



# 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<sup>®</sup>テープ 4 mg・8 mg）の 長期使用における安全性・有効性に関する検討： 特定使用成績調査結果

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<sup>®</sup>テープ 4 mg・8 mg）（以下、本剤）の長期投与（1年間）での安全性情報の収集・評価を目的として、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）（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）に対し、医師が長期投与を必要と考えた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「1年間（52週）」とした。

### 〈結果〉

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。

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 14.33%（94/656 例）であり、主な副作用は、適用部位皮膚炎 28 例（4.27%）、適用部位そう痒感 26 例（3.96%）、徐脈 11 例（1.68%）等であった。患者背景別副作用発現状況については、合併症（肝機能障害）の有無、合併症（不整脈）の有無、総投与期間の 3 項目で有意差（ $p < 0.05$ ）が認められた。また、副作用の発現時期について確認した結果、投与開始日から 26 週（約 6 カ月）までに副作用の約 70%～90%が発現していた。

有効性解析対象症例のうち 52 週を超えた症例の有効率は 98.03%（298/304 例）であった。また、「本剤投与前」および「有効性判定時（本剤投与後 52 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 52 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〉

長期投与に伴う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長期投与時の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）、長期投与（1年間）、安全性、有効性、特定使用成績調査

## 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<sup>1)</sup>。

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等の点で、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<sup>®</sup>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・ $\beta_1$ 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<sup>®</sup>テープ4 mg、ビソノ<sup>®</sup>テープ8 mg (以下、本剤)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。

また、本剤は長期にわたって投与されることが見込まれ、臨床試験では投与1年間(52週)の安全性と有効性が確認されている<sup>2)</sup>が、使用実態下で長期投与したときのデータは得られていなかった。そこで、使用成績調査(観察期間12週、調査予定症例数1500例)とともに、使用実態下における本剤の長期投与(1年間)の安全性情報を収集し、評価することを目的として、2014年4月から2018年9月まで特定使用成績調査(長期使用に関する調査)(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って、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)に対し、医師が長期投与を必要と考えた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300例(脱落症例等を考慮して登録目標症例

数500例)、標準的な観察期間(使用期間)は「1年間(52週)」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)等を調査した。

本剤投与開始から調査票記入時まで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52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

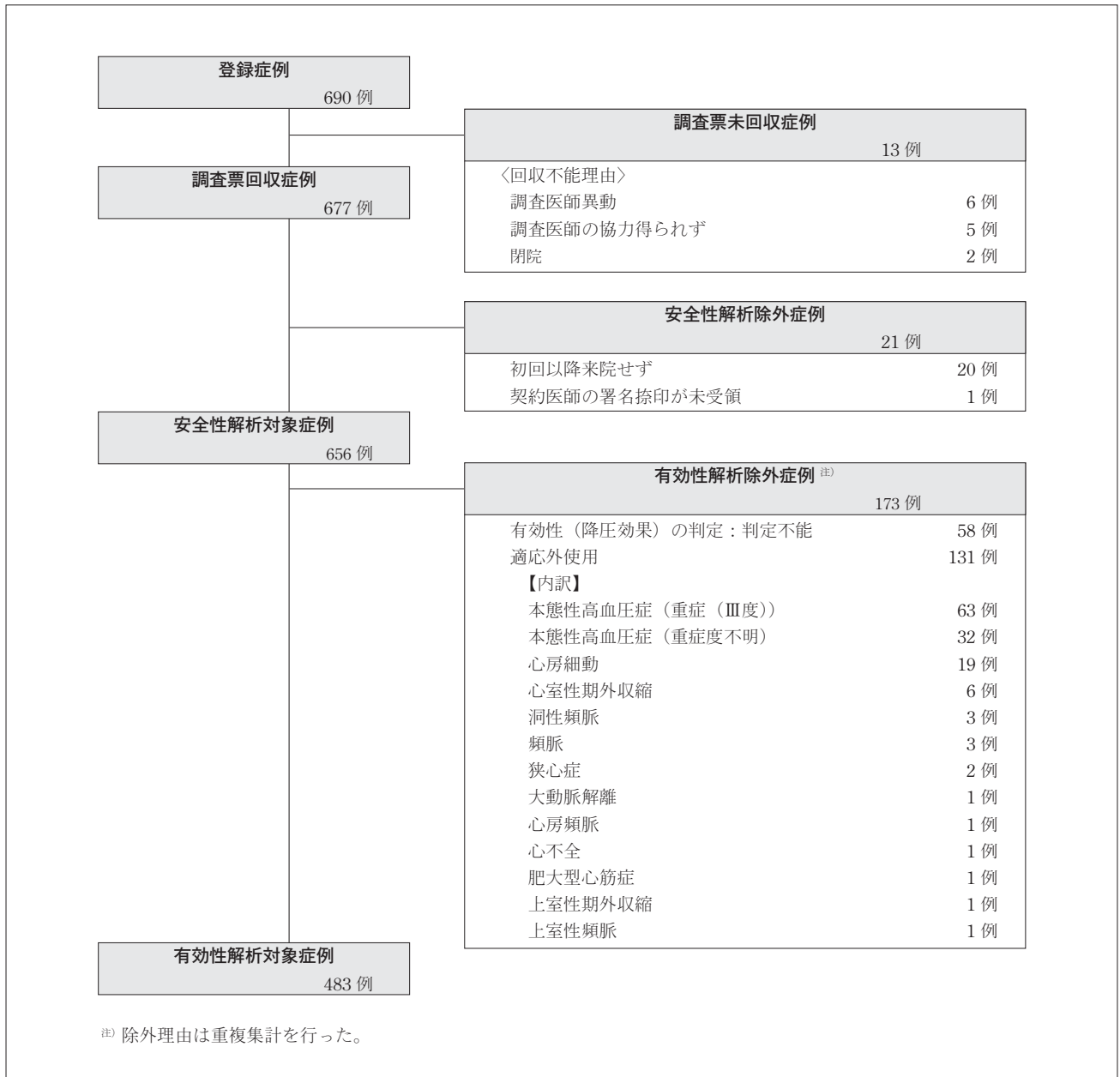


図1 症例構成図

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 161 施設，登録症例は 690 例であった。症例構成を図 1 に示す。調査票回収症例は 677 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 21 例を除き，安全性解析対象症例は 656 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 173 例を除き，有効性解析対象症例は

483 例であった。

本調査の安全性解析対象症例 656 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 70.7 ± 13.1 歳であり，75 歳以上の症例が半数近く（45.27%）を占めていた。また，合併症「有」は 86.13%であり，ほとんどの症例がなんらかの合併症を有しており，種類別に見ると脂質異常症および不整脈の合併率が高かった（それぞれ 44.05%および 25.91%）。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 20.27%であり，他の降圧剤から本剤に切り替えられた症例は少

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		656
性別	男	309 (47.10)
	女	347 (52.90)
	妊娠	346 (99.71)
	無	0 (0.00)
	有 不明・未記載	1 (0.29)
	不明・未記載	0 (0.00)
診断名	本態性高血圧 <sup>注1)</sup>	620 (94.51)
	軽症 (I度)	341 (51.98)
	中等症 (II度)	184 (28.05)
	重症 (III度)	63 (9.60)
	不明	32 (4.88)
	その他の疾患	36 (5.49)
	心房細動	19 (2.90)
	心室性期外収縮	6 (0.91)
	狭心症	2 (0.30)
	洞性頻脈 頻脈 その他	3 (0.46) 3 (0.46) 4 (0.61)
本剤投与開始時年齢	< 65歳	174 (26.52)
	65歳 ≤ ~ < 75歳	185 (28.20)
	75歳 ≤ ~	297 (45.27)
	不明・未記載	0 (0.00)
	症例数 平均 ± 標準偏差	656 70.7 ± 13.1
身長	< 150 cm	103 (15.70)
	150 cm ≤ ~ < 170 cm	305 (46.49)
	170 cm ≤ ~	77 (11.74)
	不明・未記載	171 (26.07)
	症例数 平均 ± 標準偏差	485 158.22 ± 9.89
体重	< 45 kg	76 (11.59)
	45 kg ≤ ~ < 65 kg	294 (44.82)
	65 kg ≤ ~	156 (23.78)
	不明・未記載	130 (19.82)
	症例数 平均 ± 標準偏差	526 58.48 ± 13.76
BMI	< 18.5	52 (7.93)
	18.5 ≤ ~ < 25	279 (42.53)
	25 ≤ ~ < 30	114 (17.38)
	30 ≤ ~	31 (4.73)
	不明・未記載	180 (27.44)
	症例数 平均 ± 標準偏差	476 23.33 ± 4.07
腹囲	< 85 cm	39 (5.95)
	85 cm ≤ ~ < 90 cm	18 (2.74)
	90 cm ≤ ~	24 (3.66)
	不明・未記載	575 (87.65)
	症例数 平均 ± 標準偏差	81 83.86 ± 10.52
罹病期間	~ < 1年	29 (4.42)
	1年 ≤ ~ < 5年	77 (11.74)
	5年 ≤ ~ < 10年	48 (7.32)
	10年 ≤ ~	78 (11.89)
	不明・未記載	424 (64.63)
	症例数 平均 ± 標準偏差	232 8.0 ± 8.3
受診区分	入院	93 (14.18)
	外来	563 (85.82)
	不明・未記載	0 (0.00)
喫煙習慣	無	461 (70.27)
	有	125 (19.05)
	不明・未記載	70 (10.67)

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	373	(56.86)	
	有	186	(28.35)	
	不明・未記載	97	(14.79)	
過敏性素因	無	599	(91.31)	
	有	25	(3.81)	
	不明・未記載	32	(4.88)	
既往歴	無	521	(79.42)	
	有	135	(20.58)	
	不明・未記載	0	(0.00)	
合併症	無	91	(13.87)	
	有	腎機能障害	83	(12.65)
		肝機能障害	45	(6.86)
		不整脈	170	(25.91)
		心不全	133	(20.27)
		狭心症	128	(19.51)
		糖尿病	126	(19.21)
		脂質異常症	289	(44.05)
		高尿酸血症	93	(14.18)
		その他	286	(43.60)
不明・未記載	0	(0.00)		
併用療法	無	373	(56.86)	
	有	283	(43.14)	
	不明・未記載	0	(0.00)	
前治療降圧剤	無	521	(79.42)	
	有	【内訳】	133	(20.27)
		Ca拮抗薬	27	(4.12)
		ACE阻害薬	4	(0.61)
		ARB	30	(4.57)
		β遮断薬	92	(14.02)
		利尿剤	7	(1.07)
その他	4	(0.61)		
不明・未記載	2	(0.30)		
併用降圧剤 <sup>注2)</sup>	無	208	(31.71)	
	有	【内訳】	446	(67.99)
		Ca拮抗薬	324	(49.39)
		ACE阻害薬	58	(8.84)
		ARB	296	(45.12)
		β遮断薬	22	(3.35)
		利尿剤	100	(15.24)
その他	36	(5.49)		
不明・未記載	2	(0.30)		
併用薬 (降圧剤以外)	無	139	(21.19)	
	有	515	(78.51)	
	不明・未記載	2	(0.30)	
総投与期間 <sup>注3)</sup>	≤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		
最大投与量	<4mg	26	(3.96)	
	4mg	509	(77.59)	
	4mg<~<8mg	0	(0.00)	
	8mg	121	(18.45)	
	8mg<	0	(0.00)	
	不明・未記載	0	(0.00)	
	症例数	656		
平均±標準偏差	4.7±1.6			

注2) 総投与期間内の併用薬剤を対象とした。

注3) 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。

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		656	
副作用等の発現症例数		94	
副作用等の発現割合		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)※	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 (0.30)	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3 (0.46)
糖尿病	1 (0.15)	呼吸困難	1 (0.15)
高尿酸血症	1 (0.15)	喘鳴	2 (0.30)
神経系障害	6 (0.91)	胃腸障害	1 (0.15)
脳梗塞	1 (0.15)	便秘	1 (0.15)
浮動性めまい	5 (0.76)	皮膚および皮下組織障害	1 (0.15)
体位性めまい	1 (0.15)	全身性皮疹	1 (0.15)
心臓障害	17 (2.59)	一般・全身障害および投与部位の状態	63 (9.60)
完全房室ブロック	1 (0.15)	適用部位そう痒感	26 (3.96)
洞性徐脈	2 (0.30)	適用部位湿疹	8 (1.22)
心房細動	1 (0.15)	適用部位皮膚炎	28 (4.27)
徐脈	11 (1.68)	無力症	1 (0.15)
心不全	3 (0.46)	死亡	1 (0.15)
血管障害	3 (0.46)	臨床検査	1 (0.15)
低血圧	3 (0.46)	血圧低下	1 (0.15)

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

なかった。一方、併用降圧剤の有無では「有」が67.99%であり、他の降圧剤との併用例が多く、Ca拮抗薬およびARBの併用率が高かった（それぞれ49.39%および45.12%）。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52週を超えて投与継続している症例が57.77%と半数以上であった。最大投与量は、「4 mg」が509例（77.59%）、次いで「8 mg」が121例（18.45%）であり、用法・用量（8 mg/日）を超える投与例はなかった。

### 3.2 安全性

#### 3.2.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例656例の副作用発現状況を表2に示す。副作用発現割合は14.33%（94/656例）であり、主な副作用は、適用部位皮膚炎28例（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。

また、重篤な副作用は、徐脈、心不全が各3例、低血圧2例、脳梗塞、心房細動、完全房室ブロック、死亡（他院での死亡であり死因等の詳細不明の症例）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。

合併症（肝機能障害）の有無、合併症（不整脈）の有無、総投与期間の3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 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33.33%（15/45例）、重篤な副作用の発現割合は

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 <sup>*</sup>	検定	
全症例数		656	94 (14.33)		
性別	男	309	42 (13.59)	Fisher p = 0.6559	
	女	347	52 (14.99)		
	妊娠	無	346		52 (15.03)
		有	0		0 (—)
		不明・未記載	1		0 (0.00)
不明・未記載	0	0 (—)			
診断名	本態性高血圧 <sup>注1)</sup>	軽症 (I度)	341	50 (14.66)	Cochran-Armitage p = 0.3464
		中等症 (II度)	184	21 (11.41)	
		重症 (III度)	63	15 (23.81)	
		不明	32	6 (18.75)	
		その他の疾患	36	2 (5.56)	
		心房細動	19	2 (10.53)	
		心室性期外収縮	6	0 (0.00)	
		洞性頻脈	3	0 (0.00)	
		徐脈	3	0 (0.00)	
		狭心症	2	0 (0.00)	
その他		4	0 (0.00)		
本剤投与開始時年齢	< 65歳	174	23 (13.22)	Cochran-Armitage p = 0.6864	
	65歳 ≤ ~ < 75歳	185	27 (14.59)		
	75歳 ≤ ~	297	44 (14.81)		
	不明・未記載	0	0 (—)		
身長	< 150 cm	103	14 (13.59)	Cochran-Armitage p = 0.7396	
	150 cm ≤ ~ < 170 cm	305	40 (13.11)		
	170 cm ≤ ~	77	9 (11.69)		
	不明・未記載	171	31 (18.13)		
体重	< 45 kg	76	8 (10.53)	Cochran-Armitage p = 0.5520	
	45 kg ≤ ~ < 65 kg	294	40 (13.61)		
	65 kg ≤ ~	156	22 (14.10)		
	不明・未記載	130	24 (18.46)		
BMI	< 18.5	52	8 (15.38)	Cochran-Armitage p = 0.8539	
	18.5 ≤ ~ < 25	279	33 (11.83)		
	25 ≤ ~ < 30	114	19 (16.67)		
	30 ≤ ~	31	2 (6.45)		
	不明・未記載	180	32 (17.78)		
腹囲	< 85 cm	39	6 (15.38)	Cochran-Armitage p = 1.0000	
	85 cm ≤ ~ < 90 cm	18	5 (27.78)		
	90 cm ≤ ~	24	3 (12.50)		
	不明・未記載	575	80 (13.91)		
罹病期間	~ < 1年	29	5 (17.24)	Cochran-Armitage p = 0.9325	
	1年 ≤ ~ < 5年	77	11 (14.29)		
	5年 ≤ ~ < 10年	48	10 (20.83)		
	10年 ≤ ~	78	11 (14.10)		
	不明・未記載	424	57 (13.44)		
受診区分	入院	93	10 (10.75)	Fisher p = 0.3398	
	外来	563	84 (14.92)		
	不明・未記載	0	0 (—)		
喫煙習慣	無	461	61 (13.23)	Fisher p = 0.3108	
	有	125	21 (16.80)		
	不明・未記載	70	12 (17.14)		

<sup>注1)</sup> 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 <sup>※</sup>	検定	
飲酒習慣	無	373	53 (14.21)	Fisher p = 0.8971	
	有	186	25 (13.44)		
	不明・未記載	97	16 (16.49)		
過敏性素因	無	599	83 (13.86)	Fisher p = 0.1508	
	有	25	6 (24.00)		
	不明・未記載	32	5 (15.63)		
既往歴	無	521	70 (13.44)	Fisher p = 0.2150	
	有	135	24 (17.78)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症	無	91	9 (9.89)	Fisher p = 0.2580	
	有	565	85 (15.04)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (腎機能障害)	無	573	82 (14.31)	Fisher p = 1.0000	
	有	83	12 (14.46)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
	腎機能 <sup>注2)</sup>	軽度低下	7		2 (28.57)
		中等度低下	43		9 (20.93)
高度低下		33	1 (3.03)		
不明	0	0 (-)			
合併症 (肝機能障害)	無	611	79 (12.93)	Fisher p = 0.0007	
	有	45	15 (33.33)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
	肝機能 <sup>注3)</sup>	軽度低下	39		13 (33.33)
		中等度低下	5		2 (40.00)
高度低下		1	0 (0.00)		
不明		0	0 (-)		
合併症 (肝機能障害) 〈重篤な副作用〉	無	611	8 (1.31)	Fisher p = 0.0338	
	有	45	3 (6.67)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
	肝機能 <sup>注3)</sup>	軽度低下	39		3 (7.69)
		中等度低下	5		0 (0.00)
高度低下		1	0 (0.00)		
不明		0	0 (-)		
合併症 (不整脈)	無	486	60 (12.35)	Fisher p = 0.0215	
	有	170	34 (20.00)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (心不全)	無	523	71 (13.58)	Fisher p = 0.2702	
	有	133	23 (17.29)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (狭心症)	無	528	74 (14.02)	Fisher p = 0.6733	
	有	128	20 (15.63)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (糖尿病)	無	530	75 (14.15)	Fisher p = 0.7782	
	有	126	19 (15.08)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (脂質異常症)	無	367	44 (11.99)	Fisher p = 0.0571	
	有	289	50 (17.30)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
合併症 (高尿酸血症)	無	563	78 (13.85)	Fisher p = 0.4239	
	有	93	16 (17.20)		
	不明・未記載	0	0 (-)		

<sup>注2)</sup> 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。

<sup>注3)</sup> 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 <sup>※</sup>	検定	
合併症 (その他)	無	370	53 (14.32)	Fisher p = 1.0000	
	有	286	41 (14.34)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
併用療法	無	373	57 (15.28)	Fisher p = 0.4339	
	有	283	37 (13.07)		
	不明・未記載	0	0 (-)		
前治療降圧剤	無	521	74 (14.20)	Fisher p = 0.7831	
	有	133	20 (15.04)		
	【内訳】	Ca拮抗薬	27	4 (14.81)	
		ACE阻害薬	4	0 (0.00)	
		ARB	30	3 (10.00)	
		β遮断薬	92	14 (15.22)	
		利尿剤	7	1 (14.29)	
		その他	4	0 (0.00)	
不明・未記載	2	0 (0.00)			
併用降圧剤 <sup>注4)</sup>	無	211	24 (11.37)	Fisher p = 0.1526	
	有	443	70 (15.80)		
	【内訳】	Ca拮抗薬	322	55 (17.08)	
		ACE阻害薬	58	13 (22.41)	
		ARB	294	40 (13.61)	
		β遮断薬	21	3 (14.29)	
		利尿剤	99	13 (13.13)	
		その他	35	4 (11.43)	
	【内訳】 <sup>注5)</sup>	1剤併用	229	37 (16.16)	
		2剤併用	128	21 (16.41)	
		3剤併用	60	9 (15.00)	
4剤以上併用		26	3 (11.54)		
症例数		443	70		
平均±標準偏差	1.7±0.9	1.7±0.9			
不明・未記載	2	0 (0.00)			
併用薬 (降圧剤以外)	無	139	16 (11.51)	Fisher p = 0.3403	
	有	515	78 (15.15)		
	不明・未記載	2	0 (0.00)		
総投与期間 <sup>注6)</sup>	≤2週	36	12 (33.33)	Cochran-Armitage p < 0.0001	
	2週<~≤4週	31	10 (32.26)		
	4週<~≤12週	64	23 (35.94)		
	12週<~≤26週	83	26 (31.33)		
	26週<~≤52週	63	18 (28.57)		
	52週<~	374	3 (0.80)		
	不明・未記載	5	2 (40.00)		
	症例数	651	92		
平均±標準偏差	282.5±163.7	118.4±111.5			
最大投与量 <sup>注7)</sup>	<4mg	26	4 (15.38)	Cochran-Armitage p = 0.5406	
	4mg	508	74 (14.57)		
	4mg<~<8mg	0	0 (-)		
	8mg	121	15 (12.40)		
	8mg<	0	0 (-)		
	不明・未記載	1	1 (100.00)		
	症例数	656	94		
平均±標準偏差	4.7±1.6	4.6±1.6			

注4) 副作用発現症例については、初発の副作用発現日時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、休業した症例については、休業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。

6.67% (3/45例) であり、それぞれ「無」群の副作用発現症例割合 (12.93% (79/611例), 1.31% (8/611例)) と比較して有意に高かった。

なお、「有」群で発現した重篤副作用は、完全房室ブロック、心房細動、心不全が各1例であった。

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。

## ② 総投与期間

総投与期間を「 $\leq 2$  週」「 $2$  週 $<$   $\sim$   $\leq 4$  週」「 $4$  週 $<$   $\sim$   $\leq 12$  週」「 $12$  週 $<$   $\sim$   $\leq 26$  週」「 $26$  週 $<$   $\sim$   $\leq 52$  週」「 $52$  週 $<$   $\sim$ 」に層別した際の各群の副作用発現割合は、それぞれ 33.33% (12/36例), 32.26% (10/31例), 35.94% (23/64例), 31.33% (26/83例), 28.57% (18/63例), 0.80% (3/374例) であり、「 $52$  週 $<$   $\sim$ 」群の副作用発現割合が最も低く、有意差が認められた。

また、副作用の発現時期について確認した結果、投与開始日から 26 週 (約 6 カ月) までに副作用の約 70%  $\sim$  90% が発現していた (図 2, 表 5)。

## ③ 不整脈 (合併症) の有無

不整脈の有無別において、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、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)。

## 3.3 有効性

### 3.3.1 有効率

有効性解析対象症例 483 例における本剤投与後 52 週以降または中止時点での医師判断による有効率は、93.37% (451/483例), 標準観察期間である 52 週を超えた症例の有効率は 98.03% (298/304例) (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 52 週 ( $\pm 2$  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、99.13% (114/115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 483 例のうち、「本剤投与前」および「有効性判定時 (本剤投与後 52 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、52 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) および脈拍数の集計結果を表 7 に示す。52 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  $\pm$  標準偏差は  $147.8 \pm 17.8 / 82.7 \pm 12.7$  mmHg であり、有効性判定時 (投与後 52 週以降) の測定値との差は  $-17.6 \pm 18.7 / -9.7 \pm 12.9$  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、収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数ともに有意な低下が認められた。

なお、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、 $25.1$  mmHg /  $17.8$  mmHg 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。既往歴の有無, 合併症 (狭心症) の有無, 合併症 (高尿酸血症) 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  $\sim$  中等症) に対する使用実態下における本剤の長期投与 (1 年間) での安全性情報の収集・評価を目的として実施した。

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		656	61 (9.30)		33 (5.03)	
合併症 (肝機能障害)	無	611	53 (8.67)	Fisher p = 0.0578	26 (4.26)	Fisher p = 0.0049
	有	45	8 (17.78)		7 (15.56)	
	不明・未記載	0	0 (—)		0 (—)	
合併症 (不整脈)	無	486	39 (8.02)	Fisher p = 0.0657	21 (4.32)	Fisher p = 0.1590
	有	170	22 (12.94)		12 (7.06)	
	不明・未記載	0	0 (—)		0 (—)	

※ 括弧内の数値は発現割合を示す。

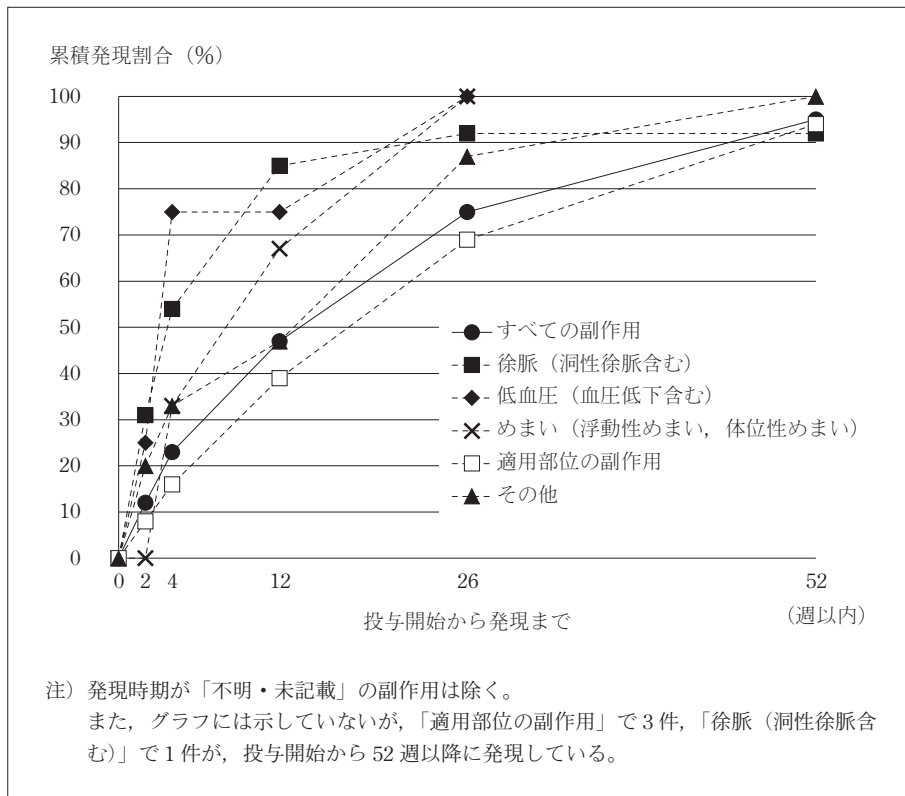


図2 副作用の発現時期と累積発現割合

表5 副作用の発現時期

副作用等の種類	副作用等の発現時期および発現件数 (累積発現割合)*						不明・未記載	合計
	投与開始日 ～2週	2～4週	4～12週	12～26週	26～52週	52週～		
全体	12 (12)	11 (23)	24 (47)	28 (75)	20 (95)	3 (98)	2	100
適用部位の副作用	5 (8)	5 (16)	14 (39)	19 (69)	15 (94)	2 (97)	2	62
徐脈 (洞性徐脈含む)	4 (31)	3 (54)	4 (85)	1 (92)	0 (—)	1 (100)	0	13
めまい (浮動性めまい・体位性めまい)	0 (—)	0 (—)	2 (33)	2 (67)	2 (100)	0 (—)	0	6
低血圧 (血圧低下含む)	0 (—)	1 (25)	2 (75)	0 (—)	1 (100)	0 (—)	0	4
その他	3 (20)	2 (33)	2 (47)	6 (87)	2 (100)	0 (—)	0	15

※ 括弧内は副作用等の種類別の合計に対する累積発現割合を示す。

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		483	451 (93.37)	32		
性別	男	232	219 (94.40)	13	Fisher p = 0.4651	
	女	251	232 (92.43)	19		
	妊娠	無	250	231 (92.40)	19	
		有	0	0 (-)	0	
		不明・未記載	1	1 (100.00)	0	
不明・未記載	0	0 (-)	0			
診断名	本態性高血圧 <sup>注1)</sup>	483	451 (93.37)	32	Fisher p = 0.7037	
	軽症 (I度)	310	288 (92.90)	22		
	中等症 (II度)	173	163 (94.22)	10		
本剤投与開始時年齢	< 65歳	132	124 (93.94)	8	Cochran-Armitage p = 0.6618	
	65歳 ≤ ~ < 75歳	134	126 (94.03)	8		
	75歳 ≤ ~	217	201 (92.63)	16		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
身長	< 150 cm	75	69 (92.00)	6	Cochran-Armitage p = 0.3777	
	150 cm ≤ ~ < 170 cm	232	219 (94.40)	13		
	170 cm ≤ ~	69	66 (95.65)	3		
	不明・未記載	107	97 (90.65)	10		
体重	< 45 kg	53	50 (94.34)	3	Cochran-Armitage p = 0.8635	
	45 kg ≤ ~ < 65 kg	229	216 (94.32)	13		
	65 kg ≤ ~	122	116 (95.08)	6		
	不明・未記載	79	69 (87.34)	10		
BMI	< 18.5	35	32 (91.43)	3	Cochran-Armitage p = 0.6395	
	18.5 ≤ ~ < 25	215	204 (94.88)	11		
	25 ≤ ~ < 30	92	87 (94.57)	5		
	30 ≤ ~	26	25 (96.15)	1		
	不明・未記載	115	103 (89.57)	12		
腹囲	< 85 cm	34	31 (91.18)	3	Cochran-Armitage p = 0.8153	
	85 cm ≤ ~ < 90 cm	15	13 (86.67)	2		
	90 cm ≤ ~	18	17 (94.44)	1		
	不明・未記載	416	390 (93.75)	26		
罹病期間	~ < 1年	20	17 (85.00)	3	Cochran-Armitage p = 0.0679	
	1年 ≤ ~ < 5年	69	65 (94.20)	4		
	5年 ≤ ~ < 10年	37	37 (100.00)	0		
	10年 ≤ ~	62	60 (96.77)	2		
	不明・未記載	295	272 (92.20)	23		
受診区分	入院	65	60 (92.31)	5	Fisher p = 0.7874	
	外来	418	391 (93.54)	27		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
喫煙習慣	無	336	316 (94.05)	20	Fisher p = 1.0000	
	有	104	98 (94.23)	6		
	不明・未記載	43	37 (86.05)	6		
飲酒習慣	無	277	258 (93.14)	19	Fisher p = 0.2842	
	有	149	143 (95.97)	6		
	不明・未記載	57	50 (87.72)	7		

<sup>注1)</sup> 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 <sup>※</sup>	無効		
過敏性素因	無	447	418 (93.51)	29	Fisher p = 0.6217	
	有	19	19 (100.00)	0		
	不明・未記載	17	14 (82.35)	3		
既往歴	無	385	366 (95.06)	19	Fisher p = 0.0057	
	有	98	85 (86.73)	13		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
合併症	無	63	59 (93.65)	4	Fisher p = 1.0000	
	有	420	392 (93.33)	28		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
合併症 (腎機能障害)	無	427	401 (93.91)	26	Fisher p = 0.2454	
	有	56	50 (89.29)	6		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
	腎機能 <sup>注2)</sup>	軽度低下	6	6 (100.00)		0
		中等度低下	30	25 (83.33)		5
高度低下		20	19 (95.00)	1		
不明	0	0 (—)	0			
合併症 (肝機能障害)	無	450	419 (93.11)	31	Fisher p = 0.7143	
	有	33	32 (96.97)	1		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
	肝機能 <sup>注3)</sup>	軽度低下	30	29 (96.67)		1
		中等度低下	3	3 (100.00)		0
高度低下		0	0 (—)	0		
不明		0	0 (—)	0		
合併症 (不整脈)	無	355	331 (93.24)	24	Fisher p = 1.0000	
	有	128	120 (93.75)	8		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
合併症 (心不全)	無	388	366 (94.33)	22	Fisher p = 0.1056	
	有	95	85 (89.47)	10		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
合併症 (狭心症)	無	384	364 (94.79)	20	Fisher p = 0.0215	
	有	99	87 (87.88)	12		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
合併症 (糖尿病)	無	388	364 (93.81)	24	Fisher p = 0.4886	
	有	95	87 (91.58)	8		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
合併症 (脂質異常症)	無	267	253 (94.76)	14	Fisher p = 0.1997	
	有	216	198 (91.67)	18		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
合併症 (高尿酸血症)	無	412	390 (94.66)	22	Fisher p = 0.0160	
	有	71	61 (85.92)	10		
	不明・未記載	0	0 (—)	0		
合併症 (その他)	無	267	248 (92.88)	19	Fisher p = 0.7145	
	有	216	203 (93.98)	13		
	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 <sup>※</sup>	無効		
併用療法	無	267	248 (92.88)	19	Fisher p = 0.7145	
	有	216	203 (93.98)	13		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
前治療降圧剤	無	385	359 (93.25)	26	Fisher p = 0.8161	
	有 【内訳】	Ca拮抗薬	96	91 (94.79)		5
		ACE阻害薬	21	19 (90.48)		2
		ARB	3	3 (100.00)		0
		β遮断薬	21	20 (95.24)		1
		利尿剤	67	65 (97.01)		2
		その他	4	4 (100.00)		0
その他	2	1 (50.00)	1			
不明・未記載	2	1 (50.00)	1			
併用降圧剤 <sup>注4)</sup>	無	153	147 (96.08)	6	Fisher p = 0.1625	
	有 【内訳】	Ca拮抗薬	328	303 (92.38)		25
		ACE阻害薬	232	215 (92.67)		17
		ARB	45	41 (91.11)		4
		β遮断薬	210	197 (93.81)		13
		利尿剤	20	17 (85.00)		3
		その他	69	64 (92.75)		5
その他	24	20 (83.33)	4			
不明・未記載	2	1 (50.00)	1			
併用薬 (降圧剤以外)	無	96	90 (93.75)	6	Fisher p = 1.0000	
	有	385	360 (93.51)	25		
	不明・未記載	2	1 (50.00)	1		
総投与期間 <sup>注5)</sup>	≤ 2週	14	11 (78.57)	3	Cochran-Armitage p < 0.0001	
	2週 < ~ ≤ 4週	15	11 (73.33)	4		
	4週 < ~ ≤ 12週	44	35 (79.55)	9		
	12週 < ~ ≤ 26週	60	53 (88.33)	7		
	26週 < ~ ≤ 52週	46	43 (93.48)	3		
	52週 < ~	304	298 (98.03)	6		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
症例数	483	451	32			
平均 ± 標準偏差	303.3 ± 151.8	313.5 ± 144.5	159.5 ± 178.9			
最大投与量	< 4 mg	15	14 (93.33)	1	Cochran-Armitage p = 0.0869	
	4 mg	378	349 (92.33)	29		
	4 mg < ~ < 8 mg	0	0 (-)	0		
	8 mg	90	88 (97.78)	2		
	8 mg <	0	0 (-)	0		
	不明・未記載	0	0 (-)	0		
	症例数	483	451	32		
平均 ± 標準偏差	4.7 ± 1.6	4.7 ± 1.7	4.2 ± 1.1			

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

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

また、本調査の副作用発現割合は14.33%であり、使用成績調査(13.25%)<sup>3)</sup>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(29.5%)<sup>4)</sup>より低かった。また、主な副作用は、適用部位皮膚炎、適用部位そう痒感、徐脈、適用部位湿疹等であり、使用成績調査<sup>3)</sup>と同様であった。

また、患者背景別副作用発現状況の解析において有意差が認められた項目のうち、肝機能障害(合併症)について述べる。発現した副作用を、適用部位の副作用とそれ以外の副作用に分けて肝機能障害(合併症)の有無別に確認した結果、適用部位以外の副作用においてのみ、肝機能障害「有」群の副作用発現割合が有意に高かった。そこで、肝機能障害「有」群で発現した適用部位以外の副作用の種類を見ると、徐脈、浮動性めまい、完全房室ブロック、心房細動、心不全、喘鳴、便秘(計7例8件)であった。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、「使用上の注意」のとおり肝機能障害合併例

への慎重な投与が必要と考える。

総投与期間については、「52週<～」群の副作用発現割合が低かったことにより有意差が認められたと考えられ、副作用の種類別の発現時期において投与開始日から26週(約6カ月)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、長期投与に伴う新たな問題点は認められなかった。

有効性については、本剤投与前と有効性判定時の血圧変化値において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ことに加え、この変化値は、本態性高血圧症(軽症～中等症)の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。また、有効性解析対象症例のうち、特定使用成績調査の標準観察期間を超える「52週<～」群の有効率は98.03%、52週(±2週)時点で有効性が評価された115例では99.13%の有効率が得られた。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の、使用実態下における長期投与時の本剤の有効性が確認された。

## 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) 松岡博昭ほか：日本人本態性高血圧症（Ⅰ度・Ⅱ度）

患者を対象としたビソプロロール貼付剤（TY-0201）の長期投与時の安全性および有効性の検討. *Prog Med* 2013; **33**: 2421-2431.

- 3) 高杉紘史ほか：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<sup>®</sup>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. *診療と新薬* 2023; **60**: 1-19.
- 4) トーアエイヨー株式会社：ビソノテープ2 mg，ビソノテープ4 mg，ビソノテープ8 mg 電子添文，2022年4月改訂（第6版）.