテゴリー	症例数 (%)		
		安全性解析対象		
飲酒習慣	無	993	(55.04)	
	有	464	(25.72)	
	不明・未記載	347	(19.24)	
過敏性素因	無	1565	(86.75)	
	有	73	(4.05)	
	不明・未記載	166	(9.20)	
既往歴	無	1353	(75.00)	
	有	447	(24.78)	
	不明・未記載	4	(0.22)	
合併症	無	208	(11.53)	
	有	腎機能障害	336	(18.63)
		肝機能障害	149	(8.26)
		不整脈	641	(35.53)
		心不全	446	(24.72)
		狭心症	403	(22.34)
		糖尿病	408	(22.62)
		脂質異常症	782	(43.35)
		高尿酸血症	257	(14.25)
		その他	912	(50.55)
不明・未記載	0	(0.00)		
併用療法	無	1077	(59.70)	
	有	727	(40.30)	
	不明・未記載	0	(0.00)	
前治療降圧剤	無	1456	(80.71)	
	有	【内訳】 Ca拮抗薬	102	(5.65)
		ACE阻害薬	9	(0.50)
		ARB	76	(4.21)
		β遮断薬	223	(12.36)
		利尿剤	23	(1.27)
		その他	9	(0.50)
不明・未記載	0	(0.00)		
併用降圧剤 ^{注2)}	無	565	(31.32)	
	有	【内訳】 Ca拮抗薬	838	(46.45)
		ACE阻害薬	155	(8.59)
		ARB	795	(44.07)
		β遮断薬	91	(5.04)
		利尿剤	236	(13.08)
その他	88	(4.88)		
不明・未記載	0	(0.00)		
併用薬 (降圧剤以外)	無	337	(18.68)	
	有	1467	(81.32)	
	不明・未記載	0	(0.00)	
総投与期間 ^{注3)}	≤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 平均±標準偏差	1800 97.0±66.6		
最大投与量	<4mg	100	(5.54)	
	4mg	1444	(80.04)	
	4mg<~<8mg	3	(0.17)	
	8mg	256	(14.19)	
	8mg<	1	(0.06)	
	不明・未記載	0	(0.00)	
	症例数 平均±標準偏差	1804 4.5±1.5		

注2) 総投与期間内の併用薬剤を対象とした。

注3) 休業した症例については、休業前までの期間を対象とした。

表2 副作用・感染症の発現状況

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

※ 括弧内の数値は発現割合%を示す。MedDRA/J version (22.0)

表3 患者背景別副作用発現状況

項目	カテゴリー	全体	副作用発現症例 [※]	検定	
全症例数		1804	239 (13.25)		
性別	男	947	104 (10.98)	Fisher p = 0.0034	
	女	857	135 (15.75)		
	妊娠	無	851	135 (15.86)	Cochran-Armitage p = 0.4149
		有	0	0 (-)	
		不明・未記載	6	0 (0.00)	
不明・未記載	0	0 (-)			
診断名	本態性高血圧 ^{注1)}	1736	231 (13.31)	Cochran-Armitage p = 0.4149	
	軽症 (I度)	1034	131 (12.67)		
		中等症 (II度)	501		66 (13.17)
		重症 (III度)	120		19 (15.83)
		不明	81		15 (18.52)
	その他の疾患	68	8 (11.76)		
	心房細動	28	1 (3.57)		
		心不全	6		1 (16.67)
		心室性期外収縮	6		1 (16.67)
		狭心症	5		0 (0.00)
洞性頻脈		5	2 (40.00)		
その他		21	4 (19.05)		
本剤投与開始時年齢	< 65歳	430	49 (11.40)	Cochran-Armitage p = 0.2666	
	65歳 ≤ ~ < 75歳	509	70 (13.75)		
	75歳 ≤ ~	865	120 (13.87)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
身長	< 150 cm	284	46 (16.20)	Cochran-Armitage p = 0.0433	
	150 cm ≤ ~ < 170 cm	928	117 (12.61)		
	170 cm ≤ ~	208	21 (10.10)		
	不明・未記載	384	55 (14.32)		
体重	< 45 kg	206	21 (10.19)	Cochran-Armitage p = 0.8124	
	45 kg ≤ ~ < 65 kg	821	122 (14.86)		
	65 kg ≤ ~	459	52 (11.33)		
	不明・未記載	318	44 (13.84)		
BMI	< 18.5	141	13 (9.22)	Cochran-Armitage p = 0.8665	
	18.5 ≤ ~ < 25	839	116 (13.83)		
	25 ≤ ~ < 30	354	44 (12.43)		
	30 ≤ ~	77	9 (11.69)		
	不明・未記載	393	57 (14.50)		
腹囲	< 85 cm	59	10 (16.95)	Cochran-Armitage p = 0.1247	
	85 cm ≤ ~ < 90 cm	40	2 (5.00)		
	90 cm ≤ ~	54	4 (7.41)		
	不明・未記載	1651	223 (13.51)		
罹病期間	~ < 1年	97	13 (13.40)	Cochran-Armitage p = 0.6070	
	1年 ≤ ~ < 5年	143	16 (11.19)		
	5年 ≤ ~ < 10年	126	10 (7.94)		
	10年 ≤ ~	208	31 (14.90)		
	不明・未記載	1230	169 (13.74)		
受診区分	入院	524	65 (12.40)	Fisher p = 0.5408	
	外来	1280	174 (13.59)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
喫煙習慣	無	1206	161 (13.35)	Fisher p = 0.6451	
	有	330	40 (12.12)		
	不明・未記載	268	38 (14.18)		
飲酒習慣	無	993	133 (13.39)	Fisher p = 0.2723	
	有	464	52 (11.21)		
	不明・未記載	347	54 (15.56)		

^{注1)} 重症度は「高血圧治療ガイドライン2009」の血圧分類を参考とし、医師の判定に基づく。

※ 括弧内の数値は発現割合を示す。

表3 患者背景別副作用発現状況 (つづき)

項目	カテゴリー	全体	副作用発現症例 [※]	検定	
過敏性素因	無	1565	199 (12.72)	Fisher p = 0.0318	
	有	73	16 (21.92)		
	不明・未記載	166	24 (14.46)		
既往歴	無	1353	162 (11.97)	Fisher p = 0.0122	
	有	447	75 (16.78)		
	不明・未記載	4	2 (50.00)		
合併症	無	208	16 (7.69)	Fisher p = 0.0120	
	有	1596	223 (13.97)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (腎機能障害)	無	1468	171 (11.65)	Fisher p < 0.0001	
	有	336	68 (20.24)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
	腎機能 ^{注2)}	軽度低下	11		5 (45.45)
		中等度低下	204		39 (19.12)
高度低下		119	24 (20.17)		
不明		2	0 (0.00)		
合併症 (腎機能障害) <重篤な副作用>	無	1468	25 (1.70)	Fisher p = 0.0001	
	有	336	19 (5.65)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
	腎機能 ^{注2)}	軽度低下	11		1 (9.09)
		中等度低下	204		10 (4.90)
高度低下		119	8 (6.72)		
不明		2	0 (0.00)		
合併症 (肝機能障害)	無	1655	210 (12.69)	Fisher p = 0.0232	
	有	149	29 (19.46)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
	肝機能 ^{注3)}	軽度低下	122		28 (22.95)
		中等度低下	25		1 (4.00)
高度低下		1	0 (0.00)		
不明		1	0 (0.00)		
合併症 (肝機能障害) <重篤な副作用>	無	1655	35 (2.11)	Fisher p = 0.0081	
	有	149	9 (6.04)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
	肝機能 ^{注3)}	軽度低下	122		8 (6.56)
		中等度低下	25		1 (4.00)
高度低下		1	0 (0.00)		
不明		1	0 (0.00)		
合併症 (不整脈)	無	1163	148 (12.73)	Fisher p = 0.3845	
	有	641	91 (14.20)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (心不全)	無	1358	168 (12.37)	Fisher p = 0.0638	
	有	446	71 (15.92)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (狭心症)	無	1401	192 (13.70)	Fisher p = 0.3173	
	有	403	47 (11.66)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (糖尿病)	無	1396	188 (13.47)	Fisher p = 0.6782	
	有	408	51 (12.50)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (脂質異常症)	無	1022	124 (12.13)	Fisher p = 0.1231	
	有	782	115 (14.71)		
	不明・未記載	0	0 (-)		

^{注2)} eGFRが60以上：軽度低下，30以上60未満：中等度低下，30未満：高度低下，未測定の場合は，Crおよび年齢から算出した。

^{注3)} AST，ALT，総ビリルビンの各々で重症度を判定し，最も重い重症度を採用した。

※ 括弧内の数値は発現割合を示す。

表3 患者背景別副作用発現状況 (つづき)

項目	カテゴリー	全体	副作用発現症例 [※]	検定	
合併症 (高尿酸血症)	無	1547	202 (13.06)	Fisher p = 0.5516	
	有	257	37 (14.40)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (その他)	無	892	104 (11.66)	Fisher p = 0.0519	
	有	912	135 (14.80)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
併用療法	無	1077	129 (11.98)	Fisher p = 0.0560	
	有	727	110 (15.13)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
前治療降圧剤	無	1456	180 (12.36)	Fisher p = 0.0276	
	有	348	59 (16.95)		
	【内訳】	Ca拮抗薬	102	20 (19.61)	
		ACE阻害薬	9	0 (0.00)	
		ARB	76	12 (15.79)	
		β遮断薬	223	37 (16.59)	
		利尿剤	23	4 (17.39)	
		その他	9	1 (11.11)	
不明・未記載	0	0 (-)			
併用降圧剤 ^{注4)}	無	571	74 (12.96)	Fisher p = 0.8233	
	有	1233	165 (13.38)		
	【内訳】	Ca拮抗薬	834	110 (13.19)	
		ACE阻害薬	151	18 (11.92)	
		ARB	787	110 (13.98)	
		β遮断薬	91	10 (10.99)	
		利尿剤	230	29 (12.61)	
		その他	85	8 (9.41)	
	【内訳】 ^{注5)}	1剤併用	628	88 (14.01)	
		2剤併用	411	53 (12.90)	
		3剤併用	136	15 (11.03)	
4剤以上併用		58	9 (15.52)		
症例数	1233	165			
平均±標準偏差	1.7±0.9	1.7±0.9			
不明・未記載	0	0 (-)			
併用薬 (降圧剤以外)	無	337	41 (12.17)	Fisher p = 0.5929	
	有	1467	198 (13.50)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
総投与期間 ^{注6)}	≤2週	187	79 (42.25)	Cochran-Armitage p < 0.0001	
	2週<~≤4週	117	34 (29.06)		
	4週<~≤8週	154	48 (31.17)		
	8週<~≤12週	143	36 (25.17)		
	12週<~	1197	38 (3.17)		
	不明・未記載	6	4 (66.67)		
	症例数	1798	235		
平均±標準偏差	95.3±67.4	43.7±48.8			
最大投与量 ^{注7)}	<4mg	101	17 (16.83)	Cochran-Armitage p < 0.7836	
	4mg	1444	185 (12.81)		
	4mg<~<8mg	3	0 (0.00)		
	8mg	255	36 (14.12)		
	8mg<	1	1 (100.00)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
	症例数	1804	239		
平均±標準偏差	4.5±1.5	4.5±1.7			

^{注4)} 副作用発現症例については、初発の副作用発現日時点での併用薬剤を対象とし、副作用が発現していない症例については、総投与期間内の併用薬剤を対象とした。

^{注5)} 副作用発現症例については、初発の副作用発現日時点での併用薬剤数を、副作用が発現していない症例については、総投与期間内の併用薬剤数の最大値を集計した。

^{注6)} 副作用発現症例については、初発の副作用発現日までの期間を対象とし、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。

^{注7)} 副作用発現症例については、初発の副作用発現日までの最大投与量とした。

※ 括弧内の数値は発現割合を示す。

表4 適用部位の副作用・適用部位以外の副作用発現状況

項目	カテゴリー	全体	副作用発現症例* 〈適用部位の副作用〉	検定	副作用発現症例* 〈適用部位以外の副作用〉	検定
全症例数		1804	94 (5.21)		148 (8.20)	
性別	男	947	34 (3.59)	Fisher p = 0.0014	71 (7.50)	Fisher p = 0.2647
	女	857	60 (7.00)		77 (8.98)	
	不明・未記載	0	0 (—)		0 (—)	
過敏性素因	無	1565	75 (4.79)	Fisher p = 0.0280	126 (8.05)	Fisher p = 0.3789
	有	73	8 (10.96)		8 (10.96)	
	不明・未記載	166	11 (6.63)		14 (8.43)	
身長	< 150 cm	284	18 (6.34)	Cochran-Armitage p = 0.5184	29 (10.21)	Cochran-Armitage p = 0.0628
	150 cm ≤ ~ < 170 cm	928	37 (3.99)		81 (8.73)	
	170 cm ≤ ~	208	11 (5.29)		11 (5.29)	
	不明・未記載	384	28 (7.29)		27 (7.03)	
既往歴	無	1353	70 (5.17)	Fisher p = 0.9024	95 (7.02)	Fisher p = 0.0049
	有	447	24 (5.37)		51 (11.41)	
	不明・未記載	4	0 (0.00)		2 (50.00)	
合併症 (腎機能障害)	無	1468	79 (5.38)	Fisher p = 0.5866	94 (6.40)	Fisher p < 0.0001
	有	336	15 (4.46)		54 (16.07)	
	不明・未記載	0	0 (—)		0 (—)	
合併症 (肝機能障害)	無	1655	87 (5.26)	Fisher p = 1.0000	126 (7.61)	Fisher p = 0.0046
	有	149	7 (4.70)		22 (14.77)	
	不明・未記載	0	0 (—)		0 (—)	
前治療降圧剤	無	1456	74 (5.08)	Fisher p = 0.5928	109 (7.49)	Fisher p = 0.0292
	有	348	20 (5.75)		39 (11.21)	
	不明・未記載	0	0 (—)		0 (—)	
本剤投与開始時 年齢	< 65 歳	430	25 (5.81)	Cochran-Armitage p = 0.1339	25 (5.81)	Cochran-Armitage p = 0.0081
	65 歳 ≤ ~ < 75 歳	509	33 (6.48)		37 (7.27)	
	75 歳 ≤ ~	865	36 (4.16)		86 (9.94)	
	不明・未記載	0	0 (—)		0 (—)	

※ 括弧内の数値は発現割合を示す。

(68/336例), 重篤な副作用の発現割合は5.65% (19/336例)であり, それぞれ「無」群の副作用発現割合 (11.65% (171/1468例), 1.70% (25/1468例))と比較して有意に高かったが, 腎機能障害の有無別において主な副作用の種類に差は認められなかった。

また, 適用部位の副作用とそれ以外の副作用について, 副作用発現状況を確認した結果, 適用部位の副作用については, 副作用発現割合に有意差が認められなかったが, 適用部位以外の副作用について, 「有」群の副作用発現割合は「無」群と比較して有意に高かった (表4)。なお, 「有」群のうち, 腎機能の程度別の副作用発現割合はそれぞれ, 「軽度低下」45.45% (5/11例), 「中等度低下」19.12%

(39/204例), 「高度低下」20.17% (24/119例)であった。腎機能の程度は, eGFR (mL/min/1.73 m²) が60以上: 軽度低下, 30以上60未満: 中等度低下, 30未満: 高度低下として集計した。未測定の場合は, Crおよび年齢から算出した。

【肝機能障害 (合併症) の有無】

肝機能障害「有」群の副作用発現症例割合は19.46% (29/149例), 重篤な副作用の発現割合は6.04% (9/149例)であり, それぞれ「無」群の副作用発現症例割合 (12.69% (210/1655例), 2.11% (35/1655例))と比較して有意に高かったが, 肝機能障害の有無別で主な副作用の種類に差は認められなかった。

また, 適用部位の副作用とそれ以外の副作用につ

いて、副作用発現状況を確認した結果、適用部位の副作用については、副作用発現割合に有意差が認められなかったが、適用部位以外の副作用について、「有」群の副作用発現割合は「無」群と比較して有意に高かった（表4）。

なお、本調査で収集された肝機能障害合併例は、ほとんどが軽度低下例であり、高度低下例は1例のみであった。肝機能の程度別の副作用発現割合はそれぞれ、「軽度低下」22.95%（28/122例）、「中等度低下」4.00%（1/25例）、「高度低下」0%（0/1例）であった。肝機能の程度は下記の検査値で重症度をそれぞれ判定し、最も重い重症度を採用した。

	軽度低下	中等度低下	高度低下
AST (IU/L) ALT (IU/L)	100 未満	100 以上 500 未満	500 以上
総ビリルビン (mg/dL)	3.0 未満	3.0 以上 10 未満	10 以上

注) AST, ALT, 総ビリルビンのすべての検査値が未記入の症例は重症度「不明」とした。

④ 総投与期間

総投与期間を「 ≤ 2 週」「 2 週 $<$ ～ ≤ 4 週」「 4 週 $<$ ～ ≤ 8 週」「 8 週 $<$ ～ ≤ 12 週」「 12 週 $<$ ～」に層別した際の各群の副作用発現割合は、それぞれ42.25%（79/187例）、29.06%（34/117例）、31.17%（48/154例）、25.17%（36/143例）、3.17%（38/1197例）であり、「 ≤ 2 週」群の副作用発現割合が最も高く、「 12 週 $<$ ～」群の副作用発現割合が最も低かった。また、副作用の発現時期（副作用全体および主な副作用）について確認した結果、副作用全体の70%近くが投与開始日～8週までに発現していた（表5、図2）。

⑤ 身長、既往歴の有無

身長別、既往歴の有無別において、それぞれ主な副作用の種類に差は認められなかった。また、適用部位の副作用およびそれ以外の副作用について副作用発現状況を確認した結果、既往歴の有無別では、適用部位の副作用において「有」群の副作用発現割合が「無」群と比較して有意に高かった。一方、身長別ではいずれも副作用発現割合に有意差は認められなかった（表4）。

3.2.3 重点調査事項

本調査では、治験で認められており重要と思われる

る事象または「使用上の注意」の重大な副作用の項等に記載している事象を重点調査事項に設定した。各事象の発現状況を以下に示す。

① 徐脈

徐脈（洞性徐脈を含む）は59例認められ、副作用発現割合は3.27%（59/1804例）、種類別では徐脈2.66%（48/1804例）、洞性徐脈0.61%（11/1804例）であった。承認時までの副作用発現割合は、徐脈、洞性徐脈ともに0.89%（7/789例）であり、本調査と著しく異なるものではなかった。また、重篤な徐脈（洞性徐脈を含む）は16例認められたが、本剤または併用被疑薬の中止によりすべて回復または軽快しており一過性の症状であった。重篤例について患者背景等を確認した結果、全例が高齢者であり、腎機能障害合併例（5例）も含め、 β 遮断作用による副作用が発現しやすい患者素因を有する症例であった。さらに、併用注意の項に記載しているCa拮抗剤やジギタリス製剤を併用している症例も認められた。

② 房室ブロック

本調査で認められた房室ブロックは、第二度房室ブロック2例であり、副作用発現割合は0.11%（2/1804例）であった。うち、1例は重篤例であったが、本剤中止およびペースメーカー挿入後に軽快した。承認時までの副作用発現割合は、第一度房室ブロックが0.89%（7/789例）であり、本調査と著しく異なるものではなかった。

③ 適用部位の有害事象

適用部位の副作用は、適用部位皮膚炎61例、適用部位そう痒感26例等、計94例96件認められた。副作用発現割合は5.21%（94/1804例）であり、承認時までの副作用発現割合13.05%（103/789例）よりも低く、すべて非重篤であった。

④ 低血圧（過度の血圧低下）

低血圧（血圧低下、起立性低血圧を含む）は25例認められ、副作用発現割合は1.39%（25/1804例）、種類別では低血圧1.00%（18/1804例）、血圧低下0.28%（5/1804例）、起立性低血圧0.11%（2/1804例）であった。承認時までの副作用発現割合は、血圧低下が0.13%（1/789例）認められたのみであった。

25例のうち、重篤例は10例（低血圧8例、血圧低下2例）認められており、患者背景等を確認した

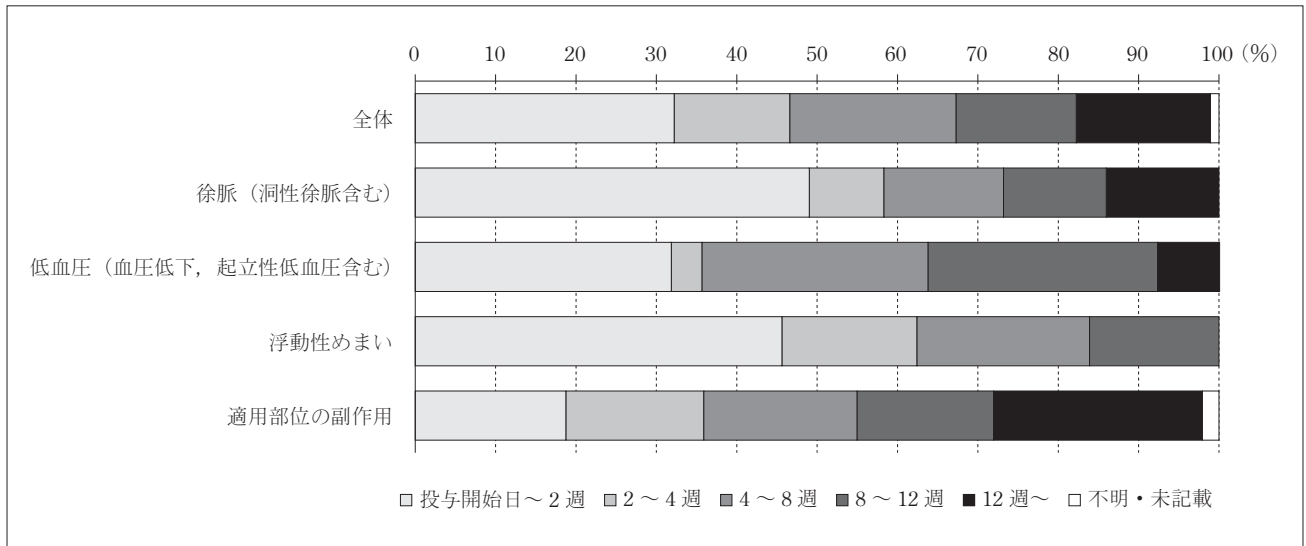


図2 副作用の発現時期と累積発現割合

表5 副作用の発現時期

副作用の種類	副作用の発現時期と発現件数 [※]						合計
	投与開始日～2週	2～4週	4～8週	8～12週	12週～	不明・未記載	
全体	90 (33)	38 (14)	55 (20)	44 (16)	44 (16)	3 (1)	274 (100)
徐脈 (洞性徐脈含む)	29 (49)	5 (8)	9 (15)	8 (14)	8 (14)	0 (0)	59 (100)
低血圧 (血圧低下, 起立性低血圧含む)	8 (32)	1 (4)	7 (28)	7 (28)	2 (8)	0 (0)	25 (100)
浮動性めまい	11 (46)	4 (17)	5 (21)	4 (17)	0 (0)	0 (0)	24 (100)
適用部位の副作用	18 (19)	17 (18)	17 (18)	17 (18)	25 (26)	2 (2)	96 (100)

※ 括弧内は副作用の種類ごとの合計に対する割合を示す。

結果、8例が高齢者であり、腎機能障害合併例（7例）も含め、β遮断作用による副作用が発現しやすい患者素因を有する症例や、他の降圧剤との併用例も認められた。なお、1例は転帰死亡の症例であるが、基礎疾患である重症心不全の影響も考えられる症例であった。また、1例は低血圧に伴う失神が認められているが、投与を継続し入院治療（安静治療）を行って回復した症例であった。このように、転帰死亡の症例や失神を伴う症例もあるが、ほとんどの症例は、本剤中止または減量後に回復または軽快しており一過性の症状であった。

⑤ めまい・ふらつき等の低血圧関連事象

めまい・ふらつきに該当する事象として、浮動性めまいが24例認められ、副作用発現割合は1.33%（24/1804例）であった。うち、重篤例は2例のみであり、いずれも低血圧に伴うものではなく、徐脈により発現したと考えられる症例であった。承認時

までの副作用発現割合は、浮動性めまいが0.51%（4/789例）、体位性めまいが0.63%（5/789例）であり、本調査と著しく異なるものではなかった。

⑥ 心不全

心不全は承認時までには認められなかったが、本調査では11例（心不全10例、うっ血性心不全1例）認められ、副作用発現割合は0.61%（11/1804例）、種類別では心不全0.55%（10/1804例）、うっ血性心不全0.06%（1/1804例）であり、すべて重篤症例として扱った。初発の心不全は1例で、心不全合併例に本剤を投与し心不全が増悪した症例が10例であり、心不全の自然経過や他の合併症の影響等が考えられる症例が多かった。

⑦ 洞不全症候群

洞不全症候群（洞停止を含む）は承認時までには認められなかったが、本調査では洞停止が2例認められ、副作用発現割合は0.11%（2/1804例）であっ

表6 患者背景別有効率

項目	カテゴリー	全体	有効性		検定	
			有効 [※]	無効		
全症例数		1406	1298 (92.32)	108		
性別	男	732	679 (92.76)	53	Fisher p = 0.5483	
	女	674	619 (91.84)	55		
	妊娠	無	669	614 (91.78)		55
		有	0	0 (—)		0
		不明・未記載	5	5 (100.00)		0
不明・未記載	0	0 (—)	0			
診断名	本態性高血圧 ^{注1)}	1406	1298 (92.32)	108	Fisher p = 0.5961	
	軽症 (I度)	941	866 (92.03)	75		
	中等症 (II度)	465	432 (92.90)	33		
本剤投与開始時年齢	< 65歳	319	297 (93.10)	22	Cochran-Armitage p = 1.0000	
	65歳 ≤ ~ < 75歳	390	355 (91.03)	35		
	75歳 ≤ ~	697	646 (92.68)	51		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
身長	< 150 cm	213	198 (92.96)	15	Cochran-Armitage p = 0.7747	
	150 cm ≤ ~ < 170 cm	724	665 (91.85)	59		
	170 cm ≤ ~	166	153 (92.17)	13		
	不明・未記載	303	282 (93.07)	21		
体重	< 45 kg	164	155 (94.51)	9	Cochran-Armitage p = 0.3963	
	45 kg ≤ ~ < 65 kg	644	591 (91.77)	53		
	65 kg ≤ ~	342	314 (91.81)	28		
	不明・未記載	256	238 (92.97)	18		
BMI	< 18.5	110	102 (92.73)	8	Cochran-Armitage p = 0.0741	
	18.5 ≤ ~ < 25	666	621 (93.24)	45		
	25 ≤ ~ < 30	265	239 (90.19)	26		
	30 ≤ ~	53	46 (86.79)	7		
	不明・未記載	312	290 (92.95)	22		
腹囲	< 85 cm	47	44 (93.62)	3	Cochran-Armitage p = 0.4418	
	85 cm ≤ ~ < 90 cm	29	28 (96.55)	1		
	90 cm ≤ ~	42	41 (97.62)	1		
	不明・未記載	1288	1185 (92.00)	103		
罹病期間	~ < 1年	68	66 (97.06)	2	Cochran-Armitage p = 0.3563	
	1年 ≤ ~ < 5年	110	103 (93.64)	7		
	5年 ≤ ~ < 10年	107	102 (95.33)	5		
	10年 ≤ ~	170	158 (92.94)	12		
	不明・未記載	951	869 (91.38)	82		
受診区分	入院	398	376 (94.47)	22	Fisher p = 0.0591	
	外来	1008	922 (91.47)	86		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
喫煙習慣	無	960	895 (93.23)	65	Fisher p = 0.0792	
	有	248	223 (89.92)	25		
	不明・未記載	198	180 (90.91)	18		
飲酒習慣	無	781	724 (92.70)	57	Fisher p = 1.0000	
	有	369	343 (92.95)	26		
	不明・未記載	256	231 (90.23)	25		

^{注1)} 重症度は「高血圧治療ガイドライン 2009」の血圧分類を参考とし、医師の判定に基づく。

※ 括弧内の数値は有効率%を示す。

表6 患者背景別有効率 (つづき)

項目	カテゴリー	全体	有効性		検定	
			有効 [※]	無効		
過敏性素因	無	1228	1135 (92.43)	93	Fisher p = 0.5996	
	有	54	49 (90.74)	5		
	不明・未記載	124	114 (91.94)	10		
既往歴	無	1066	991 (92.96)	75	Fisher p = 0.1273	
	有	339	306 (90.27)	33		
	不明・未記載	1	1 (100.00)	0		
合併症	無	162	157 (96.91)	5	Fisher p = 0.0177	
	有	1244	1141 (91.72)	103		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
合併症 (腎機能障害)	無	1165	1081 (92.79)	84	Fisher p = 0.1451	
	有	241	217 (90.04)	24		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
	腎機能 ^{注2)}	軽度低下	7	5 (71.43)		2
		中等度低下	150	135 (90.00)		15
高度低下		83	76 (91.57)	7		
不明	1	1 (100.00)	0			
合併症 (肝機能障害)	無	1293	1192 (92.19)	101	Fisher p = 0.7118	
	有	113	106 (93.81)	7		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
	肝機能 ^{注3)}	軽度低下	91	86 (94.51)		5
		中等度低下	21	19 (90.48)		2
高度低下		0	0 (-)	0		
不明		1	1 (100.00)	0		
合併症 (不整脈)	無	877	806 (91.90)	71	Fisher p = 0.4713	
	有	529	492 (93.01)	37		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
合併症 (心不全)	無	1063	978 (92.00)	85	Fisher p = 0.4853	
	有	343	320 (93.29)	23		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
合併症 (狭心症)	無	1093	1013 (92.68)	80	Fisher p = 0.3370	
	有	313	285 (91.05)	28		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
合併症 (糖尿病)	無	1082	1002 (92.61)	80	Fisher p = 0.4757	
	有	324	296 (91.36)	28		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
合併症 (脂質異常症)	無	786	739 (94.02)	47	Fisher p = 0.0085	
	有	620	559 (90.16)	61		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
合併症 (高尿酸血症)	無	1210	1119 (92.48)	91	Fisher p = 0.5635	
	有	196	179 (91.33)	17		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
合併症 (その他)	無	718	672 (93.59)	46	Fisher p = 0.0716	
	有	688	626 (90.99)	62		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		

注2) eGFRが60以上：軽度低下，30以上60未満：中等度低下，30未満：高度低下，未測定の場合は，Crおよび年齢から算出した。

注3) AST，ALT，総ビリルビンの各々で重症度を判定し，最も重い重症度を採用した。

※ 括弧内の数値は有効率%を示す。

表6 患者背景別有効率 (つづき)

項目	カテゴリー	全体	有効性		検定	
			有効 [※]	無効		
併用療法	無	866	797 (92.03)	69	Fisher p = 0.6807	
	有	540	501 (92.78)	39		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
前治療降圧剤	無	1144	1058 (92.48)	86	Fisher p = 0.6083	
	有	262	240 (91.60)	22		
	【内訳】	Ca拮抗薬	78	72 (92.31)		6
		ACE阻害薬	7	6 (85.71)		1
		ARB	54	52 (96.30)		2
		β遮断薬	170	157 (92.35)		13
		利尿剤	16	15 (93.75)		1
その他	4	4 (100.00)	0			
不明・未記載	0	0 (-)	0			
併用降圧剤 ^{注4)}	無	447	423 (94.63)	24	Fisher p = 0.0310	
	有	959	875 (91.24)	84		
	【内訳】	Ca拮抗薬	640	581 (90.78)		59
		ACE阻害薬	116	109 (93.97)		7
		ARB	615	560 (91.06)		55
		β遮断薬	70	59 (84.29)		11
		利尿剤	177	160 (90.40)		17
その他	61	56 (91.80)	5			
不明・未記載	0	0 (-)	0			
併用薬 (降圧剤以外)	無	259	246 (94.98)	13	Fisher p = 0.0920	
	有	1147	1052 (91.72)	95		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
総投与期間 ^{注5)}	≤2週	87	74 (85.06)	13	Cochran-Armitage p = 0.0095	
	2週<~≤4週	70	67 (95.71)	3		
	4週<~≤8週	108	96 (88.89)	12		
	8週<~≤12週	108	94 (87.04)	14		
	12週<~	1033	967 (93.61)	66		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
	症例数 平均±標準偏差	1406 102.8±66.0	1298 103.8±65.9	108 90.9±66.2		
最大投与量	<4mg	76	70 (92.11)	6	Cochran-Armitage p = 0.5104	
	4mg	1126	1037 (92.10)	89		
	4mg<~<8mg	2	2 (100.00)	0		
	8mg	202	189 (93.56)	13		
	8mg<	0	0 (-)	0		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
	症例数 平均±標準偏差	1406 4.5±1.5	1298 4.5±1.5	108 4.4±1.4		

注4) 総投与期間内の併用薬剤を対象とした。

注5) 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。

※ 括弧内の数値は有効率%を示す。

表7 血圧・脈拍数の変化

				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 平均±標準偏差	1042 145.8±17.1	1042 129.8±15.8		421 145.2±17.8	421 128.7±15.7	
		差分	症例数 平均±標準偏差		1042 -16.0±19.0	p<0.0001		421 -16.5±18.7	p<0.0001
	拡張期	測定値	症例数 平均±標準偏差	1040 81.9±13.7	1040 72.6±11.0		420 81.4±14.7	420 71.9±11.2	
		差分	症例数 平均±標準偏差		1040 -9.3±13.4	p<0.0001		420 -9.5±13.4	p<0.0001
脈拍 (回/分)	測定値	症例数 平均±標準偏差	952 84.4±19.6	952 70.7±12.8		396 84.7±19.7	396 70.3±13.6		
	差分	症例数 平均±標準偏差		952 -13.7±19.4	p<0.0001		396 -14.4±18.8	p<0.0001	

※「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。

た。うち、1例は重篤例で転帰未回復であったが、本剤投与前からの心不全増悪の状態で死亡された症例であった。

3.2.4 その他の安全性に関する事項

治験時には症例数が限られていた、あるいは事例がなかったものの、使用実態下で想定される高齢者への投与ならびに他の降圧剤からの切り替え症例についても検討したため、結果を以下に示す。

① 高齢者

本剤投与前開始時年齢が「<65歳」「65歳≤～<75歳」「75歳≤～」の各群の副作用発現割合は、それぞれ11.40% (49/430例)、13.75% (70/509例)、13.87% (120/865例)であり、年齢が高い群ほど副作用発現割合も高くなっていったものの、有意差は認められなかった。しかしながら、適用部位の副作用とそれ以外の副作用について検討した結果、適用部位以外の副作用では有意差が認められ、年齢が高い群ほど副作用発現割合が高かった(表4)。

② 他の降圧剤からの切り替え時の安全性

前治療薬降圧剤^{*}「有」の症例を、他の降圧剤からの切り替え症例として検討した。表3のとおり、「有」群の副作用発現割合は16.95% (59/348例)であり、「無」群は12.36% (180/1456例)と比較して有意に高かった。適用部位の副作用とそれ以外の副作用について、副作用発現状況を確認した結果、適用部位以外の副作用について、「有」群の副

作用発現割合は「無」群と比較して有意に高かったが、適用部位の副作用については、副作用発現割合に有意差は認められなかった(表4)。前治療降圧剤の種類別の副作用発現割合(適用部位以外)に大きな差はなく、前治療降圧剤の有無別や種類別の副作用(適用部位以外)の種類にも明らかな違いは認められなかった。また、本剤投与前開始数日で発現した副作用は少なく、発現した副作用もほとんどが非重篤であった。

^{*}: 本剤投与前開始の4週間前から本剤投与前開始日までに終了した降圧剤

3.3 有効性

3.3.1 有効率

有効性解析対象症例1406例における本剤投与前12週以降または中止時点での医師判断による有効率は、92.32% (1298/1406例)であった(表6)。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は、92.87% (391/421例)と有効性解析対象症例と同程度であった。

3.3.2 血圧、脈拍数の変化

有効性解析対象症例1406例のうち、「本剤投与前」および「有効性判定時(本剤投与前12週以降)」の血圧値(収縮期、拡張期)が測定されている症例(以下、12週以降判定症例)、ならびに観察

期間判定症例の血圧（収縮期，拡張期）および脈拍数の推移を表7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±標準偏差は $145.8 \pm 17.1 / 81.9 \pm 13.7$ mmHgであり，有効性判定時の測定値との差は $-16.0 \pm 19.0 / -9.3 \pm 13.4$ mmHgと，収縮期血圧および拡張期血圧ともに有意な降圧作用を認めた（ $p < 0.0001$ ）。脈拍数についても，有意な脈拍低下作用を認めた（ $p < 0.0001$ ）。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，承認時までの臨床試験（投与期間8週間の2試験）において，収縮期血圧および拡張期血圧の治療前値からの変化値（平均）は，それぞれ 10.4 mmHg / 11.3 mmHg（対象例数44例）， 13.5 mmHg / 12.1 mmHg（対象例数176例）の低下であった。

3.3.3 患者背景別有効率

患者背景別有効率について，安全性と同様の項目で解析を行った結果を表6に示す。合併症の有無，合併症（脂質異常症）の有無，併用降圧剤の有無，総投与期間の4項目で有意差（ $p < 0.05$ ）が認められた。

4 考 察

本調査は，本態性高血圧症（軽症～中等症）に対する使用実態下における本剤の安全性情報の収集・評価を目的として実施した。

安全性に関して，副作用発現割合は13.25%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（29.5%）より低かった²⁾。

また，患者背景別副作用発現状況について解析し有意差が認められた項目のうち，性別については，副作用全体で「女」群の副作用発現割合が高い理由として，「女」群で適用部位の副作用発現割合が高いことが考えられた。これには，過敏性素因「有」群73例のうち女性が60.27%（44/73例）を占めていること，過敏性素因のある女性と男性における適用部位の副作用発現割合は，それぞれ15.91%（7/44例）と3.45%（1/29例）であることから，過敏性素因が影響した可能性も考えられるが，適用部位の副作用が女性に多く発現している明確な理由は不明であった。過敏性素因の有無については，副作用全体で「有」群の副作用発現割合が高い理由と

して，過敏性素因「有」群で適用部位の副作用発現割合が高いことが考えられた。これは，過敏性素因のある患者は皮膚刺激に反応しやすいことが多く，結果として適用部位の副作用が発現しやすいことによる可能性を考えた。次に，腎機能障害および肝機能障害について，副作用全体で腎機能障害「有」群ならびに肝機能障害「有」群の副作用発現割合が高いのは，適用部位以外の副作用発現割合が高いことが理由として考えられた。適用部位以外の副作用のうち，主なものは，徐脈（洞性徐脈を含む）や低血圧（血圧低下，起立性低血圧を含む）であり，いずれの副作用発現割合とも腎機能障害「有」群ならびに肝機能障害「有」群で高かった。これは，腎機能障害のある患者は本剤の血中濃度が上昇し， β 遮断作用による副作用が発現しやすいことによるもの²⁾と考えられる。また，肝機能障害のある患者における適用部位以外の副作用では，本剤が主な要因と判断できる症例は洞性徐脈1例および浮動性めまいの1例（いずれも非重篤）のみであり，腎機能障害の合併等の背景が影響したと考えられる。

以上のことから，腎機能障害合併例については，「使用上の注意」の「慎重投与」の項等に従い，引き続き慎重な投与が必要と考える。また，肝機能障害合併例に関しては，承認時より「使用上の注意」の「慎重投与」の項に「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」と記載して注意喚起を行っている。本調査で収集された肝機能障害合併例は，ほとんどが軽度低下例であり，肝機能障害の程度による副作用発現割合の検討は困難であったが，引き続き，肝機能障害合併例への慎重な投与が必要と考える。

総投与期間については，副作用全体の70%近くが投与開始日～8週までに発現していたことから，投与開始早期で副作用発現により投与中止となった症例が多かったことにより，投与期間が短い群での副作用発現割合が高くなったものと考えられた。

なお，本調査で収集され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～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。

また，本剤投与開始時年齢別の集計結果において

は、年齢が高い群ほど適用部位以外の副作用発現割合が高く有意差が認められた。一般に高齢者は生理機能が低下するとともに、交感神経系の機能も低下していることがあるため³⁾、徐脈等の β 遮断作用による副作用が発現しやすい可能性が考えられた。したがって、高齢者に対しては、引き続き、「使用上の注意」の「高齢者への投与」の項を踏まえた慎重な投与が望まれる。

なお、重点調査事項の心不全については、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⁴⁾、およ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から、2019年1月の「頻脈性心房細動」の効能・効果の承認取得時に、使用上の注意を改訂し、「重要な基本的注意」の項に心不全症状の悪化に関する注意を追記し、心不全合併例への投与に関する注意喚起を行っている。

有効性については、有効性解析対象症例1406例の有効率は92.32%、観察期間判定症例においても同程度の有効率が得られた。また、本剤投与後の血圧は、本剤投与前と有効性判定時（本剤投与後12週以降）の血圧値を比較すると、収縮期および拡張期血圧ともに有意な低下を認め、承認時までの臨床試験の結果と大きく異なるものではなかった。これらは他の降圧剤との併用例も含めた結果ではあるも

の、使用実態下における本剤の有効性が確認された。

患者背景別有効率において、4項目に有意差（ $p < 0.05$ ）が認められたが、有意差が認められた背景因子のすべての部分集団で85%以上の有効率が得られたことを踏まえ、有効性について特段の問題はないと考えられた。

5 謝 辞

本調査にご協力いただき、貴重なデータをご提供いただきました多くの先生方に、厚く御礼申し上げます。

6 COI

本調査はトーアエイヨー株式会社が実施したものである。本論文の著者はすべてトーアエイヨー株式会社の社員である。

7 引用文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2019，日本高血圧学会，東京，2019.
- 2) トーアエイヨー株式会社：ピソノテープ2 mg，ピソノテープ4 mg，ピソノテープ8 mg 電子添文，2022年4月改訂（第6版）.
- 3) トーアエイヨー株式会社：ピソノテープ2 mg，ピソノテープ4 mg，ピソノテープ8 mg 医薬品インタビューフォーム，2022年4月改訂（第7版）.
- 4) https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190118001/480008000_22500AMX00993_A100_1.pdf [独立行政法人医薬品医療機器総合機構：ピソノテープ2 mg，4 mg，8 mg 審査報告書（2019年01月08日承認）]